

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

Einfluss der Tageszeit auf rTMS bei Depression:  
eine retrospektive Analyse

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Vorgelegt von  
Ali Hasyan

17.02.2023



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

Einfluss der Tageszeit auf rTMS bei Depression:  
eine retrospektive Analyse

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Vorgelegt von  
Ali Hasyan

17.02.2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Phil. Martin Schecklmann

2. Berichterstatter: PD. Dr. med. Julian Hellmann-Regen

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2023

## Inhalt

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	V
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Depression.....	1
1.1.1. Definition .....	1
1.1.2. Klassifikation .....	2
1.1.3. Epidemiologie.....	3
1.1.4. Ätiologie .....	5
1.1.5. Therapie .....	7
1.2. Transkranielle Magnetstimulation .....	8
1.2.1. Hintergrund.....	8
1.2.2. Technische Grundlagen .....	8
1.2.3. Anatomische Grundlage (dorsolateraler präfrontaler Kortex).....	9
1.2.4. Physiologische Grundlage (Neuroplastizität) .....	10
1.2.5. Stimulationstypen (Stimulationsformen) .....	10
1.2.6. Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Depressionen.....	11
1.2.7. Weitere Anwendungsbereiche der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation.....	12
<b>2. Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	15
<b>3. Material und Methoden</b> .....	16
3.1. Aufbau der Arbeit.....	16
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
3.3. Studienkollektiv .....	17
3.3.1. Patient*innen-Charakteristika .....	17
3.3.2. Krankheitscharakteristika .....	18
3.3.3. Begleiterkrankungen .....	18
3.3.4. Psychopharmaka.....	19
3.4. Ablauf der Stimulation.....	21
3.4.1. Die individuelle motorische Reizschwelle.....	21
3.4.2. Technische Angaben .....	22
3.4.3. Behandlungsprotokoll .....	24

3.5.	Klinische Ratings .....	24
3.6.	Statistische Methoden.....	25
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1.	Angaben zu demographischen und klinischen Daten.....	26
4.1.1.	Allgemeine demografische Daten .....	26
4.1.2.	Klinische Angaben.....	27
4.1.2.1.	Hauptdiagnosen .....	27
4.1.2.2.	Schwergrad der Erkrankung.....	27
4.1.2.3.	Antidepressive Therapie .....	27
4.1.2.4.	Behandlungsdaten .....	28
4.2.	Angaben zu klinischem Rating .....	28
4.2.1.	Das gesamte Kollektiv .....	28
4.2.2.	Gruppenvergleiche .....	29
4.2.2.1.	Hamilton Rating Scale for Depression – Gesamtscore-Analyse .....	30
4.2.2.2.	Beck-Depressions-Inventar – Gesamtscore-Analyse.....	30
4.3.	Verträglichkeit und Nebenwirkungen.....	31
4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	32
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>34</b>
5.1.	Diskussion – Studiendesign.....	34
5.2.	Diskussion - Studienkollektiv .....	36
5.2.1.	Demographische Daten.....	36
5.2.2.	Psychopharmaka.....	36
5.3.	Ergebnisdiskussion.....	37
5.3.1.	Zu den Ergebnissen im Gesamtkollektiv.....	37
5.3.2.	Zu den Ergebnissen beim Gruppenvergleich.....	38
5.3.3.	Nebenwirkungen.....	40
5.4.	Fazit .....	41
5.5.	Perspektiven.....	42
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>43</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>45</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>61</b>

**Lebenslauf**..... 62  
**Eidesstattliche Erklärung**..... 62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Hauptkategorien affektiver Störungen nach ICD-10 .....	2
Tabelle 2. Demographische Angaben in beiden Untersuchungsgruppen.....	17
Tabelle 3. Krankheitscharakteristika: Diagnoseverteilung in beiden Untersuchungsgruppen .....	18
Tabelle 4. Krankheitscharakteristika: Verteilung der Begleiterkrankungen .....	19
Tabelle 5. Verteilung der Antidepressiva in beiden Untersuchungsgruppen .....	20
Tabelle 6. Verteilung der Schlafmedizin in beiden Untersuchungsgruppen.....	20
Tabelle 7. Verteilung der sonstigen Psychopharmaka in beiden Untersuchungsgruppen .....	21
Tabelle 8. Änderung der Medikation während der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation ...	21
Tabelle 9. Cut-off-Werte für das BDI-II.....	24
Tabelle 10. Cut-off-Werte für HAMD-17 .....	25
Tabelle 11. Verteilung der allgemeinen demographischen Daten in beiden Untersuchungsgruppen.	26
Tabelle 12. Verteilung der Hauptdiagnosen in den beiden Untersuchungsgruppen.....	27
Tabelle 13. Schweregrad der Erkrankung in den beiden Untersuchungsgruppen.....	27
Tabelle 14. Verteilung der Antidepressiva in den beiden Untersuchungsgruppen .....	28
Tabelle 15. Stimulationsdaten der beiden Untersuchungsgruppen .....	28
Tabelle 16. Statistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert im Gesamtkollektiv .....	29
Tabelle 17. Statistik bei gepaarten Stichproben: Differenzen.....	29
Tabelle 18. Statistik bei gepaarten Stichproben: Signifikanz .....	29
Tabelle 19. Gruppenstatistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert .....	30
Tabelle 20. Gruppenstatistik: t-Test für die Mittelwertgleichheit .....	30
Tabelle 21. Gruppenstatistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert .....	31
Tabelle 22. Gruppenstatistik: t-Test für die Mittelwertgleichheit .....	31
Tabelle 23. Nebenwirkungen in den beiden Untersuchungsgruppen .....	32

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1. Verläufe unipolarer depressiver Störungen</i> .....	4
<i>Abbildung 2. Das genutzte Repetitive-transkranielle-Magnetstimulations-Gerät</i> .....	23
<i>Abbildung 3. Die verwendete Spule</i> .....	23
<i>Abbildung 4. Altersverteilung im Gesamtkollektiv</i> .....	26

## Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DLPFC	Dorsolateral prefrontal Cortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (engl. gamma-Aminobutyric acid)
HAMD	Hamilton rating scale for depression
Hz	Hertz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
Medbo	Medizinische Einrichtungen des Bezirks Oberpfalz
ms	Millisekunde
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standartabweichung
sog.	Sogenannt
Syn.	Synonym
TBS	Thetaburst-Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

## 1.1. Depression

Der Begriff *Depression* stammt aus dem lateinischen Wort *deprimere* im Sinne von *herunter- und niederdrücken* ab (Hättenschwiler et al., 2004). In der griechischen Antike wurde der Terminus der *Melancholie* (Schwarzgalligkeit) für die Bezeichnung eines mutlos-traurigen Geistes- und Gemütszustands verwendet, dessen Ursache in der schwarzen Gallenflüssigkeit vermutet wurde (daher die Bezeichnung *Melancholie*) (Hättenschwiler et al., 2004; Möller et al., 2011).

Die Grundlagen des heutigen Verständnisses der Depression wurden durch den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857–1939) und den deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1856–1926) entscheidend geprägt (Hättenschwiler et al., 2004). Bleuler sah in der Depression ein Syndrom, das er in „Drei-Gruppen-Symptome“ einteilte (sog. depressive Trias): „depressive Verstimmung“, „Hemmung des Gedankenganges“ und „Hemmung der Entschlussfähigkeit und des Handelns“ (Hättenschwiler et al., 2004; Möller et al., 2011). Auf den Münchner Psychiater und Hochschullehrer Kraepelin gehen bedeutende Entwicklungen in der naturwissenschaftlichen Psychiatrie zurück. Er prägte den Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ und vereinigte in einem System die verschiedenen Formen der Melancholie unter der Bezeichnung „depressive Zustände“ (Hättenschwiler et al., 2004). Die von ihm definierten Krankheitskategorien sind in der Klassifikation psychischer Störungen bis heute erhalten geblieben (Pawlik, 2006; Weber et al., 2006).

### 1.1.1. Definition

Die Depression wird in der Psychiatrie den affektiven Störungen zugeordnet, die sich durch krankhafte Veränderungen der Stimmungslage auszeichnen (Dilling et al., 2012; Hautzinger, 2013). In der nationalen Versorgungsleitlinie der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) wird eine Depression wie folgt definiert: „Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind“ (DGPPN et al., 2015).

Depressive Erkrankungen kommen häufig zugleich mit anderen psychischen Störungen wie Angststörungen, Essstörungen, somatoformen Störungen sowie Substanzmissbrauch und Suchtstörungen vor (Lépine, 1994; Spaner et al., 1994; DGPPN et al., 2015). Diese Komorbiditäten gehen oftmals mit zusätzlichen psychopathologischen Beeinträchtigungen einher, was die Behandlung der Depression häufig erschwert und meist eine ungünstige Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs mit sich bringt (Andrade et al., 1994; Roy-Byrne

et al., 2000; DGPPN et al., 2015). Die Komorbiditätsrate bei affektiven Störungen liegt laut einer Studie von Wittchen et al. bei 69 % (Wittchen et al., 1992). Aus dem Modul *Psychische Störung* des Bundesgesundheitsurvey aus dem Jahr 1998 (BGS98) geht hervor, dass mindestens eine weitere psychische Störung bei 60 % der Patient\*innen mit einer depressiven Episode vorlag (Wittchen & Pittrow, 2002).

### 1.1.2. Klassifikation

In der Klassifikation der depressiven Störungen haben sich in Klinik und Forschung zwei Systeme durchgesetzt:

- 1) Das internationale Klassifikationssystem ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (World Health Organization 2010)
- 2) Das DSM-V der American Psychiatric Association (APA) (American Psychiatric Association 2014)

Alle Depressionen, Manien, Dysthymien und Zylothymien werden durch die WHO im ICD-10-Klassifikationssystem unter dem Begriff der *affektiven Störungen* (F30–F39) zusammengefasst (Dilling et al., 2012; DGPPN et al., 2015). Das DSM-V-Klassifikationssystem widmet den depressiven Störungen (*Depressive Disorder*) im Gegensatz zu ICD-10 ein gesondertes Kapitel, getrennt vom Kapitel über bipolare Störungen (DGPPN et al., 2015). Zur Detektion psychiatrischer Störungen hat sich in Deutschland das offizielle Klassifikationssystem der WHO (ICD-10) durchgesetzt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Hauptkategorien affektiver Störungen nach ICD-10. Quelle: DGPPN et al., 2015

<b>F30</b>	Manische Episode
<b>F31</b>	Bipolare affektive Störung
<b>F32</b>	Depressive Episode
<b>F33</b>	Rezidivierende depressive Störungen
<b>F34</b>	Anhaltende affektive Störungen
<b>F38</b>	Sonstige affektive Störungen
<b>F39</b>	Nicht näher bezeichnete affektive Störungen

Nach ICD-10 werden die Symptome einer depressiven Störung in Haupt- und Zusatzsymptome unterteilt (World Health Organisation, 2010; DGPPN et al., 2015).

Als Hauptsymptome gelten (DGPPN et al., 2015):

- depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung

Zu den Zusatzsymptomen zählen (DGPPN et al., 2015):

- Verminderung der Konzentration und Aufmerksamkeit
- Selbstwertmangel und ein herabgesetztes Selbstvertrauen
- Gefühle von Wertlosigkeit und Schuldgefühle
- unrealistisch negativ und pessimistisch verzerrte Zukunftsperspektiven
- Suizidalität (in Form von Suizidgedanken oder Suizidhandlungen)
- Schlafstörungen jeder Art (Hypersomnia oder Insomnia)
- Appetitverlust

Für die Diagnose einer depressiven Störung müssen nach Diagnosekriterien gemäß ICD-10 mindestens zwei Haupt- und zwei Nebensymptome vorliegen, die mindestens zwei Wochen hinweg andauern und eine Veränderung zur vorher vorherrschenden Stimmungslage darstellen (Kasper et al., 1997; DGPPN et al., 2015).

Je nach Symptomausprägung wird die Depression in 3 Schweregrade unterteilt (DGPPN et al., 2015):

- leichte depressive Episode (F32.0): bei 2 Haupt- und 2 Zusatzsymptomen
- mittelgradige depressive Episode (F32.1): bei 2 Haupt- und 3 bis 4 Zusatzsymptomen
- schwere depressive Episode (F32.2): bei 3 Haupt- und  $\geq 4$  Zusatzsymptomen

Der Verlauf wird in unipolare (F32.), bipolare (F31.) sowie rezidivierende (F33.) und anhaltende (F34.) affektive Störung unterteilt (Dilling et al., 2012; DGPPN et al., 2015).

### 1.1.3. Epidemiologie

Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Kessler, et al., 2003; World Health Organisation, 2010). Im Jahr 2015 waren weltweit ca. 300 Millionen Menschen daran erkrankt (Gerber et al., 2019).

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 16 bis 20 % gehören depressive Störungen national wie international zu den häufigsten Erkrankungen der Medizin (Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006; DGPPN et al., 2015). Frauen sind zahlreichen Studien zufolge von Depressionen doppelt so häufig betroffen wie Männer (Kessler, 2003; Jacobi et al., 2014; DGPPN et al., 2015). So liegt die 12-Monats-Prävalenz für Frauen bei 10,6 % und für Männer bei 4,8 % (Jacobi et al., 2014). Außerdem neigen Frauen im Verhältnis zu einem früheren Beginn einer Depression (Winkler et al., 2005), einer längeren Erkrankungsdauer (Winkler et al., 2005) sowie einem erhöhten Rückfallrisiko für weitere depressive Episoden (Kuehner, 2003; DGPPN et al., 2015).

Ein hoher sozioökonomischer Status (höheres Bildungsniveau, sichere berufliche Anstellung) korreliert mit einem niedrigen Erkrankungsrisiko (Bijl et al., 1998; DGPPN et al., 2015). Die 12-Monats-Prävalenz depressiver Störungen liegt bei Personen aus der unteren sozialen Schicht mit 14,0 % mehr als doppelt so hoch wie bei Personen aus hohen sozialen Schichten (6,3 %) (Jacobi et al., 2015).

Es resultieren 50 bis 63 % der Depressionen innerhalb von 3 bis 6 Monaten und 76 % innerhalb von 12 Monaten in einer Remission (Spijker et al., 2002). Rund 10 bis 20 % der Erkrankten leidet unter chronischen (über zwei Jahre andauernden) Verläufen (Spijker et al., 2002; DGPPN et al., 2015).

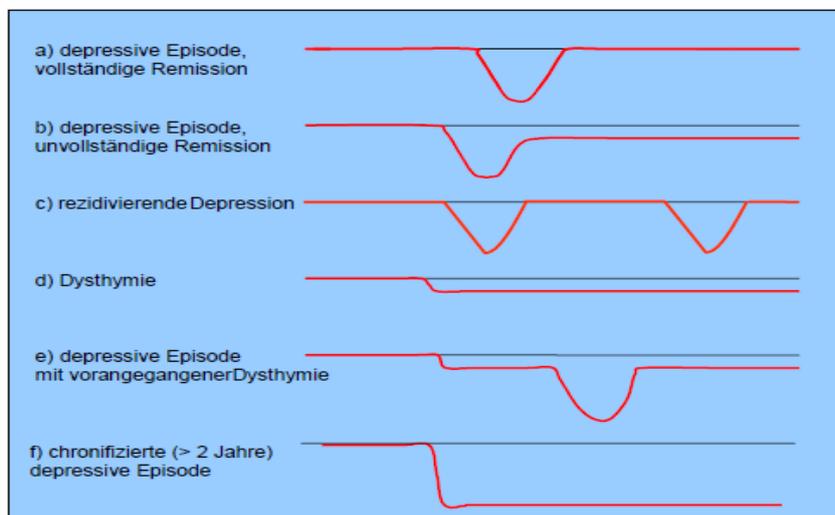


Abbildung 1. Verläufe unipolarer depressiver Störungen. Quelle: DGPPN et al., 2015

Etwa 40 bis 80 % der Patient\*innen mit einer Depression leiden an suizidalen Gedanken (Möller et al., 2011; Benkert, 2015). Es begehen 15 bis 30 % der Patient\*innen mit einer depressiven Störung einen Suizidversuch (Berger et al., 2004). Im Jahr 2019 verzeichnete die Todesursachenstatistik in Deutschland 9041 Suizide, darunter waren 6842 Männer (75,7 %)

und 2199 Frauen (24,3 %) (Schelhase, 2022). Pro Jahr beziffert die WHO weltweit ca. 800 000 Todesfälle durch Suizid (World Health Organisation, 2017).

#### 1.1.4. Ätiologie

Trotz intensiver Forschungsarbeit ist die Ätiologie der Depression bislang nicht vollständig geklärt (Berger et al., 2004). Es existieren viele Theorien, die auf eine multifaktorielle Entstehung der Erkrankung mit Beteiligung von biologischen (genetische Faktoren, biochemische Hypothesen etc.), psychologischen (Persönlichkeitsvariablen, dysfunktionale Überzeugungen, erlernte Hilflosigkeit etc.), sozialen (belastende Lebensereignisse, Sozialbeziehungen etc.) und Umweltfaktoren hinweisen (Kuehner, 2003; Ebert, 2011; Wittchen et al., 2010; Hautzinger, 2013). Diese Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, erhöhen oder senken, werden als *Vulnerabilität* (Anfälligkeit) bzw. *Resilienzfaktoren* (Widerstandsfähigkeit) bezeichnet (Cohrdes et al., 2022).

Die ätiologischen Erklärungsmodelle der Depression lassen sich der entsprechenden Fachliteratur ausführlich entnehmen (Dobson & Dozois, 2008). Im Nachfolgenden wird kurz auf die genetischen, neurobiologischen, psychologischen und sozialen Erklärungsansätze zur Entstehung von Depressionen eingegangen.

##### ➤ Genetische Faktoren

Die familiäre Häufung depressiver Erkrankungen wurde in einer Vielzahl an epidemiologischen Studien belegt (Bertelsen et al., 1977; DGPPN et al., 2015). Es wird zurzeit von einer genetischen Prädisposition mit Alteration verschiedener Gene als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung affektiver Störungen ausgegangen (Berger et al., 2004). Die Lokalisation genetischer Marker auf der DNA ist jedoch bislang nicht gelungen (DGPPN et al., 2015).

Das Risiko, an einer unipolaren Depression zu erkranken, ist bei Angehörigen ersten Grades von Depressionserkrankten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um etwa 50 % erhöht (DGPPN et al., 2015). Die Konkordanzrate für unipolare Störungen liegt bei zweieiigen Zwillingen bei 15 bis 20 % und bei eineiigen Zwillingen bei 50 % (Bertelsen et al., 1977; DGPPN et al., 2015).

##### ➤ Neurobiologische Faktoren

Einflüsse neurobiologischer Systeme auf die Entstehung der Depression werden seit Jahrzehnten erforscht. Bei der *Monoaminhypothese* wird von einem Defizit an einem oder mehreren Monoamin-Neurotransmittern als neurobiochemische Ursache für die Depression ausgegangen (Nutt, 2002; Stahl, 1998). Diskutiert wird hier ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt (Kasper et al., 1997; Klimek et al., 2002). Nach neuen Erkenntnissen haben auch Funktionsstörungen des gamma-aminobuttersäure(GABA)ergen,

glutamatergen und dopaminergen Systems eine Auswirkung auf die Entwicklung depressiver Störungen (Möller et al., 2011). Die Wirkungsmechanismen moderner Antidepressiva, die zu einer Erhöhung der Aminkonzentration im synaptischen Spalt führen, dienen als Beleg für die Monoaminhypothese (Möller et al., 2011). Ein weiterer Erklärungsansatz neben dem neurobiochemischen Erklärungsansatz der Monoaminhypothese ist eine neuroendokrinologische Regulationsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (sog. Astwood-Hoskins-Regelkreis) sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (kurz HPA-Achse, hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (Beblo & Lautenbacher, 2006; Holsboer, 2000).

#### ➤ Psychologische Faktoren

Als wichtigste psychologische Erklärungsansätze für das Risiko der Entwicklung einer Depression haben sich besonders folgende Modelle etabliert:

- das Modell der erlernten Hilflosigkeit von Martin E. P. Seligman, nach dem Depressionen das Resultat der Erfahrung der Nichtkontrolle über subjektiv bedeutsame Bedingungen ist (Miller & Seligman, 1975; Overmier & Seligman, 1967)
- die kognitive Theorie (kognitive Realitätsverzerrung) nach Aron T. Beck, wonach negative Lebensereignisse eine negative kognitive Schemata auslösen, die für Depressionen ursächlich sind (Beck A.T. 1974, zitiert nach Hautzinger, 2013)
- die Verstärkerverlust-Theorie nach Peter M. Lewinsohn, wonach der Verlust an positiven Verstärkern verantwortlich für die Entstehung einer Depression ist (Lewinsohn & Graf, 1973)
- das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (syn. Diathese-Stress-Modell), nach dem die Entstehung einer Depression bei genetisch vulnerablen Personen erst im Zusammenwirken von Auslösefaktoren wie z.B. hormoneller Umstellung im Wochenbett sowie psychosozialen Faktoren (wie Verluste, Trennungen, Konflikte, usw.) bedingt wird (Berger et al., 2004).

#### ➤ Soziale Faktoren

In Zusammenhang mit der Entstehung einer depressiven Störung werden mangelnde soziale Unterstützung und negative Lebensereignisse gesehen. Es konnte in zahlreichen Querschnittsanalysen zum Zusammenhang sozialer Unterstützung und Depression gezeigt werden, dass Depressionserkrankten im Vergleich zu Gesunden geringere soziale Unterstützung wahrnehmen (Belsher & Costello, 1991; Lewinsohn et al., 1997).

Ebenso können kritische Lebensereignisse, z. B. Tod oder Erkrankung einer nahestehenden Person, schwere eigene Erkrankung oder Unfall, Scheidung, Trennung oder Verlust des

Arbeitsplatzes, das Auftreten einer depressiven Störung mitbedingen (Hautzinger, 2013). In mehr als 75 % der Fälle von Depressionen findet sich in der Anamnese mindestens ein negatives Lebensereignis im letzten Jahr vor Erkrankungsbeginn (Mitchell, 2003).

### 1.1.5. Therapie

Die Behandlung der Depression bilden drei Therapiesäulen: Pharmakotherapie, Psychotherapie und nicht medikamentöse Therapieverfahren. Grundsätzlich kann die Behandlung in drei Therapiephasen unterteilt werden: die Akuttherapie, die der Linderung der akuten depressiven Symptomatik dient und sich meistens über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen erstreckt; die Erhaltungstherapie, die der Verringerung des Rückfallrisikos bei einem noch instabilen Zustand der Erkrankten dient und 4 bis 6 Monate nach der Akutbehandlung fortgesetzt wird, und die Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe, die der Früherkennung und der Vorbeugung einer Wiedererkrankung dient und bis zu mehreren Jahren aufrechterhalten wird (Kupfer, 1991; Ahrens B., 2000; DGPPN et al. 2015).

#### ➤ Pharmakotherapie

In der medikamentösen Therapie einer depressiven Störung kommen Antidepressiva zum Einsatz. In Deutschland steht für die Behandlung der Depression eine große Anzahl an zugelassenen Arzneimitteln aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung (DGPPN et al., 2015).

Die relevantesten Substanzgruppen sind (DGPPN et al., 2015):

- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
- selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)
- selektive Noradrenalin-Dopamin- Wiederaufnahme-Hemmer (SNDRI)
- nichtselektive Monoamin- Wiederaufnahme-Hemmer (NSMRI) bzw. trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)
- Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (MAOI)
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten
- weitere Substanzen: Trazodon, Agomelatin, Lithiumsalze, Johanniskraut

#### ➤ Psychotherapie

Zu den etablierten Psychotherapieverfahren bei einer depressiven Störung zählen die verhaltenstherapeutische, die psychodynamische, die modifiziert analytische, die gesprächstherapeutische, die systemische (paar- und familien-) therapeutische und die Interpersonelle Psychotherapie (Möller et al., 2011; DGPPN et al., 2015).

Die Psychotherapie wird zur Depressionsbehandlung in der Akuttherapie (meistens in Kombination mit medikamentöser Therapie) eingesetzt und kann zur Erhaltungstherapie bzw. zur Rezidivprophylaxe fortgesetzt werden (DGPPN et al., 2015).

➤ Nicht medikamentöse Therapieverfahren

Zu den nicht medikamentösen Verfahren zählen Elektrokrampftherapie (primär bei schwerer und therapieresistenter Depression), Lichttherapie (vor allem zur Behandlung saisonal abhängiger Depressionen), Schlafentzugstherapie (als adjuvante Therapie), Vagusnerv-Stimulation und die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (Albert et al., 1998; Lam et al., 2000; Malhi & Sachdev, 2002; Sackeim, 2001; DGPPN et al., 2015).

## 1.2. Transkranielle Magnetstimulation

### 1.2.1. Hintergrund

Die TMS gilt als eine wirksame, nicht invasive Methode zur Behandlung der Depression (Somani & Kar, 2019). Mithilfe Magnetfelder wird die elektrische Hirnaktivität in umschriebenen Kortexarealen gezielt stimuliert (CADTH, 2014; Siebner & Ziemann, 2007). Auf diese Weise können kortikal erregende und hemmende Einflüsse sowohl lokal als auch intra- oder interhemisphäriell moduliert werden (CADTH, 2014; Oliviero et al., 2003; Siebner & Ziemann, 2007).

Die ersten Untersuchungen mit einer modernen Variante der TMS führten Anthony Barker und sein Team im Jahr 1985 durch (Barker et al., 1985). Sie fand damals Verwendung als diagnostische Methode in der Erfassung der Funktion zentraler motorischer Bahnen (Barker et al., 1987; Schriefer et al., 1989) und galt als Ersatz für die transkranielle elektrische Stimulation (*Transcranial Electric Stimulation*, kurz TES) (Ingram & Swash, 1987). Erst im Jahr 1993 berichteten Höflich et al. erstmalig über die Verwendung der TMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) als therapeutische Methode in der Behandlung von medikamentenresistenter depressiver Störung (Höflich et al., 1993).

### 1.2.2. Technische Grundlagen

Das physikalische Grundprinzip der TMS beruht auf dem Faraday'schen Induktionsgesetz aus dem Jahr 1831 (Padberg, 2014). Es entsteht um einen durch Strom durchflossenen Leiter ein ultrakurzes Magnetfeld, das einen Stromfluss induziert (Janicak & Dokucu, 2015; Padberg, 2014). Das entstehende Magnetfeld ist proportional zu der Stromstärke sowie zur zeitlichen Änderung dieser Stromstärke (Rothwell, 1997).

Das aufgebaute Magnetfeld, das senkrecht zum Stromfluss in der Spule steht, durchdringt ungehindert den Schädel und führt im darunter liegenden Hirngewebe durch Induktion eines Stromflusses zur Entladung von Neuronen oder ihrer Axone (George & Post, 2011; Janicak & Dokucu, 2015; Lisanby & Belmaker, 2000). Nach 1,5 bis 2 cm geht bereits die Hälfte der magnetischen Feldstärke verloren (Roth et al., 2007). Somit begrenzt sich die physiologische Wirkung der TMS auf kortikale Nervenzellen (Roth et al., 1991; Wassermann, 1998).

Mit der heute am häufigsten verwendeten achtförmigen Magnetspule – sog. Figure-8-Spule, aus zwei nebeneinanderliegenden, ringförmigen Spulen aufgebaut – kann die Stimulation auf eine Fläche von ca. 2 bis 4 cm<sup>2</sup> beschränkt werden (Janicak & Dokucu, 2015; Roth et al., 1991). Die Stärke des magnetischen Feldes variiert von 1,5 bis 3 Tesla (George & Post, 2011; Janicak & Dokucu, 2015).

### 1.2.3. Anatomische Grundlage (dorsolateraler präfrontaler Kortex)

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) hat sich als ein vielversprechendes Stimulationsziel in der rTMS-Behandlung der Depression erwiesen (Fitzgerald & Daskalakis, 2011; Liu et al., 2017). Schon frühzeitig wurden dem DLPFC höhere kognitive und exekutive Funktionen sowie eine führende Rolle bei der emotionalen Regulation zugeschrieben (Miller, 2000; Miller & Cohen, 2001; Liu et al., 2017). Er gilt zurzeit als Schlüsselstruktur in der Pathophysiologie der affektiven Störungen (George et al., 1995). Der DLPFC ist keine anatomische, sondern vielmehr eine funktionale Struktur, er liegt im mittleren Frontalgyrus und beinhaltet Teile des Gyrius frontalis medialis und Gyrius frontalis superior (Brodmann-Areale 9/46) (Barbas, 2000).

Strukturelle Veränderungen im Bereich des DLPFC ließen sich in kraniellen Magnetresonanztomografie-Untersuchungen bei depressiv Erkrankten nachweisen (Frodl et al., 2008). An Depression erkrankte Menschen weisen häufig neurophysiologische und neurochemische Auffälligkeiten in präfrontalen Arealen und dem subgenualen anterioren Cingulum (Cg25) auf (Drevets et al., 2008). Vergleichsuntersuchungen mit modernen bildgebenden Verfahren (Positron Emission Tomografie, funktionelle und sauerstoffsättigungsabhängige Magnetresonanztomografie) zeigten, dass an Depression erkrankte Menschen im Vergleich zu gesunden Menschen fokale Veränderungen im DLPFC im Sinne von Minderperfusionen und erniedrigtem Glucosemetabolismus aufweisen (Baxter et al., 1989; Biver et al., 1994; Grimm et al., 2008). Des Weiteren waren biochemische Veränderungen im Sinne einer Reduktion der Dichte und der Größe von GABAergen Neuronen bei depressiv Erkrankten vorwiegend in der Region des DLPFC zu finden (Rajkowska et al., 2007).

#### 1.2.4. Physiologische Grundlage (Neuroplastizität)

Unter neuronaler Plastizität (Englisch: *neuroplasticity, brain plasticity*) wird die Eigenschaft des Gehirns verstanden, sich nutzungsabhängig sowohl strukturell als auch funktionell entsprechend modifizieren zu können, um sich an neue Aufgaben zu adaptieren (Karim et al., 2007). Man unterscheidet zwischen intrinsischer Plastizität (membrangebundene neuronale Erregbarkeit) und synaptischer Plastizität (synaptische Interaktion) (Lang & Siebner, 2007). Die Fähigkeit des zentralen Nervensystems zu Anpassung hängt von beiden Formen der Plastizität ab (Lang & Siebner, 2007).

Solche neuronalen Plastizitätsprozesse, die neurophysiologisch als Korrelat für Gedächtnis und Lernen gelten, können nicht invasiv durch repetitive Reizung mittels TMS induziert werden (Cooke & Bliss, 2006; Lefaucheur et al., 2014; Ziemann et al., 2008).

#### 1.2.5. Stimulationstypen (Stimulationsformen)

Im Bereich der klinisch-therapeutischen Anwendungen findet sich heute meist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (kurz rTMS) (Janicak & Dokucu, 2015). Hierbei wird die TMS „in einem bestimmten zeitlichen Muster wiederkehrend (repetitiv) verabreicht“ (Lang & Siebner, 2007). Dabei werden therapeutische Effekte erzielt, die über die Dauer der Stimulation hinausgehen sollen (Lang & Siebner, 2007; Wassermann & Lisanby, 2001).

Man unterscheidet bei der repetitiven Stimulation zwischen hochfrequenter Stimulation (Fast bzw. High Frequency rTMS) und niederfrequenter Stimulation (Slow bzw. Low Frequency rTMS): Bei Frequenzen über 1 Hz wird von einer hochfrequenten und bei Frequenzen  $\leq 1$  Hz von niederfrequenter Stimulation gesprochen (Cusin & Dougherty, 2012; Lang & Siebner, 2007; Padberg et al., 1999). Die beiden Stimulationsfrequenzen haben unterschiedliche Effekte. Eine niederfrequente Stimulation führt zu einer Erhöhung der Reizschwelle und zu einer Abnahme der Erregbarkeit (Fitzgerald, 2002; Lang & Siebner, 2007). Eine hochfrequente Stimulation senkt hingegen die Reizschwelle und führt zu einer Zunahme der Erregbarkeit (Lang & Siebner, 2007; Quartarone et al., 2005).

Neben der konventionellen kontinuierlichen rTMS existieren noch weitere Stimulationsformen, die im klinisch-therapeutischen oder diagnostischen Bereich angewendet werden. Sie werden im Folgenden kurz vorgestellt.

##### **Thetaburst-Stimulation (TBS)**

Bei der TBS werden repetitiv Impulse appliziert, die zu Salven (engl. *bursts*) verbunden werden. Ein Burst besteht aus drei Pulsen. Bei der Stimulation wird alle 200 ms eine Dreiersalve verabreicht, das Interstimulusintervall beträgt dabei 20 ms (Lang & Siebner, 2007). Die dadurch sich ergebende Stimulationsfrequenz von 5 Hertz entspricht der Thetafrequenz

im EEG (Theta-Frequenzbereich: 4 bis 8 Hz), daher der Bezeichnung Thetaburst-Stimulation (Hess, 2007; Huang et al., 2005).

In der klinischen Anwendung kann die TBS als intermittierende Serie (iTBS) mit bahnender Wirkung oder kontinuierliche Serie (cTBS) mit hemmender Wirkung appliziert werden (Huang et al., 2005). Ähnlich wie bei den anderen neu entwickelten TMS-Behandlungsparadigmen ist es das Ziel dieser Stimulationsform, die kortikale Exzitabilität zu modifizieren (Lefaucheur et al., 2014).

#### **Doppelpuls-repetitive transkranielle Magnetstimulation (dp-rTMS)**

Bei der dp-rTMS werden Pulspaare mit einer definierten Interstimulusintervalllänge repetitiv verabreicht (Lang & Siebner, 2007). Das Intervall zwischen den Stimuluspaaren bestimmt den hemmenden (Inhibition) oder bahnenden (Fazilitation) Effekt der Doppelpuls-rTMS (Lang & Siebner, 2007).

#### **Gepaarte assoziative Stimulation (PAS)**

Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus elektrischer Stimulation eines peripheren Nervs (meist *Nervus medianus* am Handgelenk) und transkranieller Magnetstimulation über dem kontralateralen Handareal des Motorkortex, wodurch die neuronale Plastizität besser induziert werden soll (Lang & Siebner, 2007; Stefan et al., 2000).

#### **Quadripuls-Magnetstimulation (QPS)**

Die Quadripuls-Magnetstimulation besteht aus vier monophasischen rTMS-Pulsen, die mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms appliziert werden (Hamada et al., 2007; Lefaucheur et al., 2014).

### **1.2.6. Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Depressionen**

Zahlreiche Arbeiten, Reviews und Metaanalysen haben gezeigt, dass rTMS zu einer nachhaltigen Besserung der Depressionssymptomatik führen kann (Frank et al., 2011; Liu et al., 2017; Mutz et al., 2018). In einer Metaanalyse mit 30 eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien zwischen Januar 1990 und Juni 2016 kamen Teng et al. zu der Schlussfolgerung, dass die rTMS eine eindeutige Überlegenheit gegenüber Placebobehandlungen aufweist (Teng et al., 2017). Je nach Quelle variieren die Ansprechraten auf rTMS zwischen 41,4 und 70 % (Somani & Kar, 2019).

Trotz intensiver Forschungsarbeit ist der genaue Wirkungsmechanismus der rTMS noch nicht vollständig geklärt (Brakemeier et al., 2008; Lang & Siebner, 2007). Die Grundlage des rTMS-Verfahrens in der Behandlung von Depressionen ist die Depolarisation von kortikalen Neuronen mittels einer Induktion eines elektrischen Feldes im zerebralen Kortex (George et al., 1999; Padberg, 2014).

Der Vorteil der TMS gegenüber der Elektrokrampftherapie liegt darin, dass nicht der gesamte Kortex depolarisiert wird, sondern nur bestimmte Hirnregionen (z. B. der DLPFC) stimuliert werden, die pathophysiologisch bei Depressionen von Bedeutung sind (Haag et al., 1997). Die durch rTMS hervorgerufenen Veränderungen der kortikalen und limbischen Aktivität konnten in vielen Hirnbildgebungsstudien nachgewiesen werden (George & Post, 2011).

### 1.2.7. Weitere Anwendungsbereiche der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation

Der Umfang der Anwendungsmöglichkeiten von rTMS in der Medizin ist in den letzten Jahren deutlich größer geworden. Neben ihrem Einsatz in der Depressionsbehandlung wurden auch andere Einsatzgebiete für die rTMS in der Psychiatrie und Neurologie, mit zum Teil angepassten Protokollen, erforscht (Rossi et al., 2021).

Zurzeit kommt die rTMS bei Patient\*innen mit folgenden neurologischen Erkrankungen zur Anwendung:

- Paresen nach Schlaganfall (Pinter & Brainin, 2013)
- Spastik bei multipler Sklerose (Centonze et al., 2007; Jung & Ziemann, 2005)
- neuropathischer Schmerz (Hosomi et al., 2013; Lefaucheur et al., 2004; Lefaucheur, 2006)
- Tinnitus (Landgrebe et al., 2008; Londero et al., 2006)

In der Psychiatrie wurde in zahlreichen klinischen Studien versucht, einen therapeutischen Effekt der TMS bei Depressionen wie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen zu erzielen (Lefaucheur et al., 2020). Hierzu gehören:

- Zwangsstörungen

In einer systematischen Überprüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der rTMS zur Behandlung von Zwangsstörungen aus dem Jahr 2021 kamen Liang und sein Team zu der Schlussfolgerung, dass sowohl eine niederfrequente (LF) rTMS über dem DLPFC und dem motorischen Bereich als auch eine Hochfrequenz-rTMS über dem DLPFC wirksamer als Schein-rTMS waren (Liang et al., 2021). Eine geschätzte Rangfolge zeigte, dass die LF-rTMS über dem DLPFC die effektivste Intervention unter allen rTMS-Strategien sein könnte, wengleich mit einer niedrigen Evidenz (Liang et al., 2021). Hinsichtlich der Verträglichkeit waren alle rTMS-Behandlungsprotokolle mit der Schein-rTMS vergleichbar (Liang et al., 2021). Ähnliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der rTMS zur Behandlung von Zwangsstörungen liefert eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 von Perera und Mitarbeiter\*innen. Die größte signifikante Effektgröße wurde jedoch hier bei bilateraler Stimulation über dem DLPFC erzielt (Perera et al., 2021).

Im Jahr 2022 veröffentlichten Fitzsimmons et al. eine Metaanalyse, aus der hervorgeht, dass rTMS bei Zwangsstörungen über alle Protokolle hinweg (Stimulation des rechten DLPFC, des medialen frontalen Kortex, des präsupplementären motorischen Bereichs und des bilateralen DLPFC) wirksam ist (Fitzsimmons et al., 2022).

➤ Schizophrenie

Die Studien von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2000, von Bagati et al. aus dem Jahr 2009 und von Rogasch et al. aus dem Jahr 2013 zeigten eine signifikante Reduktion der akustischen Halluzinationen bei Patient\*innen mit Schizophrenie nach Behandlung mit rTMS (Bagati et al., 2009; Hoffman et al., 2000; Rogasch et al., 2013).

➤ Manie

In einer systemischen Überprüfung von 31 Studien zur Verwendung von rTMS bei Patient\*innen mit bipolarer Störung kamen Konstantinou et al. im Jahr 2022 zu der Schlussfolgerung, dass noch groß angelegte scheinkontrollierte Studien mit ausreichender Power erforderlich sind, um die Wirksamkeit der TMS bei bipolarer Störung besser bestimmen zu können. Die begrenzten Daten deuten aber darauf hin, dass rTMS bei bipolarer Störung relativ sicher und gut verträglich ist (Konstantinou et al., 2022).

#### 1.2.8. Nebenwirkungen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation

Die TMS gilt als eine effektive und relativ nebenwirkungsarme Therapieform (Wassermann, 1998; Taylor et al., 2018). Am häufigsten berichteten die Behandelten über Kopfschmerzen (5–23 %) und Missempfindungen an der Stimulationsstelle (20–40 %) (Liu et al., 2017). Diese Begleiterscheinungen sind normalerweise mild ausgeprägt (Taylor et al., 2018; Rossi et al., 2021). Ernsthafte Nebenwirkungen sind selten (Taylor et al., 2018; Rossi et al., 2021). Als einzige bisher belegte ernsthafte akute Komplikation der TMS zählen induzierte epileptische Anfälle (Rossi et al., 2021). Weltweit wurden bis Februar 2020 insgesamt 41 solcher epileptischen Anfälle dokumentiert (Chou et al., 2020). Über 62 % der beobachteten epileptischen Anfälle traten bei der ersten TMS-Sitzung auf und 75 % kamen innerhalb der ersten 3 Therapiesitzungen vor (Rossi et al., 2021). Die meisten der bisher dokumentierten epileptischen Anfälle unter der Therapie mit TMS traten vor der Definition von Sicherheitsgrenzwerten durch Wassermann et al. im Jahr 1998 auf (Rossi et al., 2021).

Weitere seltene Nebenwirkungen stellen das Switch-Risiko in die Manie bei bekannter bipolarer Störung (Taylor et al., 2018; Xia et al., 2008) und eine transitorische Hörminderung dar (Counter et al., 1990; Loo et al., 2001). Ferner können bei der TMS über Motorkortex-Regionen und Occipitalkortex Muskelzuckungen bzw. Lichterscheinungen sowie eine transiente Aphasie bei Stimulation über der Broca's-Region auftreten (George & Post, 2011).

Hinweise auf mögliche Langzeitschäden nach TMS-Behandlung wurden nicht gefunden (George et al., 1999; Wassermann, 1998). Eine TMS-Behandlung weist keine bekannten kognitiven Nebenwirkungen auf (Galletly et al., 2016; Iimori et al., 2019; Rossi et al., 2021).

## 2. Zielsetzung und Fragestellung

Die TMS hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als eine effektive und relativ nebenwirkungsarme Therapieform zur Behandlung der Depression etabliert. Zahlreiche klinische Arbeiten konnten belegen, dass rTMS zu einer nachhaltigen Besserung der Depressionssymptomatik führen kann (Brunoni et al., 2017; Mutz et al., 2018).

Dennoch gibt es unserer Kenntnis nach bisher noch keine Studien zur optimalen Tageszeit der TMS-Behandlung bzw. zu den klinischen Veränderungen, die sich durch die Änderung der Stimulationsuhrzeiten ergeben. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass die Behandlung zu der Tageszeit durchzuführen ist, in der auch die Schwelle bestimmt wurde, um Schwellenveränderungen zu vermeiden. Dabei können vor allem physiologische Veränderungen der Neuroplastizität in Abhängigkeit von der Tageszeit eine Auswirkung auf die Effektivität der rTMS bei Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten haben.

Um den Einfluss der Tageszeit auf die Effektivität und Verträglichkeit der rTMS bei Depressionen zu untersuchen, wird eine retrospektive Analyse an Patient\*innen eines TMS-Registers einer psychiatrischen Institutsambulanz und Tagesklinik durchgeführt. Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

1. Haben sich die Depressionsparameter (BDI- und HAMD-Score) im Mittel bei allen Patient\*innen nach Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten gleichermaßen verringert oder kam es in einer Patient\*innengruppe (am Vor- oder Nachmittag) zu einer stärkeren Erniedrigung der Depressionsparameter?
2. Finden sich Unterschiede in der Verträglichkeit, in welcher Patient\*innengruppe traten häufiger Nebenwirkungen auf?

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Aufbau der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 50 Patient\*innen retrospektiv untersucht, die im Zeitraum vom 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 im Rahmen einer ambulanten oder teilstationären Behandlung an der Institutsambulanz und Tagesklinik des Medbo Zentrums für Psychiatrie und Psychotherapie in Amberg eine rTMS über dem linken DLPFC absolviert hatten. Die vorliegende Arbeit wurde unter Koordination der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg (am medbo Bezirksklinikum Regensburg) und Leitung von Herrn Prof. Dr. Phil. Martin Schecklmann durchgeführt.

Alle 50 Patient\*innen erfüllten als Therapieindikation die Kriterien einer depressiven Störung. Bei psychiatrischer Komorbidität wurden Patient\*innen mit depressiver Primärsymptomatik eingeschlossen. Die rTMS-Behandlung erfolgte bei allen Patient\*innen entweder vor- oder nachmittags (nach Arbeitszeiten des TMS-Labors am Standort Amberg). Die Patient\*innen wurden routinemäßig gebeten, vor der ersten Sitzung und nach Abschluss der Behandlung einen klinischen Fragebogen auszufüllen (das Beck-Depressions-Inventar). Zur Fremdbeurteilung wurde vom zuständigen ärztlichen Fachpersonal vor und nach der Behandlung die Hamilton Depression Scale (HAMD) ausgefüllt. Vom durchführenden Pflegepersonal wurden täglich nach jeder Stimulationssitzung Nebenwirkungen bzw. Komplikationen abgefragt und diese wurden im Behandlungsprotokoll dokumentiert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die 50 Patient\*innen je nach Behandlungszeitraum in zwei Gruppen unterteilt:

- Gruppe A (n = 26): wurde am Vormittag (zwischen 09:00 und 11:00 Uhr) behandelt
- Gruppe B (n = 24): wurde am Nachmittag (zwischen 13:00 und 15:00 Uhr) behandelt

In einem für jede\*n Patient\*in angelegten Datenblatt wurden folgende Informationen gesammelt: Alter, Geschlecht, ICD-10-Diagnosen (mit Dauer und Verlauf), aktuelle Medikation, Stimulationsdaten (Frequenz, motorische Reizschwelle, Stimulationsstärke etc.), Uhrzeit der Behandlung, Nebenwirkungen und Ausgangswerte der Depressionsskalen (HAMD- und BDI-Score).

Die beiden Behandlungsgruppen wurden im weiteren Verlauf miteinander im Hinblick auf Veränderungen der BDI- und HAMD-Gesamtscores sowie auf Nebenwirkungen verglichen. Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Auswertung bereits vorliegender Behandlungsdaten, die den archivierten Krankenblättern des Medbo-Psychiatriezentrums in Amberg zu entnehmen waren. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Der Ethikantrag wurde vor Studienbeginn von der Ethikkommission der Universität

Regensburg unter der Nummer 22-2958-104 genehmigt. Bei der Durchführung der Arbeit wurden die aktuellen Good-Clinical-Practice-Richtlinien eingehalten.

### 3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Behandlung wurde bei allen Patient\*innen anhand einer ausführlichen ärztlichen Aufnahmeanamnese individuell geprüft, ob die Indikation für rTMS bzw. Kontraindikationen (unter Berücksichtigung der Sicherheitsrichtlinien von Wassermann et al. 1996) vorliegen. Alle Patient\*innen gaben nach der mündlichen Aufklärung über den Behandlungsablauf und die Risiken ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Behandlung ab (siehe Anhang).

Die ins Kollektiv aufgenommenen Personen bildeten nicht die Gesamtheit aller im Erfassungszeitraum mit TMS behandelten Patient\*innen. Es wurden nur Patient\*innen in die Arbeit aufgenommen, bei denen aus den archivierten Krankenblättern der vollständige Therapieverlauf zu entnehmen war, inklusive komplett ausgefüllter Depressionsscores (BDI- und HAMD-Score).

Das in dieser Arbeit zu untersuchende Patient\*innenkollektiv erfüllte folgende Kriterien:

1. die Diagnosekriterien einer depressiven Störung nach ICD-10 (DGPPN et al., 2015)
2. ausreichende Einwilligungsfähigkeit und Behandlungswilligkeit
3. ein Alter von mindestens 18 Jahren

### 3.3. Studienkollektiv

In das Studienkollektiv wurden 50 Patient\*innen einer psychiatrischen Institutsambulanz und Tagesklinik aufgenommen, die im Jahr 2021 zur Behandlung einer depressiven Störung eine rTMS absolviert hatten.

#### 3.3.1. Patient\*innen-Charakteristika

Das Patient\*innenkollektiv setzt sich aus 50 Patient\*innen zusammen, darunter waren 21 Personen männlichen und 29 weiblichen Geschlechts (siehe Tabelle 2). Die älteste Person im gesamten Kollektiv war 71, die jüngste 19 Jahre alt. Es waren 37 Patient\*innen in ambulanter Behandlung, 13 waren in teilstationärer Behandlung (Tagesklinik).

*Tabelle 2. Demographische Angaben in beiden Untersuchungsgruppen*

Demographische Daten	Gruppe A	Gruppe B
Geschlecht (m/w)	9/17	12/12
Durchschnittsalter (Jahre)	43.8 (SD 15,6)	40.0 (SD 14,9)

### 3.3.2. Krankheitscharakteristika

Alle 50 Patient\*innen (bis auf 2 Ausnahmen) erfüllten die diagnostischen Kriterien einer mittelgradigen (F32.1 bzw. F33.1) oder schweren (F32.2 bzw. F33.2) Depression nach ICD-10 (siehe Tabelle 3). Exakter unterteilt litten 7 Patient\*innen an einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1), 4 an einer schweren depressiven Episode (F32.2), 18 an einer rezidivierenden depressiven Störung, gegenwärtig mit mittelgradiger Episode (F33.1), und 19 an einer rezidivierenden depressiven Störung, gegenwärtig mit schwerer Episode (F33.2). Ein\*e Patient\*in litt unter einer bipolaren affektiven Störung, gegenwärtig mit leichter bis mittelgradiger depressiver Episode ohne psychotische Symptome (F31.3) und ein\*e Patient\*in an Angst und depressiver Störung, gemischt (F41.2). Zwei Patient\*innen litten unter einer Persönlichkeitsstörung (F60.31), begleitet von rezidivierender depressiver Störung (F33.1 und F33.2).

*Tabelle 3. Krankheitscharakteristika: Diagnoseverteilung in beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B	Gesamt
F32.1	0	7	7
F32.2	2	2	4
F33.1	12	6	18
F33.2	11	8	19
F31.3	0	1	1
F41.2	1	0	1

### 3.3.3. Begleiterkrankungen

Bei 21 Patient\*innen (42 % des gesamten Kollektivs, 13 Patient\*innen in der Gruppe A, 8 Patient\*innen in der Gruppe B) lag keine psychiatrische Komorbidität vor. Es litten hingegen 16 Patient\*innen unter 2 psychiatrischen Erkrankungen (6 in der Gruppe A, 10 in der Gruppe B), 12 Patient\*innen unter 3 (6 in der Gruppe A, 6 in der Gruppe B) und ein\*e Patient\*in litt unter vier psychiatrischen Erkrankungen (Gruppe A).

Die häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen waren aus dem Diagnosebereich der neurotischen und Belastungs- sowie somatoformen Störungen (F40–F48) mit insgesamt 26 Patient\*innen (12 in der Gruppe A, 14 in der Gruppe B). Zwei Patient\*innen aus der Gruppe B litten unter einer Suchterkrankung (F10.2, F12.2) und zwei Patient\*innen aus der Gruppe A unter einfacher Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0). Eine Borderline-Persönlichkeitsstörung (F60.31) fand sich bei zwei Patient\*innen aus der Gruppe A (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Krankheitscharakteristika: Verteilung der Begleiterkrankungen in beiden Untersuchungsgruppen

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40–F48)	12	14
Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60.31)	2	0
Hyperkinetische Störungen (F90.0)	2	0
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10–F19)	0	2
<u>Gesamt</u>	16	16

### 3.3.4. Psychopharmaka

#### **Antidepressiva**

Bei den meisten Patient\*innen fand die TMS-Behandlung wie in der Fachliteratur als Add-on-Therapie statt, also begleitet zur medikamentösen Therapie (siehe Tabelle 5). Drei Patient\*innen haben während der gesamten Behandlung keine psychopharmakologischen Medikamente eingenommen. Sechs weitere Patient\*innen haben entweder nur Schlafmedizin (5 Patient\*innen) oder anxiolytische Medikation (ein\*e Patient\*in) erhalten, aber kein Antidepressivum. Von dem Rest der medizinierten Patient\*innen (n = 41) erhielten:

- 19 Patient\*innen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin (n = 5), Paroxetin (n = 2), Sertralin (n = 3) und Escitalopram (n = 9)
- 15 Patient\*innen selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin (n = 8), Duloxetin (n = 2) und Milnacipran (n = 5)
- 4 Patient\*innen selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer wie Bupropion
- 2 Patient\*innen trizyklische Antidepressiva (Tianeptin)
- ein\*e Patient\*in duale Antidepressiva (Fluoxetin und Bupropion).

*Tabelle 5. Verteilung der Antidepressiva in beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	11	8
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	8	7
Selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	1	3
Trizyklische Antidepressiva	0	2
Duale Antidepressiva	0	1

### **Schlafmedizin**

Folgende in Tabelle 6 dargelegte Medikation wurde bei den Patient\*innen zur Nacht als Schlafmedizin fest verabreicht.

*Tabelle 6. Verteilung der Schlafmedizin in beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B
Agomelatin (Valdoxan)	2	1
Trizyklische Antidepressiva (Doxepin, Trimipramin, Amitriptylin)	6	3
Tetrazyklische Antidepressiva (Mirtazapin)	2	3
Quetiapin (Seroquel)	6	5
Prothipendyl (Dominal)	2	4
Zopiclon	1	1
Kombinationstherapie (duale Schlafmedizin)	5	2

### **Sonstige Psychopharmaka**

Auch die feste Verordnung von anderen Psychopharmaka wurde über den gesamten Zeitraum der aktuellen depressiven Episode verfolgt (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7. Verteilung der sonstigen Psychopharmaka in beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B
Lithium	1	0
Neuroleptika (Amisulpirid, Cariprazin, Quetiapin)	2	2
Pregabalin	8	4
Gabapentin	2	2
Lisdeksamfetamina (Elvanse)	2	0
Lamotrigin	2	0
Dronabinol	1	0

### **Änderung der Medikation während der rTMS**

Die Medikation wurden bei 43 Patient\*innen (86 % im gesamten Kollektiv, 22 Patient\*innen in der Gruppe A, 21 Patient\*innen in der Gruppe B) mindestens 3 Wochen vor sowie während der gesamten Stimulationsdauer nicht mehr verändert, sowohl in der Dosis als auch in der Einnahmefrequenz. Bei 5 Patient\*innen (3 aus der Gruppe A und 2 aus der Gruppe B) gab es eine Änderung in der medikamentösen antidepressiven Therapie während der Stimulation. Bei 2 weiteren Patient\*innen (ein\*e Patient\*in aus der Gruppe A und ein\*e Patient\*in aus der Gruppe B) wurde lediglich die Schlafmedizin geändert (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8. Änderung der Medikation während der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B
Änderung der antidepressiven Therapie	3/26	2/24
Änderung der Schlafmedizin	1/26	1/24
<b><u>Gesamt</u></b>	4/26	3/24

## **3.4. Ablauf der Stimulation**

### **3.4.1. Die individuelle motorische Reizschwelle**

Es wurde bei allen Patient\*innen anhand der Erfassung der motorischen Reizschwelle (engl. motoric threshold) des rechten Musculus abductor pollicis brevis und anhand der Bestimmung der optimalen Stimulationsstelle die individuelle motorische Reizschwelle ermittelt.

Die Stimulation erfolgte leitliniengemäß ausgehend von diesem Punkt 5 cm parasagittal über dem linken DLPFC (Avery et al., 2006; Padberg et al., 1999).

Die individuelle motorische Reizschwelle wird definiert als die Intensität, bei der mindestens 50 % der applizierten Magnetstimuli eine motorische Antwort (Kontraktion) von mindestens 0,05 mV im Zielmuskel hervorrufen (Padberg et al., 1999; Rossini et al., 1994). Diese Antwort kann über ein Elektromyogramm abgeleitet werden (Hallett, 2000). Die TMS-Intensität wird meist in Abhängigkeit von der individuellen Motorschwelle gewählt, z. B. 110 bis 120 % der Motorschwelle (George & Post, 2011).

Der Stimulationsablauf war für beide Behandlungsgruppen gleich. Das Stimulationsprotokoll sah generell vor, dass jede\*r Patient\*in über zwei Wochen einmal täglich (mit Ausnahme von Wochenenden und Feiertagen) am linken DLPFC stimuliert wird.

### 3.4.2. Technische Angaben

Die TMS wurde mit dem Gerät Powermag (Modell Clinical 100) der Firma Mag & More (siehe Abbildung 2) mit einer Doppelspule mit der Modellbezeichnung PMD70-pCool (siehe Abbildung 3) durchgeführt. Die Stimulation erfolgte in halb liegender Position. Jede zu behandelnde Person trug eine speziell an sie angepasste Baumwollstoffhaube, auf der die ermittelte Stimulationsstelle exakt markiert wurde. Ein Computer, der extern an den Simulator angeschlossen wurde, steuerte die Applikation der Impulse (siehe Abbildung 2).

Das angewendete TMS-Gerät hat folgende Stimulationsparameter (MAG & More - *Transkranielle Magnetstimulation - TMS | Produkte Forschung, 2022*):

- maximale Frequenz: 100 HZ
- magnetische Induktion: bis 4 T
- maximale Pulsstärke: 160 Joule
- Pulsdauer: 160 µs



Abbildung 2. Das genutzte Repetitive-transkranielle-Magnetstimulations-Gerät

Die angewendete Spule hat folgende Kenndaten (MAG & More - Transkranielle Magnetstimulation - TMS | Produkte Forschung, 2022):

- Pulslänge: 160  $\mu$ s
- maximale Feldstärke: 2,0 T
- Gewicht: 1,4 kg
- Navigationspunkte: 4
- Anzahl der Pulse (20°C, 75 %, 1 Hz): 4000

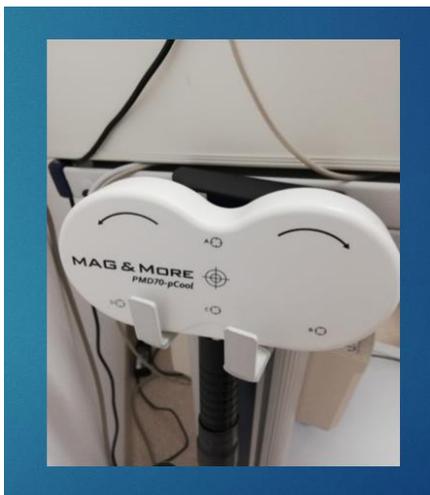


Abbildung 3. Die verwendete Spule

### 3.4.3. Behandlungsprotokoll

Alle Patient\*innen erhielten im Rahmen der Behandlung eine TBS mit folgenden Stimulationsdaten:

- Behandlungsform: iTBS
- Frequenz (Hz): 50
- Intertrain-Intervall (sek): 8
- Anzahl der Trains: 19
- Impulszahl pro Tag: 627
- Reizstärke der Schwelle (%): 120
- Anzahl der Sitzungen: 10 (optimal)
- Stimulationsort: präfrontal links

### 3.5. Klinische Ratings

Zur Erfassung des Schweregrads des depressiven Syndroms und zur Evaluation der Therapieeffekte wurden bei den Patient\*innen in der Institutsambulanz und Tagesklinik des Medbo Zentrums für Psychiatrie und Psychotherapie in Amberg routinemäßig zwei Depressionsratings angewandt:

- das BDI (Beck et al., 1997) zur Selbsteinschätzung durch die Patient\*innen
- die HAMD, 21 Item-Version (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum, 2015; Hamilton, 1960) zur Fremdeinschätzung durch das ärztliche Fachpersonal

#### **Das Beck-Depressions-Inventar**

Das BDI wurde in der 21-Item-Version in der deutschen Übersetzung verwendet. Es enthält 21 Gruppen von Aussagen, die die typischen Krankheitssymptome einer Depression abfragen (Beck et al., 1997). Die Gesamtpunktzahl beträgt maximal 63 Punkte (siehe Tabelle 9). Hierbei gilt: Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die Depression.

Die Cut-off-Werte für das BDI-II sind (DGPPN et al., 2015):

*Tabelle 9. Cut-off-Werte für das BDI-II. Quelle: in Anlehnung an DGPPN et al., 2015*

BDI-II-Score	Bezeichnung
< 14	Keine Hinweise auf ein depressives Syndrom
14–19	Leichtes depressives Syndrom
20–28	Mittelgradiges depressives Syndrom
29–63	Schweres depressives Syndrom

## Die Hamilton Depression Scale

Die HAMD wurde im Jahr 1960 von dem Psychiater Max Hamilton (1912–1988) entwickelt und bestand ursprünglich aus 17 Items mit einer Gesamtpunktzahl von 51 Punkte (Hamilton, 1960). In der deutschen erweiterten 21-Item-Version (HAMD21), die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, beträgt die Gesamtpunktzahl 66 Punkte (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum, 2015). Hierbei gilt wie beim BDI: Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die Depression. Ein normierter Cut-off-Wert existiert für die HAMD nicht. Im Rahmen der S3-Leitlinien zur unipolaren Depression wird die HAMD-17-Version mit den in Tabelle 10 dargestellten Cut-off-Werten verwendet (DGPPN et al., 2015).

*Tabelle 10. Cut-off-Werte für HAMD-17 Quelle: in Anlehnung an DGPPN et al., 2015*

HAMD17-Score	Bezeichnung
≤ 8	Keine Hinweise auf ein depressives Syndrom
9–16	Leichtes depressives Syndrom
17–24	Mittelgradiges depressives Syndrom
25–51	Schweres depressives Syndrom

Die Depressionsratings wurden bei allen Patient\*innen in den beiden Gruppen zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- vor der ersten Behandlung (Baseline)
- nach der letzten Stimulation (Final)

Des Weiteren wurden die Patient\*innen nach Abschluss jeder Sitzung nach möglichen Nebenwirkungen gefragt.

## 3.6. Statistische Methoden

Im ersten Schritt wurden demographische und klinische Daten sowie Ergebnisse der Fragebögen deskriptiv dargestellt, sodass Gruppenvergleiche durchführbar waren. Die statistischen Analysen wurde anschließend mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) der Softwarefirma IBM® (Version 28.0) durchgeführt.

Unterschiede in der Geschlechterverteilung wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests für ungepaarte Stichproben auf Signifikanz überprüft. Das Alter und die Stimationsparameter wurden hingegen durch den t-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Zur statistischen Auswertung der angewendeten klinischen Fragebögen (BDI und HAMD) kam ebenso ein gepaarter t-Test zum Vergleich von Mittelwerten der Gesamtsummen der HAMD-21 und des BDI-II zur Verwendung.

Für beide t-Tests wurde bei der statistischen Auswertung ein p-Wert von  $\leq 0,05$  als Signifikanzniveau festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Angaben zu demographischen und klinischen Daten

Im Folgenden werden die demographischen Daten (Alter und Geschlecht) sowie die klinischen Angaben (Hauptdiagnosen, Schweregrad der Erkrankung, antidepressive Therapie und Stimulationsdaten) der beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

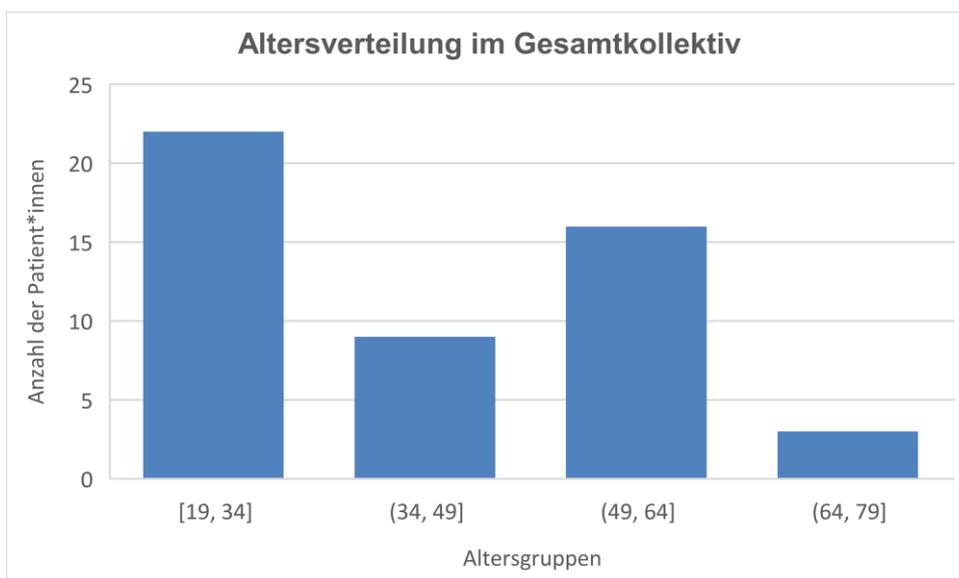
#### 4.1.1. Allgemeine demografische Daten

In Tabelle 11 sind die demographischen Merkmale der beiden Gruppen zusammengefasst. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der allgemeinen demographischen Werte (Alter und Geschlecht).

*Tabelle 11. Verteilung der allgemeinen demographischen Daten in beiden Untersuchungsgruppen*

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Alter (Jahre)	43,88 (SD 15,6)	40,00 (SD 14,9)	0.376
Geschlecht (W/M)	17/9	12/12	.390

Bei der Altersverteilung ist nach Kolmogorov-Smirnov-Test von einer Normalverteilung auszugehen. Die Abbildung 4 (Altersverteilung im Gesamtkollektiv) zeigt zwei Häufigkeitsgipfel von Depressionen im gesamten Kollektiv: einmal zwischen 19 und 34 Jahren und einmal zwischen 49 und 64 Jahren.



*Abbildung 4. Altersverteilung im Gesamtkollektiv*

## 4.1.2. Klinische Angaben

### 4.1.2.1. Hauptdiagnosen

In Tabelle 12 sind die Hauptdiagnosen in beiden Gruppen zusammengefasst. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Verteilung bezüglich der Hauptdiagnosen. In der Gruppe A kam die Diagnose rezidivierende depressive Störung (F33.1, F33.2, inkl. F31.3) signifikant häufiger vor als in der Gruppe B. In der Gruppe B war hingegen die Diagnose depressive Episode (F32.1 und F32.2, inkl. F41.2) häufiger präsent als in der Gruppe A (p-Wert: .031).

*Tabelle 12. Verteilung der Hauptdiagnosen in den beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B	p-Wert
Depressive Episode (F32.1 und F32.2, inkl. F41.2)	3/26	9/24	.031
Rezidivierende depressive Störung (F33.1, F33.2, inkl. F31.3)	23/26	15/24	-

### 4.1.2.2. Schweregrad der Erkrankung

In Tabelle 13 ist der Schweregrad der Erkrankung in beiden Gruppen zusammengefasst. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab sich keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Schweregrads der depressiven Störung (p-Wert: .554).

*Tabelle 13. Schweregrad der Erkrankung in den beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B	p-Wert
Mittelgradige Depression (F32.1, F33.1, F41.2, F31.3)	13/26	14/24	.554
Schwere Depression (F32.2, F33.2)	13/26	10/24	-

### 4.1.2.3. Antidepressive Therapie

In Tabelle 14 ist die medikamentöse antidepressive Therapie in beiden Gruppen zusammengefasst. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (p-Wert: .513), selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (p-Wert: .901) und selektiven Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmern (p-Wert: .259).

Die Verteilung der trizyklischen Antidepressiva (n = 2) und der Behandlung mit dualen Antidepressiva (n = 1) wurde bei der geringen Fallzahl nicht auf Signifikanz untersucht.

*Tabelle 14. Verteilung der Antidepressiva in den beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B	p-Wert
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	11	8	.513
Selektive Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer	8	7	.901
Selektive Noradrenalin-/Dopamin- Wiederaufnahmehemmer	1	3	.259
Trizyklische Antidepressiva	0	2	-
Duale Antidepressiva	0	1	-

#### 4.1.2.4. Behandlungsdaten

In Tabelle 15 sind die klinischen Angaben zur Behandlung der beiden Gruppen zusammengefasst. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ruhemotorschwelle (p-Wert: 0,546) und der Behandlungsintensität (p-Wert: 0,357).

*Tabelle 15. Stimulationsdaten der beiden Untersuchungsgruppen*

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Ruhemotorschwelle (%)	48,31 (SD 10,6)	46,35 (SD 12,0)	0,546
Behandlungsintensität (%)	27,40 (SD 5,9)	25,83 (SD 5,9)	0,357

## 4.2. Angaben zu klinischem Rating

Im Folgenden wird zunächst der Entwicklungsverlauf der depressiven Symptomatik im Vorher-Nachher-Vergleich dargestellt, gemessen anhand der HAMD und des BDI im gesamten Kollektiv (n = 50). Anschließend werden beide Untersuchungsgruppen miteinander im Hinblick auf Veränderungen der BDI- und HAMD-Gesamtscores sowie auf Nebenwirkungen verglichen.

### 4.2.1. Das gesamte Kollektiv

In der Tabelle 16 sind die Mittelwerte der HAMD- und BDI-Gesamtscore vor (Baseline) und nach (Final) der rTMS-Behandlung im Gesamtkollektiv dargestellt.

Tabelle 16. Statistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert im Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts
HAMD-21 Baseline	22,380	0,903
HAMD-21 Final	19,000	1,008
BDI-Baseline	31,480	1,490
BDI-Final	27,080	1,676

Die mittlere HAMD-Gesamtscore-Reduktion betrug 3,380 Punkte (SD 4,685) und die mittlere BDI-Gesamtscore-Reduktion 4,400 Punkte (SD 6,854). Dies entspricht einem Rückgang um 15,10 % für HAMD und um 13,97 % für BDI (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. Statistik bei gepaarten Stichproben: Differenzen

		Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Paare 1	HAMD-Baseline – HAMD-Final	3,380	4,685	2,048	4,711
Paare 2	BDI-Baseline – BDI-Final	4,400	6,854	2,452	6,347

Das Signifikanzniveau (p-Wert) lag hier bei  $< 0.001$  sowohl für die BDI- als auch für die HAMD-Score-Analyse. Die Effektgröße betrug 0,721 für die HAMD-Score-Analyse und 0,642 für die BDI-Score-Analyse (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18. Statistik bei gepaarten Stichproben: Signifikanz

		t	df	Zweiseitiges p	Effektstärke (Punktschätzung)
Paare 1	HAMD-Baseline – HAMD-Final	5,101	49	$< 0,001$	0,721
Paare 2	BDI-Baseline – BDI-Final	4,539	49	$< 0,001$	0,642

#### 4.2.2. Gruppenvergleiche

Die beiden Untersuchungsgruppen werden im Nachfolgenden miteinander im Hinblick auf signifikante Veränderungen der HAMD- und BDI-Gesamtscores im Vorher- und Nachher-Vergleich sowie im Hinblick auf Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, vasovagale Symptome und Schlafstörungen) verglichen.

#### 4.2.2.1. Hamilton Rating Scale for Depression – Gesamtscore-Analyse

Der HAMD-Baseline-Wert betrug in der Gruppe A im Mittel 23,692 Punkte (7,064 SD) und in der Gruppe B 20,9583 Punkte (SD 5,352) (siehe Tabelle 19). Die beiden Untersuchungsgruppen unterscheiden sich in diesem Punkt nicht signifikant voneinander (P: 0,132) (siehe Tabelle 20).

*Tabelle 19. Gruppenstatistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert*

		N	Mittelwert	Standard-abweichung
HAMD-21 Baseline	Vormittags	26	23,692	7,064
	Nachmittags	24	20,958	5,352
HAMD-21 Baseline – Final	Vormittags	26	-3,346	4,841
	Nachmittags	24	-3,426	4,614
HAMD-21 Baseline-Final-Quotient	Vormittags	26	-0,143	0,230
	Nachmittags	24	-0,151	0,259

In der Gruppe A betrug die HAMD-Gesamtscore-Reduktion im Mittel 3,346 Punkte (SD 4,841) und in der Gruppe B 3,426 Punkte (SD 4,614). Dies entspricht einem Rückgang um 14,12 % für Gruppe A und um 16,35 % für Gruppe B. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in diesem Punkt nicht signifikant voneinander ( $p = 0,958$ ). Der Quotient zwischen Baseline- und Final-Wert lag in der Gruppe A im Mittel bei 0,143 Punkten (SD 0,230) und in der Gruppe B bei 0,151 (SD 0,259). Auch in diesem Punkt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ( $p = 0,907$ ) (siehe Tabelle 20).

*Tabelle 20. Gruppenstatistik: t-Test für die Mittelwertgleichheit*

	p-Wert	Effektstärke (Punktschätzung)	95%- Konfidenzintervall	
			Oberer Wert	Unterer Wert
HAMD-21 Baseline	0,132	0,434	-0,852	6,320
HAMD-21 Baseline – Final	0,958	0,015	-2,623	2,764
HAMD-21 Baseline-Final-Quotient	0,907	0,033	-0,131	0,147

#### 4.2.2.2. Beck-Depressions-Inventar – Gesamtscore-Analyse

Der BDI-Summenwert betrug in der Gruppe A vor der Behandlung (Baseline) im Mittel 32,538 Punkte (SD 11,531), in der Gruppe B 30,333 Punkte (SD 9,466) (siehe Tabelle 21). Beide Gruppen unterscheiden sich in diesem Punkt nicht signifikant voneinander ( $p: 0,466$ ) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 21. Gruppenstatistik bei gepaarten Stichproben: Mittelwert

		N	Mittelwert	Standard- abweichung
BDI-Baseline	Vormittags	26	32,538	11,531
	Nachmittags	24	30,333	9,466
BDI-Baseline – Final	Vormittags	26	-3,461	6,616
	Nachmittags	24	-5,416	7,101
BDI-Baseline-Final-Quotient	Vormittags	26	-0,117	0,249
	Nachmittags	24	-0,187	0,224

Die mittlere BDI-Gesamtscore-Reduktion betrug für die Gruppe A 3,4615 Punkte (SD 6,616) und für die Gruppe B 5,416 Punkte (SD 7,101). Dies entspricht einem Rückgang um 10,63 % für Gruppe A und um 17,85 % für Gruppe B. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in diesem Punkt nicht signifikant voneinander (p-Wert = 0,319). Der Quotient zwischen BDI-Baseline- und BDI-Final-Wert lag in der Gruppe A im Mittel bei 0,1175 (SD 0,249) und in der Gruppe B bei 0,187 (SD 0,224). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich auch in diesem Punkt als nicht signifikant (p = 0,307) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22. Gruppenstatistik: t-Test für die Mittelwertgleichheit

	p-Wert	Effektstärke (Punktschätzung)	95%-Konfidenzintervall	
			Oberer Wert	Unterer Wert
BDI-Baseline	0,466	0,208	-3,823	8,233
BDI-Baseline – Final	0,319	0,285	-1,945	5,855
BDI-Baseline-Final-Quotient	0,307	0,293	-0,065	0,204

### 4.3. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Die Patient\*innen wurden aufgefordert, nach jeder Sitzung über mögliche Nebenwirkungen zu berichten. Die Begleiterscheinungen wurden vom durchführenden Pflegepersonal im Behandlungsprotokoll dokumentiert. Es wurde nach folgenden Beschwerden gefragt: Kopfschmerzen, vasovagale Symptome (Schwindel bzw. Benommenheitsgefühle) und Schlafstörungen. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Kopfschmerzen

( $p = 0,721$ ), vasovagaler Symptomatik ( $p = 0,350$ ) und Schlafstörungen ( $p = 0,831$ ) nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 23).

*Tabelle 23. Nebenwirkungen in den beiden Untersuchungsgruppen*

	Patient*innen in der Gruppe A	Patient*innen in der Gruppe B	p-Wert
Kopfschmerzen	4/26 (15,38 %)	5/24 (20,83 %)	0,721
Vasovagale Symptome	4/26 (15,38 %)	1/24 (4,16 %)	0,350
Schlafstörungen	9/26 (43,61 %)	9/24 (37,5 %)	0,831
Epileptische Anfälle	0/26 (0 %)	0/24 (0 %)	-

#### 4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

##### *Gesamtkollektiv: klinisches Rating*

Am Verlauf der Mittelwerte der Gesamtsummen der HAMD-21 und des BDI-II ließ sich zwischen Baseline- und Final-Wert eine signifikante Abnahme unter der Behandlung mit rTMS im gesamten Kollektiv feststellen. Das Signifikanzniveau (p-Wert) liegt hier bei  $< 0,001$  für die BDI- und die HAMD-Score-Analyse. Die Effektgröße beträgt 0,721 für die HAMD-Score-Analyse und 0,642 für die BDI-Score-Analyse.

##### *Gruppenvergleich: Angaben zu demographischen und klinischen Daten*

Die beiden Untersuchungsgruppen A ( $n = 26$ , Behandlung vormittags) und B ( $n = 24$ , Behandlung nachmittags) unterschieden sich bezüglich der allgemeinen demographischen Daten (Alter und Geschlecht) und der klinischen Angaben (Ruhemotorschwelle und Behandlungsintensität) in keinem Punkt signifikant voneinander. Lediglich für die Verteilung bezüglich der Hauptdiagnosen (depressive Episode vs. rezidivierende depressive Störung) fand sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,031$ ) zwischen den beiden Gruppen (Gruppe A: depressive Episode häufiger, Gruppe B: rezidivierende depressive Störung häufiger). Die beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich jedoch bezüglich des Schweregrads des depressiven Syndroms nicht signifikant voneinander ( $p = 0,554$ ). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung bezüglich der medikamentösen Antidepressiva-Therapie zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

*Gruppenvergleich: HAMD- und BDI-Gesamtscore-Analyse*

Die beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der absoluten und der relativen Veränderungen der BDI- und HAMD-Gesamtscores, gemessen anhand der Differenz zwischen Baseline- und Final-Score der beiden Depressionsskalen ( $p = 0,958$  für HAMD und  $p = 0,319$  für BDI).

*Gruppenvergleich: Nebenwirkungen*

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen (Kopfschmerzen:  $p = 0,721$ , vasovagale Symptomatik:  $p = 0,350$ , Schlafstörung:  $p = 0,831$ ) nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals den Einfluss der Tageszeit auf die Effektivität und Verträglichkeit der rTMS bei Depressionen zu untersuchen. Es wurden hierfür 50 rTMS-Behandlungsprotokolle eines TMS-Registers einer psychiatrischen Klinik retrospektiv analysiert.

Eine Studie, die spezifisch der Frage nach dem Einfluss der Tageszeit auf die rTMS gewidmet ist, gibt es unseres Wissens bislang nicht. Dies ist somit die erste Arbeit zu der Fragestellung nach der optimalen Tageszeit der TMS-Behandlung bzw. zu den klinischen Veränderungen, die sich durch eine Änderung der Stimulationsuhrzeiten ergeben.

Wir konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit einen signifikanten positiven Einfluss der hochfrequenten rTMS im Bereich des linken DLPFC innerhalb des Zeitraums von zwei Wochen auf depressive Symptome nachweisen. Bezüglich der Fragestellung, ob die Wirksamkeit der TMS tageszeitabhängig ist, fanden sich bei unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit der rTMS bei Stimulation zu den unterschiedlichen Tageszeiten (Vor- und Nachmittag). Im Hinblick auf Nebenwirkungen traten Kopfschmerzen, vasovagale Symptomatik und Schlafstörungen beim Vergleich zwischen der Stimulation am Vor- und am Nachmittag gleich auf. Somit erlauben diese Ergebnisse die vorsichtige Schlussfolgerung, dass eine rTMS-Behandlung am Vor- oder am Nachmittag gleich wirksam und gleich verträglich ist.

### 5.1. Diskussion – Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Auswertung. Das untersuchte Patient\*innenkollektiv setzt sich aus 50 Patient\*innen zusammen, die über einen Zeitraum von 2 Wochen einmal täglich am linken DLPFC stimuliert wurden. Die Depressionsratings wurden bei allen Patient\*innen vor und direkt nach Abschluss der Behandlung erhoben. Drei Faktoren limitieren somit die Aussagekraft unserer Ergebnisse: Die verhältnismäßig geringe Fallzahl von 50 Patient\*innen, die kurze Behandlungsdauer von nur 2 Wochen und das fehlende Follow-up nach der Behandlung.

#### *Zur Fallzahl*

Statistisch gesehen handelt es sich bei 50 Patient\*innen um eine relativ geringe Anzahl, dennoch weicht unsere Fallzahl ( $n = 50$ ) nicht deutlich von der in einer Vielzahl an vergleichbaren Arbeiten im Bereich der TMS-Forschung ab. Wir konnten bei unserem Studienkollektiv mit 50 Patient\*innen dennoch eine signifikante Besserung mit einem statistisch gesehen guten Signifikanzniveau nachweisen.

### *Zur Behandlungsdauer*

Das übliche Behandlungsprotokoll für Depressionen sieht eine 20- bis 40-minütige Sitzung mit Hochfrequenz-rTMS über dem DLPFC mit Sitzungen an 5 Tagen pro Woche für 4 bis 8 Wochen vor (George & Post, 2011). Dies entspricht auch dem Standard der meisten wissenschaftlichen Arbeiten in diesem Bereich. In vielen wissenschaftlichen Studien wird aber der rTMS eine antidepressive Wirkung bereits nach einer kurzen Stimulationsdauer von mehreren Tagen nachgewiesen (Dell'osso et al., 2011; Gershon et al., 2003; Rumi et al., 2005).

Vielmehr haben sich Stimulationsprotokolle zur Behandlung der Depression mittels rTMS etabliert, die primär auf eine kurze Behandlungsdauer mit hoher Behandlungsfrequenz setzen. Ein Beispiel hierfür ist die Stanford-Neuromodulationstherapie (SNT, zuvor als Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy oder SAINT bezeichnet). Es handelt sich hierbei um eine iTBS-Behandlung, die nur 5 Tage lang durchgeführt wird, mit 10 Sitzungen täglich. Jede Sitzung dauert 10 Minuten, dazwischen werden 50-minütige Pausen eingehalten. Dieses Protokoll war mit einer Remissionsrate von etwa 90 % nach 5 Tagen Behandlung verbunden (Cole et al., 2022). Eine geplante Zwischenanalyse 4 Wochen nach der Behandlung mit SNT zeigte, dass die mittlere prozentuale Reduktion des MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-Scores gegenüber dem Ausgangswert 4 Wochen nach der Behandlung 52,5 % in der aktiven Behandlungsgruppe und 11,1 % in der Scheinbehandlungsgruppe betrug, was eine antidepressive Wirkung der rTMS beweist, die deutlich über die Dauer der Stimulation hinausgeht (Cole et al., 2022).

### *Zum Follow-up*

Die Depressionsratings wurden nur in den 2 Wochen erhoben, während denen die Patient\*innen mit rTMS behandelt wurden. Das fehlende Follow-up (z. B. 4 bis 6 Wochen nach der Stimulation) schmälert daher die Relevanz der Ergebnisse. Eine Verlängerung der Beobachtungsdauer auf 4 bis 6 Wochen hätte eventuell den Nutzeffekt einer besseren Bewertung der langfristigen antidepressiven Wirkung der rTMS und eines besseren Vergleichs zwischen den beiden Gruppen.

### *Zusammenfassend zu Studiendesign*

Die relativ geringe Fallzahl (n = 50) und die kurze Behandlungsdauer (2 Wochen) schränken die Relevanz der Ergebnisse nicht ein. Ein längeres Follow-up wäre dennoch sinnvoll gewesen.

## 5.2. Diskussion - Studienkollektiv

### 5.2.1. Demographische Daten

Die beiden Gruppen wiesen eine vergleichbare Patient\*innenanzahl von 26 in der Gruppe A (Behandlung vormittags) und 24 in der Gruppe B (Behandlung nachmittags) auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der allgemeinen demographischen Merkmale zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Somit waren das Patient\*innenkollektiv und die potenziellen einflussnehmenden Variablen (Geschlecht und Alter) in der vorliegenden Arbeit optimal homogen gestaltet.

Die beiden Häufigkeitsgipfel von Depressionen in unserem Gesamtkollektiv, einmal zwischen 19 und 34 Jahren sowie einmal zwischen 49 und 64 Jahren (siehe Abbildung 4), spiegeln die Häufigkeitsgipfel von Depressionen in der Allgemeinbevölkerung in der gleichen Größenordnung wider (Bastine, 1998; Robert Koch-Institut [RKI], 2012).

### 5.2.2. Psychopharmaka

Die Erregbarkeit von Nervenzellen im Gehirn kann nachweislich durch etliche psychopharmakologische Substanzen aus den verschiedenen Wirkstoffklassen (wie Neuroleptika, Antidepressiva oder Benzodiazepine) sowie auch durch einige zentralwirksame Neuropharmaka (wie GABAA-Rezeptor-Agonisten oder NMDA-Rezeptor-Blocker) beeinflusst werden (Hunter et al., 2019; Lang & Siebner, 2007; Mohammadi et al., 2006; Münchau et al., 2005; Wilke et al., 2022). Dies kann sich auf die neuromodulatorische Wirksamkeit der TMS auswirken. Die psychopharmakologische und -sofern vorhanden- die neurologische Medikation wurden daher über den gesamten Zeitraum der aktuellen Behandlung (vor und während der rTMS) verfolgt. Es ließ sich feststellen, dass während der gesamten Behandlung keine zentralwirksamen Neuropharmaka eingenommen wurden.

Hinsichtlich Psychopharmaka ließ es sich feststellen, dass die eingenommene psychopharmakologische Medikation bei 43 Patient\*innen (86 % im gesamten Kollektiv) mindestens 3 Wochen vor sowie während der gesamten Stimulationsdauer nicht mehr verändert wurde, sowohl in der Dosis als auch in der Einnahmefrequenz.

Bei 7 Patient\*innen war es aus ethischen Gründen nicht verantwortbar, auf Änderungen der Dosis bzw. des Präparats während der Stimulationsphase bei dringlicher medizinischer Indikation zu verzichten. Da eine antidepressive Wirkung jedoch nicht früher als nach zwei Wochen zu erwarten ist, dürften sich diese Änderungen nicht auf die Ergebnisse auswirken. Dies sollte vor allem bei 2 der 7 Patient\*innen (ein\*e Patient\*in aus der Gruppe A und ein\*e Patient\*in aus der Gruppe B) gelten, bei denen lediglich die Schlafmedikation geändert wurde. Da andererseits die antidepressive Wirkung der verabreichten Antidepressiva zusätzlich durch rTMS verstärkt werden kann (Liu et al., 2017), wurde ebenso die Verteilung der

medikamentösen antidepressiven Therapie in den beiden Untersuchungsgruppen auf Signifikanz untersucht. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlung mit den untersuchten Antidepressiva zwischen den beiden Gruppen. Somit erlauben wir uns bei durchweg stabil geführter Medikation sowie bei fehlenden signifikanten Unterschieden in der Verteilung der Antidepressiva zwischen beiden Gruppen die Behauptung, dass unsere Ergebnisse nicht irreführenderweise auf eine Verbesserung durch eine andere (medikamentöse) Behandlungsmethode zurückzuführen sind.

Drei Patient\*innen haben während der gesamten Behandlung keine psychopharmakologische Medikation eingenommen. Studien zu nicht medizinierten Patient\*innen bei rTMS gibt es nur wenige. In zwei groß angelegten klinischen randomisiert-kontrollierten Studien von O' Reardon et al. und George et al. mit 301 bzw. 199 nicht medizinierten depressiven Patient\*innen konnte gezeigt werden, dass die rTMS als Monotherapie bei der Behandlung von Depressionen zur statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen antidepressiven Wirkung führen kann (O'Reardon et al., 2007; George et al., 2010). Aufgrund der statistisch gesehen geringen Fallzahl von nicht medizinierten Personen (n = 3) erfolgte in der vorliegenden Arbeit kein Vergleich der Wirkung zwischen medizinierten und nicht medizinierten Patient\*innen.

## 5.3. Ergebnisdiskussion

### 5.3.1. Zu den Ergebnissen im Gesamtkollektiv

Zur Erfassung des Schweregrads des depressiven Syndroms und zur Evaluation der Therapieeffekte wurden im TMS-Labor des Medbo Psychiatrie-Zentrums in Amberg routinemäßig zwei Depressionsskalen ausgefüllt: zur Selbsteinschätzung durch die Patient\*innen das BDI und zur Fremdeinschätzung durch das behandelte ärztliche Fachpersonal die HAMD. Beide Skalen wurden bisher in zahlreichen TMS-Studien zur Erfassung von Stimmungsveränderungen im Vorher-Nachher-Vergleich eingesetzt (Avery et al., 2006; Brakemeier et al., 2007).

Die beiden verwendeten Depressionsskalen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur im Hinblick auf die Gesamtsummen und nicht auf die Einzelitems untersucht. Bei der Gesamtscore-Analyse der beiden Depressionsskalen bestätigte sich in den Ausgangswerten ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen dem ersten Wert vor der TMS-Behandlung (Baseline) und dem letzten Wert nach der Behandlung (Final). Somit konnte eine positive antidepressive Wirkung der rTMS in der Behandlung der Depression im Gesamtkollektiv nachgewiesen werden.

Da es jedoch hier nicht um die Fragestellung geht, ob die rTMS wirksam gegen Depression ist, sondern vielmehr um mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit der

rTMS bei Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten, folgt keine umfassende Diskussion der Ausgangswerte der Depressionsskalen im Gesamtkollektiv. Die Wirksamkeit der rTMS zur Behandlung der Depression wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Studien untersucht und bestätigt (Überblick bei Somani & Kar, 2019).

### 5.3.2. Zu den Ergebnissen beim Gruppenvergleich

Aufgeteilt in die beiden Gruppen A (Behandlung am Vormittag) und B (Behandlung am Nachmittag) ergaben sich in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der absoluten und relativen Veränderungen der BDI- und HAMD-Gesamtscores sowie bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Somit scheinen die Patient\*innen in den beiden Gruppen gleichmäßig von der Behandlung profitiert zu haben und die Stimulation gleichmäßig vertragen zu haben.

#### *Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen*

Ein Vergleich des Selbst- und Fremdratings wurde bereits in eigenen Studien vorgenommen, wobei das BDI besonders häufig mit der HAMD zum Vergleich herangezogen wurde. In der Metaanalyse von Richter et al. aus dem Jahr 1998 wurde die Korrelation zwischen HAMD und BDI bei durchschnittlich  $r = 0,56$  festgelegt (Richter et al., 1998). Richter et al. bemängeln an dem BDI unter anderem seine hohe Item-Schwierigkeit, das Fehlen repräsentativer Normen, die umstrittene faktorielle Validität, eine schlechte Diskriminanzvalidität gegenüber Angst und die Instabilität der Ergebnisse über kurze Zeitintervalle (Richter et al., 1998). Andererseits wird die HAMD aufgrund der unzureichenden Aussagekraft über den Schweregrad des depressiven Syndroms und der geringeren Fähigkeit, Behandlungsunterschiede zu erkennen (speziell Änderungen der Kernsymptome der Depression) ebenso zunehmend kritisch betrachtet (Faries et al., 2000; Licht et al., 2005; Rosenberg, 2000). Die vom TMS-Team der Medbo in Amberg angewendete 21-item-Version der HAMD erwies sich als nicht überlegen bezüglich der Aussagekraft über die Schwere der Depression gegenüber der ursprünglichen 17-Item-Version (Maier & Philipp, 1985).

Die Kombination zwischen Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen zur besseren Reevaluation der Therapieerfolge in wissenschaftlichen Arbeiten ist weiterhin sinnvoll. Der BDI und die HAMD gelten wie vor als ein etablierter internationaler Goldstandard im Selbst- und Fremdrating depressiver Symptomatik (Gibbons et al., 1993; Kühner et al., 2007; Rosenberg, 2000).

#### *Repetitive transkranielle Magnetstimulation im Tageszeitvergleich*

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, finden sich in der Literatur nach unserer Kenntnis bislang keine Studien, in denen der Einfluss der Tageszeit auf die Wirkung und Verträglichkeit der rTMS bei Depressionen untersucht wurde. Dabei können hypothetisch vor allem

physiologische Veränderungen der Neuroplastizität in Abhängigkeit von der Tageszeit eine Auswirkung auf die Effektivität der rTMS bei Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten haben.

Die Erregbarkeit (Exzitabilität) der kortikalen Neuronen kann bekanntlich mit der rTMS moduliert werden (Plewnia & Eschweiler, 2003). Dadurch können neuronale Plastizitätsprozesse induziert werden, die neurophysiologisch als Korrelat für Gedächtnis und Lernen gelten. (Lefaucheur et al., 2014; Ziemann et al., 2008). Dementsprechend wäre die genaue Untersuchung der Auswirkungen der Tageszeit auf solche Konditionierungseffekte der Hirnfunktion von großer Bedeutung – vor allem, um zukünftig die Therapie zum optimalen Tageszeitpunkt durchzuführen und dadurch bessere Behandlungserfolge zu erzielen.

Sale et al. untersuchten im Jahr 2008, ob die Plastizität des motorischen Kortex von der Tageszeit beeinflusst wird und ob dieser Effekt durch Änderungen des zirkulierenden Cortisolspiegels hervorgerufen wird. In der Studie wurde die Neuroplastizität durch gepaarte assoziative Stimulation (PAS) induziert und der Cortisolspiegel wurde in Speichelproben bestimmt. Die Ergebnisse der Studie belegten, dass die Neuroplastizität in M1- und GABA<sub>B</sub>-abhängigen intrakortikalen Inhibitorsystemen von der Tageszeit beeinflusst werden kann und dass dieser Effekt durch zirkulierende Cortisolspiegel modifiziert wird (Sale et al., 2008). Der Cortisolspiegel war in der Untersuchung negativ mit der Wirksamkeit von PAS assoziiert (Sale et al., 2008).

Sollten solche tagesabhängigen Schwankungen der Neuroplastizität stimmen, könnte in der Schlussfolgerung genauso von einer tagesabhängigen Effektivität der rTMS ausgegangen werden, denn wie bereits erläutert, ist es das Ziel der Stimulation bei den verschiedenen TMS-Behandlungsparadigmen, durch die Modifizierung der kortikalen Exzitabilität therapeutisch neuronale Plastizitätsprozesse zu induzieren (Lefaucheur et al., 2014; Ziemann et al., 2008). Daher ist die Effektivität der rTMS direkt von der Neuroplastizität der Neuronen abhängig.

Da depressive Patient\*innen zahlreichen Studien zufolge ohnehin an einer Verminderung der kortikalen Exzitabilität leiden (Maeda et al., 2000; Sanacora et al., 2003), wäre es von großer Bedeutung im Sinne der Patient\*innen, dass die therapeutische Stimulation zu der besten Vulnerabilitätsphase der kortikalen Neuronen des LDPFC durchgeführt wird.

Bezüglich des Einflusses der Tageszeit auf den Erfolg einer antidepressiven Behandlung findet sich nach unserer Recherche eine wissenschaftliche Arbeit (Dissertationsarbeit am Universitätsklinikum Ulm) aus dem Jahr 2014, in deren Rahmen unter anderem der Einfluss der Tageszeit auf die Therapie-Effekte durch körperliche Aktivität am Vormittag und am Nachmittag bei depressiven Patient\*innen untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigten einen positiven therapeutischen Effekt der körperlichen Aktivität auf depressive Symptomatik, der unabhängig von der Sportart oder der Tageszeit war (Krien, 2014).

Zusammenfassend lässt sich aktuell aufgrund einer mangelnden Datenlage in der Literatur nicht eindeutig sagen, welchen Einfluss die Tageszeit auf die Therapie-Effekte in der Behandlung der Depression mittels rTMS hat. Unseren Ergebnissen zufolge scheint die Tageszeit keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der rTMS bei Depressionen zu haben. Weiterführende Studien zum Thema der tagesabhängigen Schwankungen der Neuroplastizität sind grundsätzlich zu empfehlen.

### 5.3.3. Nebenwirkungen

Die Patient\*innen wurden nach jeder Sitzung über die subjektive Empfindungsqualität befragt. Es gab hierbei drei Hauptkriterien, zu denen sie genauere Angaben machen konnten. Das erste Kriterium waren Kopfschmerzen, das zweite betraf Schlafstörungen und beim dritten Kriterium handelte es sich um die Frage nach vasovagalen Symptomen wie Schwindel-Symptomatik oder Benommenheitsgefühlen. Während der gesamten Behandlung gab es keine Patient\*innen, die aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen haben. Schwerwiegende Komplikationen, wie induzierte epileptische Anfälle oder eine manische Symptomatik, wurden nicht beobachtet.

Besonderes Augenmerk legten wir bei der Untersuchung der dokumentierten Nebenwirkungen auf Schlafstörungen. Hier lautete unsere Hypothese: Eine stimmungsaufhellende und antriebssteigernde Wirkung der rTMS könnte bei Stimulation am Nachmittag durch eine über die Dauer der Stimulation in den Abendstunden hinausgehende Wirkung den Schlaf bei den behandelten Patient\*innen stören.

Der Einfluss der rTMS auf den zirkadianen und biologischen Schlafrhythmus wurde schon in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten erforscht (Cohrs et al., 1998). Als Ursache für Schlafprobleme bei depressiven Patient\*innen wurden Funktionsveränderungen im serotonergen System vermutet (Thase, 1999). Wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, dass unter TMS die erste REM-Schlafphase (REM: Rapid Eye Movement) um durchschnittlich 17 Minuten verzögert einsetzt und die Dauer des Nicht-REM-REM-Zyklus sich im Durchschnitt um ca. 8 Minuten verlängert (Cohrs et al., 1998). Ähnliche Veränderungen der Schlafphasen wurden auch unter pharmakologischer Therapie und EKT bei depressiven Patient\*innen beobachtet (Cohrs et al., 1998). In den Fachinformationen zu den verordnungstärksten Wirkstoffen Sertralin, Venlafaxin, Citalopram und Escitalopram finden sich auch dokumentierte Schlafstörungen unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Somit wäre auch denkbar, dass ähnliche negative Auswirkungen auf den Schlaf wie unter einer medikamentösen Antidepressivatherapie auch unter rTMS auftreten können.

Anderen Studien zufolge besitzt die rTMS eher einen positiven Effekt auf Schlafstörungen. Eine Arbeit von Antczak et al. aus dem Jahr 2017 zur Untersuchung des rTMS-Effekts auf

depressionsbedingte Insomnie zeigte eine Besserung der Insomnie-assoziierten Items des BDI (Einschlafstörungen [Item-4], Durchschlafstörungen [Item-5], Schlafstörungen am Morgen [Item-6]) durch die rTMS (Antczak et al., 2017). Vielmehr ergaben andere wissenschaftliche Studien zu klinischen und neurobiologischen Prädiktoren einer rTMS bei affektiven Störungen, dass sich Schlafstörungen und somatische Angstzustände als positive rTMS-Prädiktoren zeigten und dass besonders eine schwere Schlafstörung das rTMS-Ansprechen vorhersagt. Symptome wie psychomotorische Unruhe und Agitation waren in der Studie mit schlechteren Responseraten assoziiert (Poleszczyk et al., 2018).

Im Rahmen einer doppelblinden, scheinkontrollierten experimentellen Studie vom Li et al. aus dem Jahr 2022 wurde die Wirkung der Behandlung mit 1 Hz rTMS über dem linken DLPFC bei 44 Patient\*innen mit Schlafstörungen (Durchschnittsalter:  $43,8 \pm 10,3$  Jahre) untersucht. Schlafdaten wurden sowohl subjektiv mittels PSQI-Fragebogen (Pittsburgh Sleep Quality Index) und ISI-Fragebogen (Insomnia Severity Index) als auch objektiv mittels Polysomnographie (PSG) gemessen, gesammelt und zwischen Vor- und Nachbehandlung verglichen. Die Ergebnisse zeigten einen positiven signifikanten Effekt im Vorher-Nachher-Vergleich sowohl bei subjektiven Schlafmessungen (PSQI:  $p = 0,0003$ ; ISI:  $p = 0,0001$ ) als auch bei objektiven Schlafmessungen (Sleep efficiency [SE]:  $p = 0,0001$ ; Non-rapid eye movement sleep stages [NREM3]:  $p = 0,0079$ ; Sleep onset latency [SOL]:  $p = 0,0044$ ) (Li et al., 2022). Darüber hinaus wurden die möglichen Mechanismen der therapeutischen Wirkung von rTMS bei Schlafstörungen mittels fMRI untersucht. Beobachtet wurden bei Patient\*innen mit Schlafstörungen gestörte kortiko-hippocampale Interaktionen. Die rTMS zeigte das Potenzial, die übererregten funktionellen Verbindungen zwischen dem linken DLPFC und dem rechten Superior-Frontal-Gyrus-Kortex zu normalisieren (Li et al., 2022).

Somit könnte von einer eher positiven Wirkung die rTMS auf das Schlafverhalten ausgegangen werden. Tageszeitabhängig scheint diese Wirkung unseren Ergebnissen zufolge aber nicht zu sein.

## 5.4. Fazit

Unsere Ergebnisse fügen sich in die Reihe der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten ein, die die positive Wirkung der rTMS auf depressive Symptomatik bei Depressionserkrankten bestätigen. Als Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Behandlungserfolge und bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten gibt. Somit ist unsere Arbeit die erste Studie, die zeigen konnte, dass die Behandlung mit rTMS zu jeder Tageszeit stattfinden kann und dass die Stimulation

in unterschiedlichen Tageszeiträumen (vor- und nachmittags) gleich wirksam und gleich verträglich ist.

## 5.5. Perspektiven

Weiterführende Studien zum Thema „Einfluss der Tageszeit auf rTMS“ sollen zukünftig mit einer größeren Anzahl an Patient\*innen und randomisiert-kontrolliertem Studiendesign durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen bzw. weitere mögliche Einflüsse der Tageszeit auf die Effektivität und Verträglichkeit der rTMS aufzuzeigen.

Prinzipiell ist auch ein längerer Beobachtungszeitraum (Follow-up) im Rahmen zukünftiger Studien zu empfehlen, um Unterschiede in der langfristigen Wirkung bzw. bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tageszeitänderungen besser objektivieren zu können.

Eine explorative Analyse der Einzelitems in den ausgefüllten klinischen Fragebögen (BDI und HAMD) ist auch zu empfehlen, um die spezifische Wirkung der rTMS auf klinische Einzelsymptome bzw. Symptommuster zu den unterschiedlichen Tageszeiten (z. B. Tagesschwankungen und Insomnie-assoziierte Items) aufzuzeigen.

Änderungen des Schlafverhaltens als möglicher Nebeneffekt der rTMS sollten zukünftig optimal mithilfe neurophysiologischer diagnostischer Verfahren (wie Polysomnographie) objektiviert werden.

Der Einsatz anderer etablierter Skalen (z. B. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) zur Beurteilung depressiver Symptome im Rahmen zukünftiger Studien ist zu empfehlen.

## 6. Zusammenfassung

### Hintergrund

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) hat sich als eine wirksame Methode zur nicht medikamentösen und nicht invasiven Behandlung der Depression etabliert. Die Wirksamkeit der rTMS konnte in zahlreichen wissenschaftlichen Studien belegt werden. Dennoch gibt es bis dato keine Arbeiten zur optimalen Tageszeit der TMS-Behandlung. Dabei können vor allem physiologische Veränderungen der Neuroplastizität in Abhängigkeit von der Tageszeit eine Auswirkung auf die Effektivität der rTMS bei Stimulation zu unterschiedlichen Tageszeiten haben. Diese Arbeit hat das Ziel, den Einfluss der Tageszeit auf die Effektivität und Verträglichkeit der rTMS bei Depression zu untersuchen.

### Methoden

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 50 Patient\*innen, die im Jahr 2021 in der Institutsambulanz und Tagesklinik des Medbo Psychiatrie-Zentrums in Amberg eine rTMS-Behandlung bei Depressionen absolviert hatten. Analysiert wurden routinemäßig ausgefüllte klinische Fragebögen (Beck-Depressions-Inventar und Hamilton Rating Scale for Depression), die vor der ersten Sitzung und nach Abschluss der Behandlung ausgefüllt wurden. Zusätzlich wurden Behandlungsprotokolle auf dokumentierte Nebenwirkungen untersucht.

Die Behandlung erfolgte bei allen Patient\*innen entweder vor- oder nachmittags. Je nach Behandlungszeitraum wurden die Patient\*innen in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe A (n = 26): wurde am Vormittag zwischen 09:00 und 11:00 Uhr behandelt
- Gruppe B (n = 24): wurde am Nachmittag zwischen 13:00 und 15:00 Uhr behandelt.

Die beiden Gruppen wurden miteinander im Hinblick auf Veränderungen der BDI- und HAMD-Gesamtscores sowie auf Nebenwirkungen verglichen.

### Ergebnisse

Am Verlauf der Mittelwerte der Gesamtsummen der Depressionsskalen (HAMD und BDI) ließ sich zwischen Baseline- und Finalwerten eine signifikante Abnahme unter der Behandlung mit rTMS im gesamten Kollektiv feststellen. Das Signifikanzniveau (p-Wert) liegt bei  $< 0,001$  sowohl für die BDI- als auch für die HAMD-Score-Analyse. Die Effektgröße beträgt 0,721 für die HAMD-Score-Analyse und 0,642 für die BDI-Score-Analyse.

Aufgeteilt in die beiden Untersuchungsgruppen A (Behandlung vormittags) und B (Behandlung nachmittags) fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der absoluten und der relativen Veränderungen der BDI- und HAMD-Scores zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, gemessen anhand der Differenz zwischen Baseline- und Final-Score

der beiden Depressionsskalen (p-Wert = 0,958 für HAMD und 0,319 für BDI). In der Verträglichkeit der rTMS-Behandlung ließen sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen bezüglich Kopfschmerzen ( $p = 0,721$ ), vasovagaler Symptomatik ( $p = 0,350$ ) und Schlafstörungen ( $p = 0,831$ ) feststellen.

### **Schlussfolgerungen**

Der hohe Stellenwert der rTMS als therapeutische Methode zur Behandlung der Depression wurde im Rahmen dieser Arbeit noch einmal bestätigt. Unsere Arbeit zeigt als Modellprojekt, dass die Wirksamkeit der rTMS nicht tageszeitabhängig ist und dass die Anwendung der rTMS über den gesamten Tagesverlauf effektiv und sicher sein könnte. Größere Studien zu diesem Thema sind dennoch notwendig, um entscheidende Aussagen zum optimalen Tageszeitraum der TMS-Behandlung mit letzter Sicherheit treffen zu können.

# Anhang

## Aufklärung und Einwilligung: Behandlung mit Magnetstimulation

### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zur Behandlung Ihrer Erkrankung ist eine magnetische Hirnstimulation, d.h. der Einsatz der sogenannten repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) geplant. Es handelt sich dabei um ein wissenschaftlich anerkanntes Verfahren, dessen Wirksamkeit bei bestimmten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen bekannt ist und gegenwärtig weiter untersucht wird.

### Was ist transkranielle Magnetstimulation?

Bei der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) werden durch ein von außen angelegtes Magnetfeld gezielt bestimmte Areale des Gehirns stimuliert (transkraniell = durch den Schädel hindurch). Hierbei wird eine Magnetspule außen an den Kopf angelegt. Über diese Spule werden sehr kurze Magnetpulse erzeugt. Dies ermöglicht die gezielte Beeinflussung von Gehirnaktivität. Ein Anwendungsbeispiel ist in der neurologischen Routinediagnostik das Auslösen eines Muskelzuckens in den Gliedmaßen durch einen einzelnen Magnetimpuls über dem Bewegungsareal des Gehirns. Als Behandlungsform werden viele solcher Magnetpulse am Stück gegeben. Das nennt sich repetitive TMS (rTMS; repetitiv = wiederholt, an mehreren Tagen) und verursacht länger andauernde Veränderungen der Gehirnaktivität, was zur Symptomlinderung führen soll.

### Wie läuft eine Behandlung mit der Magnetstimulation ab?

Am ersten Behandlungstag findet die Bestimmung der Stimulationsintensität statt. Dazu wird das Bewegungsareal im Gehirn mit einzelnen Pulsen stimuliert. Entstehende Muskelzuckungen werden durch Elektroden, die an der entsprechenden Gliedmaße abgebracht werden, aufgezeichnet.

Die eigentliche Behandlung findet täglich werktags statt (also insgesamt 5 Mal pro Woche) und erfolgt in einem Zeitraum von mehreren Wochen. Üblich sind z. B. bei der Behandlung der Depression drei bis sechs Wochen. Jede Behandlungssitzung dauert maximal eine Stunde.

### Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Es handelt sich um ein nebenwirkungsarmes Verfahren.

1. Die einzelnen Stimulationspulse können mit Kribbeln auf der Kopfhaut oder Zucken bestimmter Muskeln (z. B. Kiefermuskel) verbunden sein, was leicht schmerzhaft sein kann.
2. Die einzelnen Magnetpulse sind mit einem relativ lauten Geräusch verbunden. Sie sollen deshalb Gehörschutz tragen, den Sie von uns bekommen.
3. Auch können während und nach der Stimulation Kopfschmerzen auftreten, die meist innerhalb weniger Stunden von selbst verschwinden und gut mit Kopfschmerzmitteln behandelbar sind.
4. In Einzelfällen kann die Stimulation irritierend erlebt werden, was zu Schwindel oder Kreislaufproblemen und selten zu einer kurzen Ohnmacht führen kann.
5. Ebenso wie wir Ihnen keine Besserung versprechen können, können wir eine Zunahme Ihrer Symptome durch die Behandlung auch nicht sicher ausschließen.

6. Für die Messung der Stimulationsintensität werden Elektroden angebracht. Dabei werden Hautdesinfektion (meist auf Alkoholbasis) und Elektrodenpaste verwendet, welche leichte und reversible Hautirritationen hervorrufen können.
7. Es besteht außerdem das Risiko, dass durch die Stimulation mit rTMS ein epileptischer Anfall ausgelöst wird. Dieses Risiko wird allerdings als sehr gering eingeschätzt und ist v. a. bei Personen mit neurologischen Grunderkrankungen wie Epilepsie erhöht. Am Bezirksklinikum Regensburg werden seit über 10 Jahren etwa 100-200 Patienten jährlich mit rTMS behandelt. Ein epileptischer Anfall ist dabei noch nicht aufgetreten.
8. Implantierte Geräte wie ein Herzschrittmacher können beschädigt werden oder können in Wechselwirkung mit der Magnetstimulation den Körper schädigen.

**Welche gesundheitlichen Aspekte sind zu berücksichtigen?**

Bei bestimmten Personengruppen sollte die Behandlung nicht erfolgen oder es ist zumindest eine besondere Vorsicht geboten, da das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist. Wir bitten Sie deswegen, die nachfolgenden Fragen gewissenhaft zu beantworten:

	Trifft zu		Wenn ja, genaue Angaben:
	O Nein	O Ja	
Ich bin Träger eines Herzschrittmachers oder eines anderen implantierten Geräts (Cochlea-Implantat etc.).	O Nein	O Ja	
Ich habe Metallsplitter oder Gefäßclips aus magnetischem Material im Körper.	O Nein	O Ja	
Ich habe sonstige metallische Materialien in/an meinem Kopf oder Körper. Ohrringe, Piercings, Zahnfüllungen, -kronen, -implantate stellen kein Problem dar.	O Nein	O Ja	
Ich leide an Epilepsie oder hatte bereits einen epileptischen Anfall.	O Nein	O Ja	
Ich bin schon einmal ohnmächtig gewesen.	O Nein	O Ja	
Ich habe schon einmal ein Schädel-Hirn-Trauma gehabt.	O Nein	O Ja	
Bei mir besteht eine schwerwiegende, nicht stabil eingestellte Erkrankung.	O Nein	O Ja	
Ich nehme Medikamente ein.	O Nein	O Ja	
Bei mir besteht eine Schwangerschaft.	O Nein	O Ja	
Ich hatte schon einmal eine Behandlung mit rTMS oder tES und dabei sind Nebenwirkungen aufgetreten.	O Nein	O Ja	
Ich hatte bereits eine Manie.	O Nein	O Ja	

**Wie groß sind die Erfolgsaussichten?**

Die rTMS ist ein relativ neues Verfahren, deren Wirksamkeit bereits bei vielen Erkrankungen untersucht wird. Insgesamt fehlen aber noch weitere Studien, um gesicherte Aussagen über die Wirkung bei bestimmten Erkrankungen treffen zu können. Der gegenwärtige Forschungsstand ist folgender:

Erkrankung	Wirksamkeit der rTMS
Depression	definitiv wirksam
Schizophrenie	möglich wirksam bei Negativsymptomatik möglich wirksam bei akustischen Halluzinationen
Posttraumatische Belastungsstörung	wahrscheinlich wirksam
Tinnitus, Zwang	möglich wirksam
Substanzmissbrauch und -abhängigkeit	möglich wirksam bei Nikotin
Angststörungen,	bisher keine Empfehlung möglich

Wenn Sie Fragen zur Behandlung haben, können Sie sich jederzeit an die Behandler des Zentrums für Neuromodulation wenden. Sollten Sie Nebenwirkungen irgendwelcher Art verspüren, teilen Sie uns diese bitte unverzüglich mit. Selbstverständlich dürfen Sie die Behandlung jederzeit abbrechen.

Die Behandlung findet am Bezirksklinikum Regensburg in den Räumen des Zentrums für Neuromodulation statt. Geplant ist die regelmäßige Behandlung mit \_\_\_ Terminen pro Woche über einen Zeitraum von \_\_\_ Wochen. Eine Behandlungssitzung dauert ca. \_\_\_ Minuten. Unter bestimmten Voraussetzungen besteht auch die Option auf Verlängerung. Die/der behandelnde Kollegin/e wird dies mit Ihnen gegen Ende der regulären Behandlungszeit besprechen. Neben den Behandlungen werden Befunde durch die Behandler in separaten Gesprächen und in Form von Fragebögen erhoben.

Beschreibung des Protokolls: \_\_\_\_\_ Indikation: \_\_\_\_\_

Kopie der Aufklärung und Einwilligung

An Patientin/Patienten ausgehändigt.  Patientin/Patient mit Verzicht auf eine Kopie.

Amberg, den \_\_. \_\_. \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Name und Unterschrift der  
aufklärenden Person

Name und Unterschrift  
Patientin/Patient

Name und Unterschrift  
Facharzt

## Literaturverzeichnis

- Ahrens B. (2000). Wesentliches zur Erkrankung und Diagnostik affektiver Erkrankungen. In Möller HJ (Hrsg.), *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. Georg Thieme Verlag.
- Albert, R., Merz, A., Schubert, J. & Ebert, D. (1998). Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert den positiven Schlafentzugseffekt bei depressiven Episoden. *Der Nervenarzt*, 69(1), 66–69. <https://doi.org/10.1007/s001150050240>
- Andrade, L., Eaton, W. W. & Chilcoat, H. (1994). Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 165(3), 363–369. <https://doi.org/10.1192/bjp.165.3.363>
- Antczak, J. M., Poleszczyk, A., Wichniak, A., Rakowicz, M. & Parnowski, T. J. (2017). Wpływ przeczaszkowej stymulacji magnetycznej seria bodźców na jakość snu chorych na depresję [The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression]. *Psychiatria polska*, 51(5), 845–857. <https://doi.org/10.12740/PP/68503>
- Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., Haynor, D. R., Claypoole, K. H., Wajdik, C. & Roy-Byrne, P. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, 59(2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>
- Bagati, D., Nizamie, S. H. & Prakash, R. (2009). Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: randomized controlled study. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 43(4), 386–392. <https://doi.org/10.1080/00048670802653315>
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 319–330. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(99\)00245-2](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(99)00245-2)
- Barker, A. T., Freeston, I. L., Jalinous, R. & Jarratt, J. A. (1987). Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20(1), 100–109. <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Bastine, R. H. E. (1998). *Klinische Psychologie* (3., vollständig überarb. u. erw. Aufl., Bd. 1). W. Kohlhammer.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H. & Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of general psychiatry*, 46(3), 243–250. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007>
- Beblo, T. & Lautenbacher, S. (2006). *Neuropsychologie der Depression. Fortschritte der Neuropsychologie: Band 6*. Hogrefe. <http://elibrary.hogrefe.de/9783840916625>
- Beck, A. T., Guth, D., Steer, R. A. & Ball, R. (1997). Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behaviour Research and Therapy*, 35(8), 785–791. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00025-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00025-9)

- Belsher, G. & Costello, C. G. (1991). Do confidants of depressed women provide less social support than confidants of nondepressed women? *Journal of abnormal psychology*, *100*(4), 516–525. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.516>
- Benkert, O. (2015). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (10. Aufl.). Springer eBook Collection. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54769-0>
- Berger, M., Hecht, H. & Al-Shajlawi, A. (Hrsg.). (2004). *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie ; unter systematischer Berücksichtigung von Übersichtsarbeiten der Cochrane-Collaboration und des Centre for Reviews and Dissemination ; mit 296 Tabellen* (2., vollständig neu bearb. u. erw. Aufl.). Urban & Fischer.
- Bertelsen, A., Harvald, B. & Hauge, M. (1977). A Danish twin study of manic-depressive disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *130*, 330–351. <https://doi.org/10.1192/bjp.130.4.330>
- Bijl, R. V., Ravelli, A. & van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *33*(12), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s001270050098>
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., Maertelaer, V. de, Hubain, P., Mendlewicz, J. & Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, *36*(6), 381–388. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91213-0](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91213-0)
- Brakemeier, E.-L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N. & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research*, *41*(5), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.01.013>
- Brakemeier, E.-L., Wilbertz, G., Rodax, S., Danker-Hopfe, H., Zinka, B., Zwanzger, P., Grossheinrich, N., Várkuti, B., Rupprecht, R., Bajbouj, M. & Padberg, F. (2008). Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *Journal of Affective Disorders*, *108*(1-2), 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.007>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J. & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, *74*(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Adults with PTSD, GAD, or Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*.
- Centonze, D., Koch, G., Versace, V., Mori, F., Rossi, S., Brusa, L., Grossi, K., Torelli, F., Prosperetti, C., Cervellino, A., Marfia, G. A., Stanzione, P., Marciani, M. G., Boffa, L. & Bernardi, G. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, *68*(13), 1045–1050. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62>
- Chou, Y.-H., Ton That, V., Chen, A. Y.-C., Sundman, M. & Huang, Y.-Z. (2020). TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(5), 1019–1020. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.008>

- Cohrdes, C., Hapke, U., Nübel, J. & Thom, J. (2022). *Erkennen - Bewerten - Handeln. Schwerpunktbericht zur psychischen Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland. Teil 1 – Erwachsenenalter*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/8831>
- Cohrs, S., Tergau, F., Riech, S., Kastner, S., Paulus, W., Ziemann, U., Rüter, E. & Hajak, G. (1998). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Neuroreport*, 9(15), 3439–3443. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810260-00019>
- Cole, E. J., Phillips, A. L., Bentzley, B. S., Stimpson, K. H., Nejad, R., Barmak, F., Veerapal, C., Khan, N., Cherian, K., Felber, E., Brown, R., Choi, E., King, S., Pankow, H., Bishop, J. H., Azeez, A., Coetzee, J., Rapier, R., Odenwald, N., . . . Williams, N. R. (2022). Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 179(2), 132–141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20101429>
- Collegium Internationale Psychiatriae Salarum. (2015). *Internationale Skalen für Psychiatrie* (6., überarbeitete und erweiterte Auflage). Beltz-Test.
- Cooke, S. F. & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 7), 1659–1673. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- Counter, S. A., Borg, E., Lofqvist, L. & Brismar, T. (1990). Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation. *Neurology*, 40(8), 1159–1162. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.8.1159>
- Cusin, C. & Dougherty, D. D. (2012). Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-14>
- Dell'osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S. & Altamura, A. C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*, 7, 167–177. <https://doi.org/10.2174/1745017901107010167>
- DGPPN, BÄK, KBV & AWMF. (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression: Kurzfassung* (2. Aufl.). Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>
- Dilling, H., Freyberger, H. J. & Cooper, J. E. (Hrsg.). (2012). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR* (6., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM (German Modification) 2013). Huber.
- Dobson, K. S. & Dozois D. (2008). *Risk Factors in Depression*. Elsevier Science. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=365646>
- Drevets, W. C., Price, J. L. & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 213(1-2), 93–118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- DynaMed (Hrsg.). *Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei Depressionen*. <https://www.dynamed.com/management/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-for-depression>
- Ebert, D. (2011). *Psychiatrie systematisch* (8. Aufl.). *Klinische Lehrbuchreihe*. UNI-MED Verl.

- Ebmeier, K. P., Donaghey, C. & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*, 367(9505), 153–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67964-6)
- Faries, D., Herrera, J., Rayamajhi, J., DeBrotta, D., Demitrack, M. & Potter, W. Z. (2000). The responsiveness of the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Psychiatric Research*, 34(1), 3–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00037-0)
- Fitzgerald, P. (2002). Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1136–1141. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00145-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00145-1)
- Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2011). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert review of medical devices*, 8(1), 85–95. <https://doi.org/10.1586/erd.10.57>
- Fitzsimmons, S. M. D. D., van der Werf, Y. D., van Campen, A. D., Arns, M., Sack, A. T., Hoogendoorn, A. W. & van den Heuvel, O. A. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 302, 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.048>
- Frank, E., Eichhammer, P., Burger, J., Zowe, M., Landgrebe, M., Hajak, G. & Langguth, B. (2011). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 261(4), 261–266. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0137-7>
- Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Mörgenthaler, M., Scheuerecker, J., Zill, P., Baghai, T., Schüle, C., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.-J. & Meisenzahl, E. M. (2008). Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. *Molecular psychiatry*, 13(12), 1093–1101. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.62>
- Galletly, C., Gill, S., Rigby, A., Carnell, B. L. & Clarke, P. (2016). Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing. *The journal of ECT*, 32(3), 169–173. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000308>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M. & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853–1856. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E., Schwartz, T. & Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of general psychiatry*, 67(5), 507–516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- George, M. S., Lisanby, S. H. & Sackeim, H. A. (1999). Transcranial Magnetic Stimulation. *Archives of general psychiatry*, 56(4), 300. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.300>
- George, M. S. & Post, R. M. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *The American journal of psychiatry*, 168(4), 356–364. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
- Gerber, C., Rosenbusch, M.-L. & Erhart, M. (2019). Analyse von Versorgungnetzwerken und räumlichen Versorgungsunterschieden bei Patienten mit Depressionen in Deutschland [A social network

- analysis regarding geographic variation for patients with depression in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 62(2), 140–149. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2862-4>
- Gershon, A. A., Dannon, P. N. & Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *The American journal of psychiatry*, 160(5), 835–845. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.835>
- Gibbons, R. D., Clark, D. C. & Kupfer, D. J. (1993). Exactly what does the Hamilton depression rating scale measure? *Journal of Psychiatric Research*, 27(3), 259–273. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90037-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90037-3)
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., Niehaus, L., Boeker, H. & Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- H.-U. Wittchen, F. Jacobi, M. Klose & L. Ryl. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 51: Depressive Erkrankungen*. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile)
- Haag, C., Padberg, F. & Möller, H. J. (1997). Transkranielle Magnetstimulation (TMS). Ein Diagnostikum aus der Neurologie als Therapeutikum in der Psychiatrie? [Transcranial magnetic stimulation. A diagnostic means from neurology as therapy in psychiatry?]. *Der Nervenarzt*, 68(3), 274–278. <https://doi.org/10.1007/s001150050124>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hamada, M., Hanajima, R., Terao, Y., Arai, N., Furubayashi, T., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Matsumoto, H., Shirota, Y. & Ugawa, Y. (2007). Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2672–2682. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.062>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hättenschwiler, J., Höck, P. & Zullino, D. F. (2004). Depressionen und Angststörungen: Die Komorbidität zwischen beiden Erkrankungen ist. *ARS MEDICI*. <https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici-dossier/2004/07/Depressionen-und-Angststoerungen.pdf>
- Hautzinger, M. (2013). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Mit Online-Materialien* (7. Aufl.). *Materialien für die klinische Praxis*. Beltz. <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1118183>
- Hess, C. W. (2007). Hirnstimulation-Historischer Überblick. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 3–16). Springer Berlin Heidelberg.
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Hu, S., Berman, R. M., Krystal, J. H. & Charney, D. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 355(9209), 1073–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02043-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02043-2)
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S. & Möller, H.-J. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression-a report of two cases.

- Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 8(5), 361–365.  
<https://doi.org/10.1002/hup.470080510>
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501.
- Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T. & Saitoh, Y. (2013). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*, 154(7), 1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.016>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hunter, A. M., Minzenberg, M. J., Cook, I. A., Krantz, D. E., Levitt, J. G., Rotstein, N. M., Chawla, S. A. & Leuchter, A. F. (2019). Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. *Brain and behavior*, 9(5), e01275. <https://doi.org/10.1002/brb3.1275>
- Iimori, T., Nakajima, S., Miyazaki, T., Tarumi, R., Ogyu, K., Wada, M., Tsugawa, S., Masuda, F., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Mimura, M. & Noda, Y. (2019). Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 88, 31–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.014>
- Ingram, D. A. & Swash, M. (1987). Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50(2), 159–166.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.50.2.159>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. & Wittchen, H.-U. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH) [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Der Nervenarzt*, 85(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. & Wittchen, H.-U. (2015). Twelve-months prevalence of mental disorders in the German Health Interview and Examination Survey for Adults - Mental Health Module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction. *1557-0657*, 24(4), 305–313. <https://doi.org/10.1002/mpr.1479>
- Janicak, P. G. & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 1549–1560.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S67477>
- Jung, P. & Ziemann, U. (2005). Transkranielle Magnetstimulation bei multipler Sklerose. *Klinische Neurophysiologie*, 36(04), 155–160. <https://doi.org/10.1055/s-2005-915310>
- Karim, A. A., Birbaumer, N. & Siebner, H. R. (2007). Transkranielle Kortexstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Berlin Heidelberg.

- Kasper, S., Möller, H.-J. & Müller-Spahn, F. (1997). *Depression: Diagnose und Pharmakotherapie. Flexibles Taschenbuch*. Thieme.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M. & Shea, T. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of general psychiatry*, 49(10), 809–816. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100053010>
- Kessler, R. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 5–13. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00426-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00426-3)
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E. & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Klimek, V., Schenck, J. E., Han, H., Stockmeier, C. A. & Ordway, G. A. (2002). Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biological Psychiatry*, 52(7), 740–748. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01383-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01383-5)
- Konstantinou, G., Hui, J., Ortiz, A., Kaster, T. S., Downar, J., Blumberger, D. M. & Daskalakis, Z. J. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar disorders*, 24(1), 10–26. <https://doi.org/10.1111/bdi.13099>
- Krien, D. (2014). *Therapeutische Effekte körperlicher Aktivität bei depressiven Patienten: Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm*. Universität Ulm, Ulm. [https://oparu.uni-ulm.de/xmlui/bitstream/handle/123456789/3826/vts\\_9923\\_15128.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://oparu.uni-ulm.de/xmlui/bitstream/handle/123456789/3826/vts_9923_15128.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 108(3), 163–174. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00204.x>
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Der Nervenarzt*, 78(6), 651–656. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 52 Suppl, 28–34.
- Lam, R. W., Tam, E. M., Shiah, I. S., Yatham, L. N. & Zis, A. P. (2000). Effects of Light Therapy on Suicidal Ideation in Patients With Winter Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 2000(61(1), S. 30–32.
- Landgrebe, M., Binder, H., Koller, M., Eberl, Y., Kleinjung, T., Eichhammer, P., Graf, E., Hajak, G. & Langguth, B. (2008). Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus. *BMC Psychiatry*, 8, 23. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-23>
- Lang, N. & Siebner, H. R. (2007). Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Berlin Heidelberg.
- Lefaucheur, J. P. (2006). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 36(3), 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.002>

- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., Carvalho, M. de, Ridder, D. de, Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., Keravel, Y. & Nguyen, J.-P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *75*(4), 612–616. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.022236>
- Lépine, J. P. (1994). Comorbidité des troubles anxieux et dépressifs: perspectives épidémiologiques [Comorbidity of anxiety and depression: epidemiologic perspectives]. *L'Encephale*, *20 Spec No 4*, 683–692.
- Lewinsohn, P. M. & Graf, M. (1973). Pleasant activities and depression. *Journal of consulting and clinical psychology*, *41*(2), 261–268. <https://doi.org/10.1037/h0035142>
- Lewinsohn, P. M., Gotlib, I. H. & Seeley, J. R. (1997). Depression-related psychosocial variables: Are they specific to depression in adolescents? *Journal of abnormal psychology*, *106*(3), 365–375. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.106.3.365>
- Li, M., Zhu, Y., Zhang, X., Yang, H., Zhang, S., Liu, J., Zhao, X., Li, J., Liu, J., Sheng, X., Yu, D. & Yuan, K. (2022). 1Hz rTMS over left DLPFC rewired the coordination with hippocampus in insomnia patients: A pilot study. *Brain stimulation*, *15*(2), 437–440. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.011>
- Liang, K., Li, H., Bu, X., Li, X., Cao, L., Liu, J., Gao, Y., Li, B., Qiu, C., Bao, W., Zhang, S., Hu, X., Xing, H., Gong, Q. & Huang, X. (2021). Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Translational psychiatry*, *11*(1), 332. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01453-0>
- Licht, R. W., Qvitzau, S., Allerup, P. & Bech, P. (2005). Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta psychiatrica Scandinavica*, *111*(2), 144–149. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00440.x>
- 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). *Depression and Anxiety*, *12*(3), 178–187. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N)

- Liu, S., Sheng, J., Li, B. & Zhang, X. (2017). Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 526. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00526>
- Londero, A., Langguth, B., Ridder, D. de, Bonfils, P. & Lefaucheur, J.-P. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, *36*(3), 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.001>
- Loo, C., Sachdev, P., Elsayed, H., McDarmont, B., Mitchell, P., Wilkinson, M., Parker, G. & Gandevia, S. (2001). Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biological Psychiatry*, *49*(7), 615–623. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00996-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00996-3)
- Maeda, F., Keenan, J. P. & Pascual-Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *177*, 169–173. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.169>
- MAG & More - Transkranielle Magnetstimulation - TMS | Produkte Forschung. (2022, 10. Juni). <https://magandmore.com/de/produkte/produkte-forschung/>
- Maier, W. & Philipp, M. (1985). Comparative analysis of observer depression scales. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *72*(3), 239–245. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb02601.x>
- Malhi, G. S. & Sachdev, P. (2002). Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(2), 709–719. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00423-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00423-3)
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature reviews. Neuroscience*, *1*(1), 59–65. <https://doi.org/10.1038/35036228>
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, *24*, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miller, W. R. & Seligman, M. E. (1975). Depression and learned helplessness in man. *Journal of abnormal psychology*, *84*(3), 228–238. <https://doi.org/10.1037/h0076720>
- Mitchell, P. (2003). Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *Journal of Affective Disorders*, *73*(3), 245–252. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00479-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00479-7)
- Mohammadi, B., Krampfl, K., Petri, S., Bogdanova, D., Kossev, A., Bufler, J. & Dengler, R. (2006). Selective and nonselective benzodiazepine agonists have different effects on motor cortex excitability. *Muscle & nerve*, *33*(6), 778–784. <https://doi.org/10.1002/mus.20531>
- Möller, H.-J., Laux G. & Kapfhammer, H.-P. (2011). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie* (4. Aufl.). SpringerLink Bücher. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-03637-8>
- Münchau, A., Langosch, J. M., Gerschlager, W., Rothwell, J. C., Orth, M. & Trimble, M. R. (2005). Mirtazapine increases cortical excitability in healthy controls and epilepsy patients with major depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *76*(4), 527–533. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.037010>
- Mutz, J., Edgumbe, D. R., Brunoni, A. R. & Fu, C. H. Y. (2018). Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A

- systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 92, 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015>
- Nutt, D. J. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *International clinical psychopharmacology*, 17 Suppl 1, S1-12. <https://doi.org/10.1097/00004850-200206001-00002>
- Oliviero, A., Strens, L. H. A., Di Lazzaro, V., Tonali, P. A. & Brown, P. (2003). Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human. *Experimental brain research*, 149(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1344-x>
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S. & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Overmier, J. B. & Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of comparative and physiological psychology*, 63(1), 28–33. <https://doi.org/10.1037/h0024166>
- Padberg, F. (2014). 23.3 Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In S. Kasper, H.-P. Volz, B. Blanz, J. P. Doerr, P. Falkai & C. Filz (Hrsg.), *Psychiatrie und Psychotherapie compact: Das gesamte Facharztwissen* (3. Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-0034-94037>
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., D. Greenberg, B., Hampel, H. & Möller, H.-J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry research*, 88(3), 163–171. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00092-x)
- Pawlik, K. (Hrsg.). (2006). *Handbuch Psychologie: Wissenschaft, Anwendung, Berufsfelder ; mit 46 Tabellen*. Springer. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0826/2006436319-d.html>
- Perera, M. P. N., Mallawaarachchi, S., Miljevic, A., Bailey, N. W., Herring, S. E. & Fitzgerald, P. B. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis of Randomized, Sham-Controlled Trials. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(10), 947–960. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.03.010>
- Pinter, M. M. & Brainin, M. (2013). Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 32, 112–121. <https://doi.org/10.1159/000346433>
- Plewnia, C. & Eschweiler, G. W. (2003). Kortikale Exzitabilität – Messung und Modulation. *Nervenheilkunde*, 22(04), 182–188. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1624396>
- Poleszczyk, A., Rakowicz, M., Parnowski, T., Antczak, J. & Świącicki, Ł. (2018). Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression? *Psychiatry research*, 264, 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.084>
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'angelo, A., Battaglia, F., Messina, C., Siebner, H. R. & Girlanda, P. (2005). Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Experimental brain research*, 161(1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2052-5>
- Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C. A. & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in

- major depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(2), 471–482.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301234>
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A. & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3), 160–168.  
<https://doi.org/10.1159/000066239>
- Robert Koch-Institut. (2012). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010"*. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes,
- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2013). Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 685–696. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt078>
- Rosenberg, R. (2000). Outcome measures of antidepressive therapy. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 402, 41–44. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.02607.x>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269–306.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Maertens de Noordhout, A. L., Marsden, C. D., Murray, N.M.F., Rothwell, J. C., Swash, M. & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 91(2), 79–92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)
- Roth, B. J., Saypol, J. M., Hallett, M. & Cohen, L. G. (1991). A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 81(1), 47–56. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90103-5)
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y. & Zangen, A. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 24(1), 31–38.  
<https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31802fa393>
- Rothwell, J.C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 74(2), 113–122.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(97\)02242-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)02242-5)
- Roy-Byrne, P. P., Stang, P., Wittchen, H. U., Ustun, B., Walters, E. E. & Kessler, R. C. (2000). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 176, 229–235. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.3.229>
- Rumi, D. O., Gattaz, W. F., Rigonatti, S. P., Rosa, M. A., Fregni, F., Rosa, M. O., Mansur, C., Myczkowski, M. L., Moreno, R. A. & Marcolin, M. A. (2005). Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a

- double-blind placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 57(2), 162–166.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.029>
- Sackeim, H. (2001). Vagus Nerve Stimulation (VNS™) for Treatment-Resistant Depression Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713–728.  
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8)
- Sale, M. V., Ridding, M. C. & Nordstrom, M. A. (2008). Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(33), 8285–8293.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1963-08.2008>
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Hyder, F., Ciarcia, J. J., Ostroff, R. B., Berman, R. M. & Krystal, J. H. (2003). Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *The American journal of psychiatry*, 160(3), 577–579.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.577>
- Schelhase, T. (2022). Suizide in Deutschland: Ergebnisse der amtlichen Todesursachenstatistik [Suicides in Germany: results from the official cause of death statistics]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 65(1), 3–10.  
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03470-2>
- Schriefer, T. N., Hess, C. W., Mills, K. R. & Murray, N.M.F. (1989). Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 74(6), 431–437.  
[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90032-4](https://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90032-4)
- Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007). Hirnstimulation - Physiologische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Berlin Heidelberg.
- Somani, A. & Kar, S. K. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far. *General Psychiatry*, 32(4), e100074.  
<https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074>
- Spaner, D., Bland, R. C. & Newman, S. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 376, 7–15.
- Spijker, J., Graaf, R. de, Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J. & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 181, 208–213. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.208>
- Stahl, S. M. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 4, 5–14.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R. & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain : a journal of neurology*, 123 Pt 3, 572–584. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.572>
- Taylor, R., Galvez, V. & Loo, C. (2018). Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 26(2), 189–192. <https://doi.org/10.1177/1039856217748249>
- Teng, S., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., He, B., McClure, M. A. & Mu, Q. (2017). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 41, 75–84.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.002>

- Thase, M. E. (1999). Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 17, 28-31; discussion 46-8.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/s0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0168-5597(97)00096-8)
- Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1367–1377. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00585-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00585-5)
- Weber, M. M., Burgmair, W. & Engstrom, E. J. (13. Oktober 2006). Zwischen klinischen Krankheitsbildern und „psychischer Volkshygiene“: Heft 41. *Deutsches Ärzteblatt*, 103, S. 2685–2690. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=53032>
- Wilke, S. A., Johnson, C. L., Corlier, J., Marder, K. G., Wilson, A. C., Pleman, C. M. & Leuchter, A. F. (2022). Psychostimulant use and clinical outcome of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, 39(5), 397–406. <https://doi.org/10.1002/da.23255>
- Winkler, D., Pjrek, E. & Kasper, S. (2005). Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome. *Psychotherapy and psychosomatics*, 74(5), 303–307. <https://doi.org/10.1159/000086321>
- Wittchen, H.-U., Essau, C. A., Zerssen, D. von, Krieg, J. C. & Zaudig, M. (1992). Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 241(4), 247–258. <https://doi.org/10.1007/BF02190261>
- Wittchen, H.-U. & Pittrow, D. (2002). Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Human psychopharmacology*, 17 Suppl 1, S1-11. <https://doi.org/10.1002/hup.398>
- World Health Organisation. (2010). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision*. [https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf?ua=1](https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1)
- World Health Organisation. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates* [Licence: CC BY-NC-SA].
- Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D. J., Kemp, D. E., Gao, K., Ganocy, S. J. & Calabrese, J. R. (2008). Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11(1), 119–130. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007699>
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., Siebner, H. R., Classen, J., Cohen, L. G. & Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain stimulation*, 1(3), 164–182. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006>

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Vollendung dieser Arbeit in jeglicher Form unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Phil. Martin Schecklmann, für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für die umfassende und geduldige Unterstützung und für die sehr wertvolle Beratung besonders bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei PD. Dr. med. Julian Hellmann-Regen, der meine Dissertationsarbeit als zweiter Gutachter betreut hat

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg danken.

Ich danke allen Mitarbeiter\*innen der Institutsambulanz und Tagesklinik des Medbo Zentrums für Psychiatrie und Psychotherapie in Amberg für die tolle Zusammenarbeit.

Und nicht zuletzt danke ich aus ganzem Herzen meiner Ehefrau für die unermüdliche Unterstützung und den großen Beistand während der gesamten Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke euch allen!

## Lebenslauf

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

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, 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 des Literaturzitats gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Kümmersbruck, den 17.02.2022

Unterschrift