

Aus dem Lehrstuhl
für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Retrospektive Analyse einer Pilotstudie zur Behandlung der Depression mittels
aiTBS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lea Vanessa Stürmer

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Retrospektive Analyse einer Pilotstudie zur Behandlung der Depression mittels
aiTBS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lea Vanessa Stürmer

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Schalke

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Überblick über diese Arbeit	5
2. Einleitung	6
2.1. Depression	6
2.1.1. Epidemiologie.....	6
2.1.2. Ätiopathogenese	7
2.1.3. Pathophysiologie	7
2.1.4. Diagnose	8
2.1.5. Therapie.....	10
2.1.6. Prognose.....	10
2.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	12
2.2.1. Einführung in die TMS.....	12
2.2.2. Technische Grundlagen und Anwendung.....	12
2.2.3. Nebenwirkungen und Sicherheit.....	14
3. Stand der Forschung.....	15
3.1. Aktivitätsänderungen des Kortex bei der depressiven Erkrankung	15
3.2. Stimulationsort.....	16
3.3. Biologie der TMS.....	16
3.4. Veränderung der neuronalen Plastizität durch aTMS und iTBS	18
3.5. Effektivität der iTBS.....	19
3.6. Therapieansprechen der rTMS und aTMS	20
4. Fragestellung dieser Arbeit	27
5. Material und Methoden.....	28
5.1. Studienaufbau	28
5.2. Allgemeiner Ablauf der Behandlung	28
5.3. Ein- und Ausschlusskriterien	30
5.4. Stimulationsprotokolle	30

5.5.	Ratingskalen	32
5.5.1.	Hamilton-Skala (HAMD)	32
5.5.2.	Major Depression Inventory (MDI)	33
5.6.	Statistische Methoden	34
6.	Ergebnisse	36
6.1.	Sample Beschreibung der Studie	36
6.2.	Durchschnittliche absolute Veränderungen des HAMD- und MDI-Scores..	39
6.3.	Veränderungen der HAMD- und MDI-Ergebnisse	41
6.3.1.	Varianzanalysen der relativen Veränderungen innerhalb einer Gruppe	41
6.3.2.	Varianzanalysen der relativen Veränderungen zwischen den Gruppen	43
6.4.	Remissionsraten.....	44
6.5.	Hinweise zu den Ergebnissen	45
7.	Diskussion.....	46
7.1.	Diskussion der Methoden.....	46
7.1.1.	Studiendesign	46
7.1.2.	Auswahl der Gruppen und Patienten	47
7.1.3.	TMS-Anwendung	49
7.1.4.	Symptomerhebung und -Beurteilung	51
7.1.5.	Follow-up Untersuchungen.....	51
7.2.	Diskussion der Ergebnisse	52
7.2.1.	Verbesserungen der Depression	52
7.2.2.	Vergleich zu bisherigen Studien	54
7.2.3.	Limitationen der Studie.....	56
7.3.	Ansätze für die weiterführende Forschung	57
8.	Zusammenfassung.....	58
9.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	60
10.	Abkürzungsverzeichnis	61
11.	Literaturverzeichnis	62

1. Überblick über diese Arbeit

Die Transkranielle Magnetstimulation, kurz TMS, ist ein Verfahren, bei dem Teile des Gehirns durch Magnetpulse stimuliert werden. Es handelt sich um ein nicht-invasives Verfahren, das in bestimmten Bereichen der Medizin schon einen festen Platz als Therapieoption erlangen konnte. Die repetitive TMS (rTMS) beschreibt die Applikation von mehreren, kurz aufeinanderfolgenden Stimuli über einen längeren Zeitraum (1). Eine konventionelle rTMS-Behandlung bei Depression erfolgt, bei fünf Sitzungen pro Woche, über mehrere Wochen. Dadurch ergibt sich ein hoher zeitlicher Aufwand. Zudem zeigen nur 29-38 % der mit rTMS behandelten Patienten ein Therapieansprechen bzw. Remission (2,3). Daraus leitet sich die Forschungsfrage ab, ob der Zeitaufwand durch ein verändertes Applikationsprotokoll minimiert und gleichzeitig die Effektivität gesteigert werden kann. In Frage kommt unter anderem ein spezielles Protokoll der rTMS; die accelerated intermittend Theta-Burst-Stimulation (acciTBS/aiTBS). Bei einer möglichen Variante dieser aiTBS wird der Patient dreimal täglich, fünf Tage die Woche, mit einer festgelegten Reizserie stimuliert. Im Rahmen dieser Arbeit möchten wir die Behandlung eines Patientenkollektivs von 18 Personen auf die Machbarkeit und Wirksamkeit einer solchen aiTBS in einer Pilotstudie untersuchen und anschließend mit den Ergebnissen eines Kollektivs vergleichen, das mit neuronavigierter iTBS in einer früheren Studie behandelt worden ist.

2. Einleitung

2.1. Depression

Die Depression wird nach ICD-10 den affektiven Störungen (F3.-Diagnosen) zugeordnet. Das klinische Bild bestimmen die drei Leitsymptome: Interessenlosigkeit, Antriebslosigkeit sowie die depressive Verstimmung (4,5). Die Krankheitslast (eng. burden of disease) gilt deshalb als eine der Schwersten weltweit, weil die Patienten zum einen unter einer eingeschränkten Lebensqualität leiden, als auch nicht alle von der gleichen Diagnostik und Behandlung profitieren (6). So sprechen zum Beispiel bei einer Citalopram-Therapie nur die Hälfte der untersuchten Patienten auf die Therapie an, eine Remission hingegen erreicht nur ein Drittel der Patienten (7). Es ist daher wichtig, alternative Therapiemöglichkeiten zu finden und so den Leidensdruck der Patienten und deren Umfeld zu verringern.

2.1.1. Epidemiologie

Weltweit sind jährlich 6,6 % der Bevölkerung von einer depressiven Erkrankung betroffen (8) und 25 % der Bevölkerung, wenn leichtere Verläufe und Angststörungen mit einbezogen werden (9). Die Lebenszeitprävalenz für eine Depression beträgt unter der Allgemeinbevölkerung 16-26 % (10,11). Ist ein Familienmitglied 1. Grades von einer Depression betroffen (gewesen), steigt dieser Wert auf 24-30 % (12). Des Weiteren wurde ein Geschlechterungleichgewicht beobachtet. Demnach sind zweimal häufiger Frauen als Männer von einer Depression betroffen (6,13,14).

2.1.2. Ätiopathogenese

Die genaue Ursache für eine depressive Erkrankung ist bis heute nicht geklärt. Derzeit wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Dies bedeutet, dass nicht nur eine einzelne Ursache Grund für eine Depression ist, sondern das Vorhandensein verschiedener Variablen zum Auftreten der Krankheit führt. Zu diesen zählen genetische und erbliche Komponenten, bestehende Erkrankungen sowie Stressoren der Umwelt. Wie diese Faktoren schlussendlich eine Depression auslösen, ist bisher unklar (15,16). Hinzu kommt die Vulnerabilität: Menschen besitzen ein unterschiedliches Maß an Vulnerabilität. Diese gibt an, wie gut ein Mensch negative Einflüsse kompensieren bzw. bewältigen kann und wird durch (epi-) genetische Komponenten determiniert. Diese allein sorgt aber noch nicht für die Entstehung der Krankheit. Es bedarf eines Stressors, wie z. B. ein belastendes Lebensereignis, der auf die individuelle Vulnerabilität des Menschen trifft. Gemeinsam bedingen Vulnerabilität und Stressor die Depression (10).

Des Weiteren gibt es bei der Depression häufig Komorbiditäten zu anderen psychischen und somatischen Erkrankungen (4,9,17,18). So ist die Prävalenz an Depressionen in einem Patientenkollektiv, welches gleichzeitig an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leidet, erhöht. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Depression der Faktor ist, der die Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung begünstigt (17). Jedoch ist auch ein bidirektionaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen (19).

2.1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Depression ist ebenso wie die Ätiopathogenese unklar. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick von Einigen der vielen verschiedenen Hypothesen.

Ein Erklärungsansatz ist die *Monoaminmangel-Hypothese*, die bereits seit den 1960er Jahren diskutiert wird (20,21). Dieser zufolge sind die Konzentrationen der Monoamine Serotonin, Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt verringert. Die Hypothese wurde aufgestellt, nachdem beobachtet wurde, dass Antidepressiva, die die Konzentrationen von ebengenannten Transmittern erhöhen, zu einer Verbesserung des klinischen Bildes der Depression führen (22).

Des Weiteren werden auch *Änderungen von Signaltransduktionen* als mögliche Ursachen diskutiert. So zum Beispiel auch das Zusammenspiel aus Substanz P und Neurokininrezeptoren (NK-Rezeptoren). Die Hemmung von NK1-Rezeptoren führt zu einer Reduktion von depressiver Symptomatik und Angst, wohingegen die Stimulation der NK1-Rezeptoren zu einer Verschlechterung führt. Substanz P, das bei einigen Patienten mit Depression vermehrt nachgewiesen wurde, wirkt als selektiver NK1-Agonist und könnte dadurch eine Rolle bei der Pathogenese der Depression spielen (22).

Weitere Studien beschäftigten sich mit der Untersuchung von *neuroendokrinen Veränderungen* als Ursache für Depressionen. Die Idee basiert auf der Beobachtung, dass es sowohl bei Hypo- als auch Hyperthyreose zu affektiven Veränderungen kommen kann (22). Andere Hypothesen vermuten bei der Präsentation der klinischen Symptomatik ein Mitwirken der β -Rezeptoren und/oder der α_2 -Rezeptoren (23). Da alle Hypothesen den Zusammenhang zwischen biochemischer Veränderung und Symptomatik nicht hinreichend erklären, gibt es bisher keinen Konsens über den tatsächlichen Pathomechanismus oder über mögliche Kombinationen der unterschiedlichen Hypothesen (10).

2.1.4. Diagnose

Bei der Diagnosestellung einer Depression unterscheidet man die drei Leitsymptome (auch *Hauptsymptome*) von den weiteren Symptomen (auch *Zusatzsymptome*). Anhand der Anzahl und Verteilung dieser Symptome wird die Diagnose *leichte*, *mittelgradige* oder *schwere* depressive Episode gestellt (4).

Leitsymptome sind:

- gedrückte Stimmung
- Freudlosigkeit, Interessenverlust
- Aktivitäts- und Antriebsverlust

Weitere Symptome sind:

- Verlust des Selbstvertrauens
- Selbstvorwürfe, Schuldgefühle
- Suizidgedanken oder der Wunsch, nicht mehr zu leben
- Konzentrationsstörungen
- Agitiertheit
- Insomnie, gelegentlich auch Hypersomnie
- Appetit- und/oder Gewichtsverminderung, gelegentlich auch -erhöhung

Zusätzlich zu der Depression, kann bei dem betroffenen Patienten ein somatisches Syndrom vorliegen. Hierbei liegen neben psychischen Symptomen auch somatische Symptome vor, die jedoch nicht im Vordergrund stehen. Dazu zählen Schlafstörungen, verminderte Reagibilität, Appetit-, Gewichts-, und/oder Libidoverlust (4).

Die Diagnose einer unipolaren depressiven Episode kann nur gestellt werden, wenn organische Ursachen, die sich klinisch identisch zur Depression präsentieren, ausgeschlossen worden sind. Zudem müssen die Symptome mindestens zwei Wochen vorliegen und Hinweise auf eine bipolare Störung fehlen. Sind diese Kriterien erfüllt, erfolgt die Einteilung von leichter, mittelgradiger und schwerer depressiver Episode anhand folgenden Schemas (4,5):

- Leicht: mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome
- Mittelgradig: mindestens zwei Hauptsymptome und drei bis vier Zusatzsymptome
- Schwer: alle Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome

Zwei wichtige Bausteine der Erst- und Verlaufsdagnostik zur Erhebung der Symptomschwere sind die Hamilton-Skala (HAMD, HRDS) und das Major Depression Inventory (MDI). Die Hamilton-Skala ist eine ursprünglich aus 17 Items bestehende Ratingskala, bei dem die o.g. Symptomatik erfasst werden kann (24). Das MDI ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragenbogen, der die subjektive Empfindung der Symptome wiedergeben kann.

2.1.5. Therapie

Die Therapie der Depression umfasst medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Elemente und wird sowohl durch die Dauer als auch durch die Schwere der depressiven Episode bestimmt (10). In der Regel werden verschiedene Therapien miteinander kombiniert. Klassisch wäre die Kombination aus Psychopharmaka und Verhaltenstherapie, da diese Kombination den Monotherapien überlegen ist (10). Zusätzlich oder alternativ kann auch eine neuromodulierende Therapie angewandt werden (16). Neben der transkraniellen Magnetstimulation gehört hierzu zum Beispiel die Elektrokrampftherapie.

Ein Problem der Therapie ist, dass nur jeder zweite Patient mit einer Depression diagnostiziert wird und daher bei ungefähr 50% keine Behandlung begonnen werden kann (8–10). Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass nicht alle Patienten auf die gleiche Therapie ansprechen, wie in einigen Studien festgestellt wurde. In einer Studie von Kessler et. al 2003 (8) wurde die passende Therapie bei nur 42% der Patienten gefunden.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine Langzeittherapie notwendig, um die Krankheitslast langfristig zu verbessern bzw. die Reduktion der Krankheitslast aufrecht zu erhalten (25). So sollte auch eine Psychopharmaka-Therapie 6 Wochen nach Abklingen der Symptome beibehalten werden, um die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall zu verringern (4).

2.1.6. Prognose

Eine depressive Episode kann als einmaliges Ereignis auftreten oder als rezidivierende Erkrankung (ICD-10, 6); bei letzterer werden depressive Episoden von symptomfreien Intervallen unterschieden (4).

Gegebenenfalls erreicht der Patient auch in den Intervallen zwischen zwei Episoden keine vollständige Remission (10). 75% der depressiven Patienten erleiden mehr als eine depressive Episode (4). Bei jedem 2. Patienten tritt mindestens ein Rezidiv auf, auch wenn die initiale Therapie eine Besserung der Symptomatik bewirkte (10). In dem Zeitraum von 5 Jahren nach Auftreten der ersten depressiven Episode erlangen 12% der Patienten keine vollständige Symptombefreiheit. Insgesamt leiden wahrscheinlich 15% der Patienten an einer persistierenden Depression (4).

Des Weiteren steigt das Wiedererkrankungsrisiko um 16% bei jedem erneuten Rezidiv (10). Gleichzeitig sinkt die Wahrscheinlichkeit einer vollständiger Genesung, je länger der Patient an einer Depression erkrankt ist (26). Besteht neben der Depression eine andere psychische Krankheit, verschlechtert dies die Aussicht auf eine dauerhafte Remission (10). Zusammenfassend kann man sagen, dass 60% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der ersten überwundenen depressiven Episode wieder eine Episode erleiden werden. Auf einen Zeitraum von 15 Jahren gesehen sind es 85% (27).

Wichtig ist auch der Zusammenhang einer depressiven Erkrankung mit einem Suizid. Ein Suizid erfolgt in 40–50% der Fälle bei bestehender Depression (10)(28). Von allen schweren depressiven Episoden beenden 15% der Betroffenen ihr Leben durch einen Suizid (4).

2.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

2.2.1. Einführung in die TMS

Bereits im 19. Jahrhundert konnte Jacques-Arsène d'Arsonval beobachten, dass ein außerhalb des Körpers angelegtes Magnetfeld einen Stromfluss im Körper induzieren kann. Nach mehr als einem Jahrhundert Forschung an der Motorkortexstimulation gelang es in den 1980er Jahren Anthony Barker, durch transkranielle elektrische Stimulation den Motorkortex zu stimulieren und so den Grundstein der modernen TMS zu legen. Die transkranielle Magnetstimulation, kurz TMS, ist ein Verfahren, bei dem Teile des Gehirns durch Magnetpulse stimuliert werden. Es handelt sich um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem mittels einer Spule ein magnetisches Feld außerhalb des Schädels generiert wird und anschließend durch die Schädelknochen dringt. In den Nervenzellen des Gehirns kommt es dadurch zu einer elektrischen Potenzialänderung, welche dann zur Auslösung von Aktionspotenzialen führt. Das Ziel der (repetitiven) TMS ist die Verbesserung der jeweiligen Krankheitssymptomatik. In bestimmten Bereichen der Medizin wird die TMS schon als Therapieoption angewendet wie z.B. bei der Behandlung von Depressionen (1).

2.2.2. Technische Grundlagen und Anwendung

Mithilfe einer Schmetterlingsspule wird unmittelbar in der Nähe des zu stimulierenden Areals ein Magnetfeld induziert, welches durch den Schädel dringt und dort zu einer elektrischen Potenzialänderung im Gehirn führt (28). Dadurch entsteht eine Depolarisation der neuronalen Zellen und damit auch ein Aktionspotenzial (1). Der Effekt hält nur kurz an (29). Um diesen längerfristig aufrecht zu erhalten, besteht die TMS bei der medizinischen Anwendung nicht nur aus einem einzelnen Reiz, sondern aus einer Serie sich wiederholender Reize (Reizserie). Man spricht daher von *repetitiver* TMS (rTMS). Je nach Muster der Reizapplikation können verschiedene Protokolle eingeteilt werden. Dies liegt daran, dass zum einen Frequenz und Dauer der einzelnen Reize nicht bei jeder Stimulation identisch sein müssen. Zum anderen ist die Anzahl der Gesamtpulse und Wiederholungen nicht vorgegeben. Eine konventionelle rTMS besteht aus vielen Einzelreizen, die sich unterschiedlich schnell wiederholen. Die hochfrequente TMS wird mit 5-10 Hz appliziert, wohingegen die niederfrequente TMS mit Frequenzen kleiner als bzw. bis 1 Hz appliziert wird. Die

hochfrequente TMS (HF-TMS) wirkt exzitatorisch, die niederfrequente TMS (LF-TMS) inhibitorisch auf die neuronale Aktivität (30).

Die Theta-Burst-Stimulation (TBS) ist ein Protokoll, bei der alle 200 ms eine Reihe von Dreiersalven appliziert wird. Diese besteht aus drei identischen Einzelreizen, welche einen Abstand von 50 Hz haben. Die iTBS ist eine Unterart der rTMS, deren Protokoll in unserer Studie verwendet wird. Nach 10 Dreiersalven, einer Dauer von 2 s, folgt eine Pause von 8 s. Eine solche Pause findet sich nicht bei der cTBS (continuous TBS). Zum besseren Verständnis dient Abb. 1. Ebenfalls werden in dieser Abbildung die Unterschiede zwischen rTMS, cTBS und iTBS dargestellt.

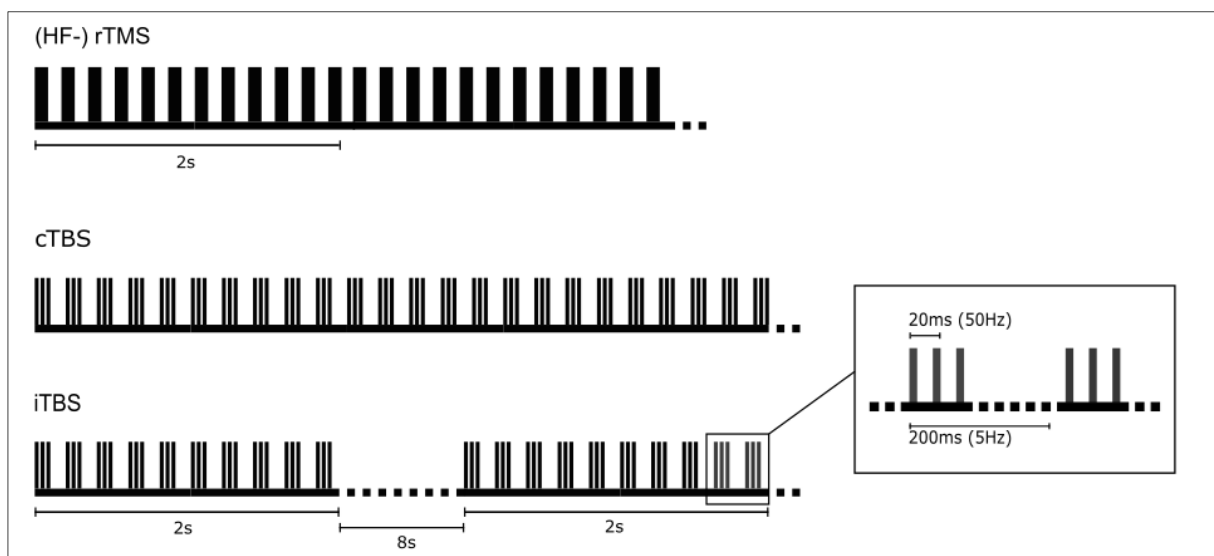


Abb. 1: Vergleich rTMS, cTBS und iTBS

Die HF-rTMS erfolgt mittels kontinuierlicher Applikation von Einzelreizen ohne Pausen. Beide TBS-Formen (cTBS und iTBS) bestehen aus der wiederholten Applikation von Dreiersalven. Bei der cTBS ohne Pause, bei der iTBS werden zehn Dreiersalven je drei Einzelreizen appliziert, gefolgt von einer acht Sekunden langen Pause

2.2.3. Nebenwirkungen und Sicherheit

Sowohl bei der konventionellen rTMS als auch bei der iTBS wird gelegentlich von kurzzeitigen Nebenwirkungen während und nach der Stimulation berichtet. Vorrangig sind dies Muskelzuckungen sowie Kopf- und Nackenschmerzen (31,32). Durch die intensivere Stimulation bei der TBS-Behandlung im Vergleich zur konventionellen rTMS kann die These aufgestellt werden, dass bei der TBS mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Nebenwirkung auftritt (31). Es zeigt sich aber keine signifikante Häufung der Nebenwirkungen bei TBS im Vergleich zur rTMS (31,32). Die Arbeitsgruppe von Blumberg et al. (33) verglich die Behandlung mit HF-rTMS direkt mit der iTBS, welche wir ebenfalls für unsere Studie verwendeten. Auch bei dieser Form von Theta-Burst-Stimulation war die häufigste Nebenwirkung Kopfschmerz. Mit einer Differenz von 1% war der Kopfschmerz fast so häufig wie bei der HF-rTMS (33). In einer anderen Studie berichteten die Patienten bei TBS-Behandlungen nur in 3% der Fälle von Kopf- und Nackenschmerzen (31), während es bei der HF-rTMS 28-39% sind. Hierzu ist anzumerken, dass bei der HF-rTMS auch 15% der Patienten mit sham-Behandlung über Nebenwirkungen berichteten (31,32). Das Risiko eines Krampfanfalls besteht sowohl bei rTMS als auch bei TBS und liegt bei Patienten ohne epileptische Anfälle in der Vorgeschichte bei weniger als 1% (32). Im Rahmen von TBS-Stimulationen ist bisher von einem Krampfanfall berichtet worden, dieser trat nach 150 Pulsen einer cTBS auf (34). Zudem wurde von einem Patienten berichtet, dessen Suizidalität sich im Verlauf der accelerated TMS-Behandlung verstärkte (35). Ein Substanzmissbrauch, die Einnahme bestimmter Antidepressiva und Antipsychotika, sowie strukturelle Hirnschäden können das Risiko für einen Krampfanfall erhöhen, sodass besondere Vorsicht bei der Applikation der rTMS geboten ist. Die rTMS-Behandlung an Kindern zeigte keine Veränderung der Risiken, dennoch ist aufgrund der entwicklungsbedingten Vorgänge im kindlichen Gehirn eine Abwägung der Vor- und Nachteile einer rTMS notwendig. Ebenfalls gab es keine Hinweise auf kindliche Schäden bei der Behandlung von Patientinnen in der Schwangerschaft, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung eine rTMS-Behandlung bekamen. Grund dafür könnte sein, dass das magnetische Feld mit zunehmender Entfernung zum Kopf sehr schnell schwächer wird (32).

3. Stand der Forschung

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein Bereich der Neuromodulation, bei dem ständig neue Erkenntnisse gewonnen werden und weiterführende Untersuchungen erfolgen. Trotz vieler bereits durchgeführter Studien gibt es noch zahlreiche Unklarheiten auf dem Gebiet der TMS. Darunter fallen vor allem die Fragen, was die TMS im Gehirn verändern kann, wie durch den Einsatz von Magnetfeldern eine Verbesserung der Depression erreicht werden kann und wie bisherige Protokolle optimiert werden können.

3.1. Aktivitätsänderungen des Kortex bei der depressiven Erkrankung

Verschiedene Theorien bezüglich der Entstehung der depressiven Erkrankung werden in Abschnitt 2.1.3 erläutert. Aber auch wenn bisher unklar ist, wie die depressive Erkrankung entsteht, konnten Veränderungen der Hirnaktivität bei depressiven Patienten beobachtet werden.

Hierzu zählen unter anderem Veränderungen des dorso-lateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Dieser ist als Teil des präfrontalen Kortexes bei der Steuerung von Affekt und Emotionen beteiligt (36,37). Durch diese Rolle des DLPFCs bei Bildung und Beeinflussung der Stimmung ist die Aktivität des Hirnareals bei Depressionen hochrelevant und daher Target bei der transkraniellen Magnetstimulation (siehe Abschnitt 3.3.). Bei vielen Patienten mit Depressionen konnten Hypoaktivitäten des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie des anterioren cingulären Cortex (ACC) beschrieben werden (38)(39). Neben der Hypoaktivität des linken DLPFC wurde auch eine Imbalance der Aktivitäten zwischen dem linken und rechten DLPFC beobachtet (40)(41).

3.2. Stimulationsort

Stimulationsort der rTMS bei Patienten mit Depressionen ist aufgrund oben genannter Erkenntnisse der DLPFC. Da die Hypoaktivität im linken DLPFC beobachtet wurde, ist das Ziel, die Aktivität im linken DLPFC zu steigern. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten. Eine davon ist die direkte Stimulation des linken DLPFC mittels hochfrequenter rTMS (HF-rTMS). Eine andere Möglichkeit ist die Stimulation des rechten DLPFCs mit niederfrequenter rTMS (LF-rTMS). Eine Reihe an PET-Studien konnte zeigen, dass sich die Hypoaktivität des PFC durch die Stimulation des DLPFCs normalisiert (40–42). Auch wenn beide Protokolle in Studien zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik führen konnten (43), hat sich in der Anwendung vor allem die HF-rTMS des linken DLPFC durchgesetzt (44,45).

Als Korrelat für den linken DLPFC auf der Oberfläche gilt der Punkt der F3-Elektrode des internationalen 10-20-EEG-Systems (46). Andere Methoden zum Auffinden des Stimulationsortes sind die 5-cm-Regel, die inzwischen nicht mehr verwendet wird, sowie die neuronavigierte Stimulation. Letztere ist die Methode, die am besten den Ort des DLPFCs angeben kann, allerdings ist bisher unklar, wie relevant die Präzisierung des Stimulationsortes ist. Denn ein Problem bei der Positionierung bzw. Anwendung der Spule bleibt: Es ist nicht möglich auf eine exakte neuronale Verbindung zu zielen. Dadurch werden neben dem eigentlichen Ziel auch verschiedene unbekannte neuronale Systeme mitstimuliert (47). Ob und welche Effekte hieraus resultieren, wurde bisher nicht untersucht.

3.3. Biologie der TMS

Bei der rTMS wurden zusätzlich Veränderungen des neuroendokrinen Systems beobachtet. Es konnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die rTMS Einfluss auf die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) nimmt (36,48). Dies ist insofern interessant, da es bei Patienten im Rahmen ihrer depressiven Erkrankung häufig, vermutlich durch eine Störung des negativen Feedback-Systems, zu einem Hypercortisolismus kommt (49,50). Jedoch ist anzumerken, dass der Hypercortisolismus nicht bei allen Patienten mit einer Depression nachweisbar ist. Es ist derzeit nicht abschließend geklärt, inwieweit Cortisol die Depression beeinflusst und daher ist auch fraglich, wie relevant der Effekt der rTMS auf die HPA-Achse ist.

Das Transmitter-System nimmt Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung der depressiven Symptomatik (s. Abschnitt 2.1.2.). Die Monoaminmangel-Hypothese ist eine bekannte Hypothese zur Pathogenese der Depression. Strafella et al. (51) legten ihren Fokus auf das Monoamin Dopamin und waren in der Lage, mittels transkranieller Magnetstimulation die Freisetzung von Dopamin im präfrontalen Kortex zu induzieren. Auch Antidepressiva wirken an diesem Punkt und versuchen, die Transmitterkonzentration oder -freisetzung von beispielsweise Dopamin zu erhöhen, wodurch sich klinisch die Symptomatik der Depression verbessert.

Die Rolle von GABA bei depressiven Störungen ist seit vielen Jahren bekannt (52). Verminderte Konzentrationen des Neurotransmitters konnten in tierischen- und klinischen Studien beobachtet werden. Es muss hierbei angemerkt werden, dass nicht alle Menschen mit Depressionen eine Veränderung im GABA-Haushalt aufweisen (52). Stagg et al. (53) untersuchten den Einfluss der TMS auf die GABA-Konzentration und kamen zu dem Ergebniss, dass nach Verabreichung einer cTBS die GABA-Konzentration im primären Motorkortex ansteigt. Auch Dubin et al. (54), die sich mit den Veränderungen der GABA-Konzentration in depressiven Patienten beschäftigen, konnten Erhöhungen der GABA-Konzentration im MPFC, der in engem Kontakt mit dem DLPFC steht, beobachten. Sie merkten an, dass weitere Studien notwendig sind, um herauszufinden, ob die Erhöhung der GABA-Konzentration zu einer Veränderung der neuronalen Plastizität führt (s. Abschnitt 3.6.) (54).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es viele Untersuchungen gibt, die eine Veränderung der synaptischen Plastizität durch die Applikation der rTMS nahelegen (55).

3.4. Veränderung der neuronalen Plastizität durch aTMS und iTBS

Einige Studien berichten von Langzeiteffekten, die auf die TMS-Behandlung zurück geführt werden (55–57). Es wird davon ausgegangen, dass diese auf einen Lerneffekt des Gehirns zurückzuführen sind; die Langzeitpotenzierung. Diese ist ein zellulärer Lernvorgang der Pyramidenzellen des Hippocampus (58) bei dem es durch Modifikation der NMDA-Rezeptoren zu einer Verstärkung der synaptischen Erregbarkeit kommt. Die Modulation dieser Rezeptoren ist bereits Angriffspunkt verschiedener pharmakologischer Therapien (59) sowie für die TMS (47). Der Auf- und Abbau von synaptischen Verbindungen wird als synaptische Plastizität bezeichnet. Als Korrelat des Aufbaus von Synapsen wird das Lernen angenommen. Genauso kann es aber auch zu einem Abbau an synaptischen Verbindungen kommen, wenn z.B. etwas Erlerntes nicht mehr genutzt wird. Letzteres wird umgangssprachlich als “Verlernen” einer Tätigkeit bezeichnet (60). Abzugrenzen ist der Begriff der kortikalen Plastizität. Hierbei geht es nicht um die Plastizität einzelner Synapsen, sondern um ein größeres Netz, häufig der cerebrale Kortex als Ganzes (61).

Bereits 2005 testeten Huang et al. (47) den Einfluss der TBS (vor allem cTBS) auf die Langzeitpotenzierung. Hierbei konnten sie beobachten, dass die Langzeiteffekte (Suppression der MEPs) nach cTBS für 20-30min anhalten, wohingegen bei der Stimulation mit rTMS dieser Effekt nicht festgestellt werden konnte. In einer anschließenden Studie konnten Huang et al. 2007 (59) dann mittels eines Memantingestützten Versuches die These aufstellen, dass bei der iTBS die NMDA-Rezeptoren moduliert werden, die durch ihre Rolle bei Lernprozessen eine relevante Funktion bei der Entstehung und Erhaltung der depressiven Erkrankung haben.

Als die Arbeitsgruppe von Huang et al. 2017 (55) ein Review zu den Plastizitätsveränderungen durch nicht-invasive Hirnstimulation veröffentlichten, fassten sie ebenfalls zusammen, dass auch die verspäteten Effekte auf Veränderungen der neuronalen Plastizität zurückzuführen seien. Duprat et al. (62) untersuchten 2016 die Effekte der aiTBS im Vergleich zu einer Sham-Behandlung bei Patienten mit Depressionen. Im Rahmen des Follow-ups wurden zeitlich verspätete Effekte (zwei Wochen nach Behandlungsende stieg die Responder-Rate an) der aiTBS beobachtet. Die Arbeitsgruppe führte diese Effekte am ehesten auf eine Langzeitpotenzierung des Gehirns zurück. Die zeitlich-verspäteten Effekte wurden bereits 6 Jahre davor von Holtzheimer et al. (35) beschrieben. Die

Remissionsrate lag direkt nach Therapieende bei 29 %, stieg dann nach 3 Wochen auf 36 %, bevor sie nach 6 Wochen wieder auf 29 % zurück fiel. Zu dieser Beobachtung ist anzumerken, dass diese Resultate nicht auf die Ansprechrate übertragbar waren (direkt nach Therapieende 43 %, nach 3 und 6 Wochen 36 %).

Vergleichbar zu der Langzeitpotenzierung sind die PAS-induzierten Effekte, die im Rahmen einer kombinierten TMS hervorgerufen werden können. Bei der gepaarten assoziativen Stimulation (engl. Paired associative stimulation, kurz PAS) handelt es sich um eine Kombination der TMS (im Bereich des Motorkortex) mit synchroner Stimulation eines peripheren Nervs (63,64). Durch die kombinierte Stimulation kommt es zur Anpassung bzw. Änderung von synaptischen Verbindungen im Kortex. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese PAS-induzierten Erregbarkeitsänderungen Aufschluss über die Pathogenese geben könnten und auch therapeutisch-nutzbare Effekte (63,64).

3.5. Effektivität der iTBS

Bisherige Studien legen nahe, dass die iTBS zu einer gesteigerten Aktivität des dlPFC führt, worauf sich die positive Wirkung der Behandlung der Depression zurückführen lässt. Jedoch gibt es auch Studien, im Rahmen derer ein inhibitorischer anstatt eines stimulierenden Effektes durch die iTBS-Behandlung induziert wurde, nachdem die Stimulation zu lange durchgeführt wurde (390 s statt 190 s) (65). Hier ist anzumerken, dass dieser von Gamboa et al. berichtete Effekt nicht reproduzierbar war (66).

Caeyenberghs et al. (67) fassten ihre bisherige Forschung an den neurobiologischen Grundlagen der aiTBS so zusammen, dass die MDD mit einer Veränderung der topologischen Organisation der neuronalen Netze einhergeht. In ihrer Studie konnte die Arbeitsgruppe beobachten, dass die aiTBS bereits nach vier Tagen zu einer verminderten Modularität führt und die Anwendung dadurch zur Besserung der Depression beiträgt. Diese Beurteilung begründet sich durch die Studie von Zhang et al. (68) 2011, bei welcher die Patienten mit MDD während ihrer ersten depressiven Episode u.a. eine höhere globale Verarbeitung aufwiesen.

3.6. Therapieansprechen der rTMS und aTMS

Der Großteil der sham-kontrollierten Studien kann einen positiven Effekt der rTMS gegenüber der sham-TMS vorzeigen (69). Die Ansprechrate variiert im Bereich von ca. 30% (2,70,71) bis zu 66% (46), letztere Angabe unter der Voraussetzung, dass die rTMS mit einer Psychotherapie kombiniert wird. Es gibt auch Studien-Ergebnisse, bei denen kein Unterschied zwischen sham-Behandlung und real-TMS beobachtet werden kann (72). Ein Problem bei dem Vergleich der Veröffentlichungen sind Unterschiede im Studiendesign von einer oder mehreren Variablen. Die Motorschwelle variiert im Bereich von 80-120% und die Höhe der Frequenz und die Anzahl der Pulse unterscheiden sich. Zudem erhielten die Patienten meist verschiedene Therapien und sind auch im Hinblick auf ihre Krankengeschichte nicht immer vergleichbar. So werden manche Patienten zeitgleich zur TMS Behandlung mit Antidepressiva behandelt, andere haben eine TRD oder befinden sich gerade in der ersten depressiven Episode. Da dennoch die meisten Artikel über eine Überlegenheit der real-rTMS über der sham-rTMS berichten, kann man von einem positiven Nutzen der rTMS ausgehen, obwohl sich noch kein Protokoll als Standard durchsetzen konnte.

Drysdale et al. stellten mittels einer großen (n = 1188) fMRT-Studie die Hypothese auf, dass es verschiedene Subtypen der Depression gibt (73). Diese könnten determinieren, ob ein Patient auf die rTMS ansprechen wird. Die vier ermittelten Subtypen von Drysdale et al. unterscheiden sich durch unterschiedliche Muster dysfunktionaler Konnektivität in den limbischen und frontostriatalen Netzwerken (73). Allerdings war es nicht möglich, die Studienergebnisse zu replizieren (74). Die Idee von verschiedenen Subtypen der depressiven Erkrankung findet sich auch bei Duprat et al. 2017 (75). Duprat et al. diskutieren, ob die Ansprechrate der aiTBS von dem Schweregrad der Anhedonie abhängig sein könnte (73,75): Die Anhedonie sei möglicherweise durch die Imbalance zwischen rechter und linker Hemisphäre (siehe 3.1.) bestimmt. Diese Imbalance wiederum könnte durch die rTMS beeinflusst werden (75).

Als möglicher positiver Prädiktor für das Ansprechen der rTMS wird eine kürzere Dauer der aktuellen depressiven Episode diskutiert (76). Ebenso wird die Baseline-Aktivität bzw. -Konnektivität des rACCs als Prädiktor bezüglich Erfolg der TMS-Behandlung erforscht (77,78).

Eine Theorie bezüglich der Wirkung der sham-aTMS ist, dass der Placebo-Effekt verstärkt ist. Durch eine häufigere Stimulation bzw. durch ein häufigeres sham-Protokoll fällt der Placebo-Effekt stärker aus als bei der konventionellen rTMS (76,77,79). Wu et al. beschäftigten sich in Folge dessen tiefergehend mit dem verbesserten Effekt des beschleunigten sham-Protokolls (77), mit dem Ergebnis, dass auch sham-induzierte Placebo-Reaktionen mit der Aktivität des rACCs (s. Abschnitt 3.1) korrelieren und dadurch vorhersagbar sein könnten.

Mit der Einführung des neuen rTMS Protokolls "accelerated TMS (aTMS)" kam die Hoffnung, die verbesserungswürdigen Ansprechraten der rTMS sowie den zeitlich hohen Aufwand zu mindern. Holtzheimer et al. stellten das erste aTMS Protokoll vor, bei dem an einem Tag mehrere Sitzungen erfolgten (35). Das Ansprechen der Patienten war mit 43% in dieser klinischen Studie höher als bei anderen Studien, welche mit der konventionellen rTMS arbeiteten (2,35). In der folgenden Tabelle 1 sind die bisherigen aTMS-Studien aufgelistet, um eine Übersicht über die bisher erfolgten Erkenntnisse der beschleunigten transkraniellen Magnetstimulation zu geben. In der Tabelle sind sowohl beschleunigte Protokolle der iTBS als auch der rTMS aufgelistet.

Artikel	Patienten	Protokoll	Ergebnisse
Loo et al. 2007 ⁽⁸⁰⁾	38 Pat. mit TRD	aTMS (10 Hz MT 110%) 20 Sitzungen/10d 30000 Pulse insgesamt, 1500 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: sham</i>	Vorteil der aTMS gegenüber der sham- Behandlung
Holtzheimer et al. 2010 ⁽³⁵⁾	14 Pat. mit TRD	aTMS (10 Hz MT: 100%) 15 Sitzungen/2d 15000 Pulse insgesamt, 1000 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: keine</i>	Responder: 43% Remission: initial 29%, 3w nach Ende 36% Steigerung suizidaler Tendenzen bei einem Pat.
Baeken et al. 2013 ⁽⁷⁶⁾	20 Pat. mit TRD	aTMS (20 Hz MT: 110%) 20 Sitzungen/4d 31200 Pulse insgesamt, 1560 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: sham</i>	Kein signifikanter Unterschied zwischen sham und real TMS
George et al. 2014 ⁽⁸¹⁾	41 Pat. mit suizidalen Gedanken	aTMS (20 Hz MT: 120%) 9 Sitzungen/3d 54000 Pulse insgesamt, 6000 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: sham</i>	Kein signifikanter Unterschied zwischen sham und real TMS
McGirr et al. 2015 ⁽⁸²⁾	27 Pat. mit TRD oder MDD	aTMS (10 Hz MT 120%) 20 Sitzungen/10d 60000 Pulse insgesamt, 3000 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: keine</i>	Responder: 55% Remission: 25%

Artikel	Patienten	Protokoll	Ergebnisse
Duprat, Desmyter et al. 2016 ^(62,83)	47 Pat. mit TRD	aiTBS (MT: 110%) 20 Sitzungen/4d 32400 Pulse insgesamt, 1620 Pulse/Sitzung Je Sitzung: 54 triplet bursts mit einer Train- Dauer von 2s und einer Intertrain-Dauer von 8s <i>Vergleichsgruppe: sham</i>	Initial kein signifikanter Unterschied zwischen sham und a iTBS, allerdings konnte bei den Pat. mit aiTBS ein verzögerter Anstieg der Ansprech-/Remissionsrate beobachtet werden
Fitzgerald et al. 2018 ⁽⁸⁴⁾	155 Pat. mit TRD	aTMS (10 Hz MT: 120%) 63000 Pulse insgesamt, w1: 3 Sitzungen/d an 3d w2: 3 Sitzungen/d an 2d w3: 3 Sitzungen an 1d <i>Vergleichsgruppe: konventionelle rTMS (10Hz) 63000 Pulse insgesamt, 5d/w 4 Wochen lang</i>	Kein signifikanter Unterschied zwischen aTMS und rTMS
Dardenne et al. 2018 ⁽⁸⁵⁾	10 Pat. mit MDD	aTMS (20 Hz MT: 110%) 20 Sitzungen/5d 31200 Pulse insgesamt, 1560 Pulse/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: keine</i>	Responder: 40% Remission: 20%

Artikel	Patienten	Protokoll	Ergebnisse
Williams et al. 2018 ⁽⁸⁶⁾	6 Pat. mit MDD o. bipolarer PS Typ 2 (MRT- kontrolliert)	aiTBS (50 Hz MT: 90%) 10 Sitzungen/5d 90000 Pulse insgesamt, 1800/Sitzung Train-Dauer 2s und Intertrain-Dauer von 8s <i>Vergleichsgruppe: keine</i>	Responder: initial 83%, 2w nach Ende 33%, 4w nach Ende 0% Remission: initial 67%
Cole et al. 2020 ⁽⁸⁷⁾	21 Pat. mit MDD o. bipolarer PS Typ 2 (fMRT- kontrolliert)	aiTBS (MT: 90%) 50 Sitzungen/5d 90000 Pulse insgesamt, 18000/Tag, 1800/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: keine</i>	Remission: initial: 90,5% Nach 1 Monat: 70%
Filipčić et al. 2021 ⁽⁸⁸⁾	40 Pat. mit MDD	(MT: 120%) 20 Sitzungen/10d oder 30 Sitzungen/15d 1980 Pulse/Sitzung Gruppe 1: iTBS Gruppe 2: aTMS	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Remission: Nach 10 Tagen: 38% Nach 15 Tagen: 42%

Artikel	Patienten	Protokoll	Ergebnisse
Blumberger et al. 2021 ⁽⁸⁹⁾	208 Pat. mit TRD (neuro-navigierte Stimulation)	aiTBS (MT: 120%) 60 Sitzungen/30d 36000 Pulse insgesamt, 1200/Tag Gruppe 1: 1.: sham + 600 iTBS 2.: 600 iTBS + sham Gruppe 2: 1.: sham + sham 2.: 600 iTBS + 600 iTBS	Kein signifikanter Unterschied zwischen aiTBS und iTBS
Cole et al. 2022 ⁽⁹⁰⁾	32 Pat. mit TRD (fMRT-kontrolliert)	aiTBS (MT: 90%) 50 Sitzungen/5d 90000/d 18000/Tag, 1800/Sitzung <i>Vergleichsgruppe: sham</i>	aiTBS Responder: 85.7% Remission: 78.6% Sham Responder: 26.7% Remission: 13.3%
Li et al. 2023 ⁽⁹¹⁾	72 Pat. mit MDD	piTBS ¹ 20 Sitzungen/14d Gruppe 1: piTBS Gruppe 2: 10 Hz rTMS <i>Gruppe 3: sham</i>	Ähnliche Ergebnisse der Score-Verbesserungen zwischen den drei Gruppen

Tabelle 1. Übersicht über die bisher veröffentlichten Studien zur aTMS. Stimulationsort war der linke DLPFC.

Anmerkung: initial - Zeitpunkt der Visite zum Therapieende.

¹ piTBS: prolonged intermittent theta-burst stimulation

In Tabelle 1 ist sichtbar, dass bei den sham-kontrollierten Studien die Daten überwiegend nicht positiv waren: die aTMS scheint insgesamt keinen Vorteil zu haben. Eine Ausnahme bildet hier die Studie von Loo et al. 2007, als auch die sham-kontrollierte Studie von Cole et al. von 2022 (3,90). Die weiteren kontrollierten Studien konnten diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Auch Baeken et al. 2013, die eine Studie mit einem vergleichbaren Protokoll durchführten, sahen keinen signifikanten Unterschied zwischen sham und aTMS. Die durchgeführten offenen Studien erreichten Responder-Raten von 43% (35) bis 91% (87). Die berichtete Remissionsrate von 91% fällt in Tabelle 1 besonders auf, da diese außergewöhnlich hoch ist (87). Die Autoren Cole et al. sehen die Ursache für das gute Ansprechen der Therapie im inter-session Effekt. Der Abstand zweier Sessions lag in ihrer Studie bei 50min. Cole et al. (90) vermuteten in ihrer anschließenden Veröffentlichung 2022, dass bei einer kürzeren inter-session Dauer das Ergebnis weniger gut ausfällt.

Von einer Häufung von schweren Nebenwirkungen bei den aTMS-Behandlungen wurde bisher nicht berichtet. Holtzheimer et al. berichteten allerdings von der Steigerung der suizidalen Gedanken eines Patienten während der aTMS-Behandlung (35).

4. Fragestellung dieser Arbeit

Bei Betrachtung von Tabelle 1 fällt auf, dass die Anzahl der Studien, die sich mit beschleunigten Protokollen der aTMS beschäftigt, stark begrenzt ist. Nur 637 Probanden insgesamt wurden in einer solchen Studie behandelt (inklusive Scheinbehandlungen). Davon sind nur 332 Patienten mit der aiTBS behandelt worden. Insgesamt gibt es gemischte Ergebnisse, ob die beschleunigten Protokolle den konventionellen TMS-Therapien überlegen sind. Zudem ist auch nicht klar, welche Parameter (Abstand der Sitzungen pro Tag, spezielles TMS-Protokoll etc.) relevant sind.

Wir möchten in einer Pilotstudie untersuchen, wie gut die aiTBS mit drei täglichen Sessions mit einem Abstand von 15 Minuten zwischen den Sessions im Vergleich zur konventionellen einmal täglich verabreichten iTBS in der Wirksamkeit abschneidet. Darüber hinaus wollten wir untersuchen, wie stark die Effektivität der dreimal täglichen Behandlung bereits nach 2 Wochen Therapie ist. Gute Remissionsraten bei weniger Sitzungen/Tagen wären im klinischen Alltag gut argumentierbar.

5. Material und Methoden

5.1. Studienaufbau

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse, in welcher drei Gruppen miteinander verglichen wurden. Die Unterschiede der jeweiligen Gruppen werden unter 5.2 detailliert beschrieben. Gruppe 1 und 2 umfassten jeweils 9, Gruppe 3 29 Probanden. Alle Probanden wurden 5x/Woche Montag bis Freitag behandelt. Die Behandlungen erfolgten im Bezirksklinikum Regensburg im Zentrum für Neuromodulation. Die Symptome der Patienten wurden zu drei Zeitpunkten/Zeiträumen erhoben: zwischen 0 und 7 Tagen vor dem ersten Behandlungstag sowie an den Behandlungstagen 10 und 20. Eine Verlaufskontrolle einige Monate nach Abschluss der Behandlung wurde nicht durchgeführt.

5.2. Allgemeiner Ablauf der Behandlung

Nach der Rekrutierung der Patienten fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt. Zudem wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die Allgemeine- sowie Medikamenten-Anamnese erhoben. Das weitere Prozedere erfolgte nach einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten.

Bevor die Therapie beginnen konnte, musste die Motorschwelle des jeweiligen Patienten erhoben werden. Die Motorschwelle ist ein individueller Wert, der angibt, wie hoch die Intensität der Spule (angegeben in Prozent) mindestens sein muss, um durch elektromagnetische Stimulation des Motorkortexes eine Muskelaktion sehen zu können. Bei Gruppe 1 und 2 erfolgte das Auffinden des Motorkortexes durch Stimulation, bis die Muskelaktion des Musculus extensor digiti minimi sichtbar wurde. Bei einer Hälfte der Patienten in Gruppe 3 wurde das zu stimulierende Areal des DLPFC mittels einer MRT-Untersuchung ermittelt und in dem jeweiligen MRT-Bild des Patienten markiert. Bei der anderen Hälfte wurde nicht neuronavigiert über der F3 Elektrode stimuliert (92), deren Lokalisation durch das Tragen einer EEG-Kappe während der Behandlung ermittelt wurde.

Des Weiteren wurde mittels HRDS und MDI das nicht objektiv-messbare Krankheitsbild Depression in einen Zahlenwert transferiert. Dadurch ergab sich für

jeden Patienten jeweils ein Startwert (Baseline). Zu einem späteren Zeitpunkt der Studie wurde ein neuer Zahlenwert erhoben, der dann mit der Baseline des gleichen Patienten verglichen werden konnte. Die Erhebung der Baseline fand maximal 7 Tage vor Beginn der Behandlung statt, spätestens am Tag der ersten Behandlung. In Abb. 2 ist dieser Zeitraum durch eine gestrichelte Linie dargestellt. Am Tag 1 begann für alle Patienten die Behandlung. Die Patienten wurden Montag bis Freitag therapiert. Nebenwirkungen und/oder unerwünschte Ereignisse wurden, falls sie auftraten, täglich dokumentiert. Bei Gruppe 1 war die Behandlung auf 10 Tage innerhalb von 2 Wochen ausgerichtet, bei Gruppe 2 und 3 auf 20 (Behandlungs-)Tage innerhalb von 4 Wochen. Daher war die 1. Verlaufsvisite mit Symptomerhebung an Behandlungstag 10 für Gruppe 1 gleichzeitig die finale Erhebung (s. Abb. 2). Die Patienten der Gruppen 2 und 3 setzten ihre Behandlung über die 10 Behandlungstage hinaus fort, sodass ihre finale Symptomlast am letzten Behandlungstag erfragt wurde. Durch organisatorische Hindernisse gelang es nicht immer, die Visite exakt am Tag 10 bzw. 20 durchzuführen, sodass es zu Diskrepanzen von wenigen Tagen kam.

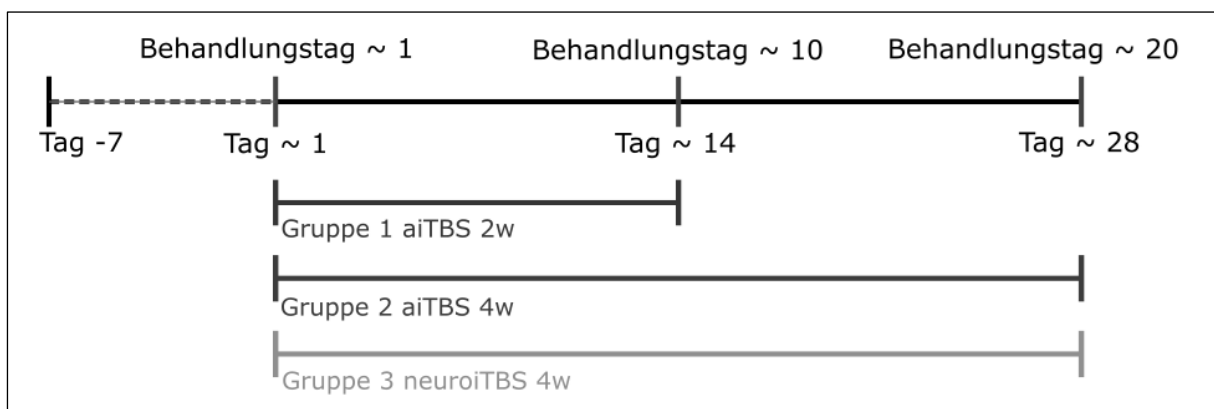


Abb. 2 Übersicht über den Behandlungsablauf.

Die Diskrepanz zwischen Behandlungstagen und Wochentagen ergibt sich dadurch, dass alle Patienten 5x/Woche behandelt worden sind.

Der Behandlungsbeginn der Patienten in Gruppe 1 und 2 erfolgte im Mai und Juni 2021 im Rahmen einer Behandlung in unserem Haus. Die Daten der Gruppe 3 entstanden ebenfalls im Zentrum für Neuromodulation des Bezirksklinikums Regensburg im Rahmen einer Studie von Hebel et al. (92), deren Ergebnisse bereits veröffentlicht sind. Die Behandlungen erfolgten von Juni 2019 bis Februar 2020, bei welcher der Stimulationsort mittels Neuronavigation präzisiert worden ist (92).

Eine Randomisierung der Gruppen erfolgte nicht.

5.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Männer und Frauen im Alter von 18-65 Jahren während ihrer ambulanten oder stationären Behandlung in dem Bezirksklinikum Regensburg rekrutiert. Voraussetzung für die Teilnahme der Studie war das Vorliegen einer manifesten Depression. Die Schwere der depressiven Erkrankung war für den Studieneinschluss nicht relevant, wurde aber zu Beginn der aiTBS mittels unten genannter Ratingskalen erhoben. Ausschlusskriterien waren die Kontraindikationen einer rTMS-Behandlung, wie z.B. elektrische Implantate und/oder metallische Gegenstände im Körper, neurologische Erkrankungen sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Weitere Ausschlusskriterien gab es nicht.

5.4. Stimulationsprotokolle

Stimulationsort bei allen Probanden war der linke Frontallappen. Wie bereits beschrieben, kamen die Patienten 5x/Woche ins Zentrum für Neuromodulation des Bezirksklinikums Regensburg, um mit der aiTBS behandelt zu werden. Die Intensität der Stimulation betrug 120% der gemessenen Motorschwelle. Die iTBS-Behandlung sah für alle Gruppen wie folgt aus. In 2s (2000ms) wurden 10 Dreiersalven, sogenannte „Bursts“, appliziert. Anschließend pausierte die Stimulation für 8s (8000ms). Diese Pause unterscheidet die *intermittierende* TBS (iTBS) von der kontinuierlichen TBS (ctTBS). Eine Dreiersalve besteht aus drei Einzelreizen, die alle die gleiche Intensität besitzen. Die Pause zwischen zwei Einzelreizen dauert 20ms (50 Hz) an. Zwischen zwei Dreiersalven liegen 200ms (5 Hz „Theta“). Zum besseren Verständnis ist ein Zyklus von 10s nochmals in Abbildung 3 dargestellt.

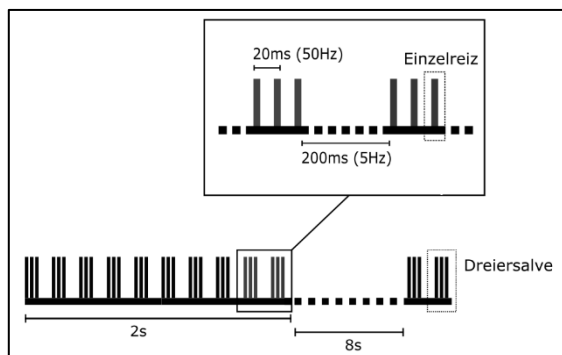


Abb. 3 Darstellung der iTBS

Hierbei ist eine technische Limitation der Behandlungsgeräte anzumerken, durch die der Beginn nicht immer exakt nach 200ms war. Dies gilt für Gruppe 1 und 2, Gruppe 3 war von diesem Problem nicht betroffen.

Wie bereits erwähnt war die Art der iTBS-Applikation für alle drei Gruppen identisch. Bei Gruppe 3 jedoch war nach einer Sitzung die Behandlung für den Tag abgeschlossen. Bei den Patienten aus Gruppe 1 und 2 (mit dem aiTBS-Protokoll), schlossen sich hingegen nach einer 15-minütigen Pause der ersten Sitzung noch zwei weitere an. Diese Veränderung des Behandlungsprotokolls bei Gruppe 1 und 2 orientierte sich an dem SAINT-Protokoll von Cole et al. 2020 (87). Zusammenfassend ergab sich dadurch für die Behandlung der Testgruppen 1 und 2 folgendes Therapieschema:

- › 600 Pulse/Sitzung
- › 15 Minuten zwischen zwei Sitzungen
- › 3 Sitzungen/Tag
- › 5 Tage/Woche
- › Gesamtdauer: 2 (bei Gruppe 1) oder 4 (bei Gruppe 2) Wochen

5.5. Ratingskalen

5.5.1. Hamilton-Skala (HAMD)

Die hier beschriebene Skala (orig. Hamilton rating scale for depression (HRSD)) wurde 1960 von Max Hamilton publiziert (24). Die ursprüngliche Skala besteht aus 17 Items. Geläufig sind inzwischen auch die Erweiterungen mit 21 bzw. 24 Items. Bei der in unserer Studie verwendeten Ratingskala handelt es sich um die Version mit 21 Items, die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt bei dieser 66. Hierbei ist anzumerken, dass es keine festen Cut-Off-Werte gibt, allerdings eine Empfehlung nach der S3-Leitlinie (93)/NVL „*Unipolare Depression*“ für die Hamilton-Skala mit 17 Items (ab 9 Punkten leichtes depressives Syndrom, ab 17 Punkten mittelgradig, ab 25 Punkten schweres depressives Syndrom) .

Jedes dieses Items fragt ein Symptom der depressiven Erkrankung ab. Die Items können mit 0, was „nicht beobachtet“ bedeutet, bis 4, was „voll zutreffend“ bedeutet, bewertet werden. Es ist zu beachten, dass nicht bei jedem Item die maximale Wertung 4 beträgt, diese variiert von Item zu Item.

Die 21 überprüften Items sind (94):

1. Depressive Stimmung
2. Arbeit und Aktivitäten (sozialer Rückzug)
3. Genitale Symptome
4. Gastrointestinale Symptome
5. Gewichtsverlust
6. Einschlafstörungen
7. Durchschlafstörungen
8. Schlafstörungen am Morgen
9. Allgemeine somatische Symptome
10. Schuldgefühle
11. Suizidalität
12. Psychische Angst
13. Somatische Angst
14. Hypochondrie
15. Krankheitseinsicht
16. Erregung

17. Depressive Hemmung
18. Tagesschwankungen
19. Depersonalisation and Derealisation
20. Paranoide Symptome
21. Zwangssymptome

Die Erhebung der Antworten erfolgt durch einen Prüfer, d.h. durch eine Fremdbeobachtung.

5.5.2. Major Depression Inventory (MDI)

Zusätzlich zu der HRDS wurde zur Symptomerhebung das Major Depression Inventory (MDI) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, welcher vom Patienten selbst beantwortet wird. Jedes Symptom, das abgefragt wird, kann auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet werden. Hierbei entspricht 0 („nicht vorhanden“) dem Minimum und 5 („zu jeder Zeit vorhanden“) dem Maximum. Bei 10 Items ist daher eine maximale Punktzahl von 50 möglich.

Folgende Einteilung hilft bei der Interpretation der Ergebnisse:

- 0-20: Depression unwahrscheinlich
- 21-25: milde Depression
- 26-30: moderate Depression
- 31-50: schwere Depression

Überprüfte Symptome sind:

1. Depressive Stimmung
2. Interessenlosigkeit
3. Antriebslosigkeit
4. Vermindertes Selbstbewusstsein
5. Schuldgefühle
6. Suizidalität
7. Konzentrationsvermögen
8. Erregung oder Verlangsamung
9. Schlafstörungen
10. Veränderter Appetit

5.6. Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Rating-Skalen sowie die Behandlungsprotokolle wurden handschriftlich dokumentiert. Nach Abschluss der Behandlungen wurden die Parameter der Patienten von der handschriftlichen Patientenakte in eine Datei der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics übertragen. Auch die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS-Version 28. Zur Datenanalyse mittels SPSS wurden Chi-Quadrat-Tests, T-Tests (Paired Samples T-Test) und Post-Hoc-Tests verwendet. Eine Fallzahlschätzung wurde nicht durchgeführt.

Folgende Parameter wurden protokolliert:

1. Behandlungsuhrzeit und Behandlungsbeginn
2. Motorschwelle
3. Behandlungsintensität
4. Nebenwirkungen der TBS-Behandlung
5. Gesamtanzahl der Behandlungstage
6. Einzel- und Summenergebnisse der HAMD- und MDI-Ratingskalen

Zunächst wurden die Höhe der Motorschwelle, Behandlungsintensität sowie das durchschnittliche Alter der Patienten miteinander verglichen. Anschließend erfolgten die Varianzanalysen der Gruppen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Daten ergaben sich aus den durchschnittlichen Werten der Ratingskalen (s. 3.2.). Für die Kombinationen 1 und 2 erfolgte ein Vergleich der Baseline-Ergebnisse und der Ergebnisse nach 2 Wochen. Bei der Kombination 3 wurden die Ergebnisse der Baseline-, sowie der 2-Wochen- und 4-Wochen-Ergebnisse verglichen.

Kombinationen:

1. Gruppe 1 mit Gruppe 2
2. Gruppe 1 mit Gruppe 3
3. Gruppe 2 mit Gruppe 3

(zur Erinnerung Gruppe 1: acciTBS, Behandlung insgesamt für 2 Wochen. Gruppe 2: acciTBS, Behandlung insgesamt für 4 Wochen. Gruppe 3: neuronavigierte iTBS für insgesamt Wochen)

Zusätzlich wurde die Verbesserung der Ratingskala-Ergebnisse innerhalb einer Gruppe (jeweils HAMD und MDI) analysiert:

1. Baseline verglichen mit Woche 2
2. Baseline verglichen mit Woche 4
3. Woche 2 verglichen mit Woche 4 (nur bei Gruppe 2 und 3)

Anschließend erfolgte für jede durchgeführte Analyse noch eine Analyse mit angepassten Daten. Bei diesen wurde die Gruppe 3 hinsichtlich der Gruppen 1 und 2 der Gruppengröße verkleinert, um sicherzustellen, dass die Gruppengröße keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

6. Ergebnisse

6.1. Sample Beschreibung der Studie

Die Gruppen aiTBS 2w und aiTBS 4w bestanden aus jeweils 9 Probanden. Die Gruppe nTBS, deren Patienten mittels neuronavigierter TBS behandelt wurden, umfasste 29 Personen. Die Symptomerhebungen mittels HAMD-Skala und MDI erfolgten vor der Behandlung (im Folgenden „d0“ oder „Baseline“), nach 2 Wochen („2w“) und nach 4 Wochen („final“), letzteres markierte bei zwei der drei Gruppen gleichzeitig das Behandlungsende. Da die Patienten der Gruppe aiTBS 2w nur ca. 14 Tage stimuliert wurden, gibt es hier kein Ergebnis bei „final“. Die Beantwortung der HAMD-Skala und des MDI erfolgte für den einzelnen Patienten am gleichen Tag. Für unsere Analysen verwendeten wir i. d. R. den Durchschnittswert der Gruppe, wodurch sich reelle Zahlen ergaben, die durchgängig auf die zweite Nachkommastelle gerundet wurden.

In der folgenden Tabelle 2 wurden alle relevanten Variablen mit ihren Durchschnittswerten sowie den relevanten Ergebnissen der Varianzanalysen angegeben. Die Mittelwerte des Patientenalters befanden sich im Bereich von 38 Jahren bis zu 47 Jahren, hierbei ist die Diskrepanz zwischen den Gruppen nicht signifikant. Auch wenn das Verhältnis von Frauen zu Männern bei den verschiedenen Gruppen unterschiedlich ist, gibt es auch hier keinen signifikanten Unterschied im Geschlecht. Die deutlich erniedrigte RMT und die reduzierten Behandlungsintensitäten bei der neuronavigierten TBS sind auf einen technischen Grund zurückzuführen: Bei der nTBS-Testgruppe wurde nicht dasselbe Gerät verwendet, wie bei den Gruppen aiTBS 2w und 4w. Post-Hoc-Tests konnten bestätigen, dass zwischen den beiden aiTBS-Gruppen keine Unterschiede bestanden, jedoch signifikante Unterschiede zwischen den aiTBS-Gruppen und der Gruppe mit neuronavigierte TBS. Relativ betrachtet erhielt jeder Patient dennoch eine Behandlung mit gleich hoher Behandlungsintensität, da diese bei allen Probanden 120% der RMT betrug und keine Wechsel der Geräte zwischen und innerhalb der Gruppen stattfand. Unten in Tabelle 2 sind die Durchschnittswerte der Ergebnisse der HAMD und MDI-Auswertungen zu finden. Die Analysen zeigten, dass zwischen den Baseline-Werten kein signifikanter Unterschied besteht.

Gruppe:	Gruppe 1 aiTBS 2w	Gruppe 2 aiTBS 4w	Gruppe 3 nTBS (29 Probanden)
Anzahl an Frauen/Männern			
Frauen	6	7	15
Männer	3	2	14
df, p-Wert	df: 2p: 0.34		
Chi-Quadrat-Wert	2,168		
Alter			
Mittleres Patientenalter	37.78	47.33	43.21
σ	11.51	12.72	12.94
df, F-Wert, p-Wert	df: 2, 44	F: 1.30	p: 0.28
RMT (resting motor threshold)			
Durchschnittswert	41.33	42.22	33.83
σ	5.32	7.23	8.52
df, F-Wert, p-Wert	df: 2, 44	F: 5.80	p: 0.006
Behandlungsintensität			
Durchschnittswert	42.67	45.50	37.70
σ	5.27	6.66	7.19
df, F-Wert, p-Wert	df: 2, 44	F: 5.31	p: 0.009
Relative Stimulationsintensität ¹			
Durchschnittswert	1.33	3.28	3.88
σ	4.71	1.30	5.24
df, F-Wert, p-Wert	df: 2, 44	F: 1.02	p: 0.37
HAMD- Baseline Score			
Durchschnittswert	21.78	18.67	18.71
σ	8.74	6.03	3.86
df, F-Wert, p-Wert	df: 2	F: 1.15	p: 0.33
MDI- Baseline Score			
Durchschnittswert	34.47	34.68	32.34
σ	7.23	6.49	9.77
df, F-Wert, p-Wert	df: 2	F: 0.36	p: 0.70

Tabelle 2. Sample Beschreibung. Die Details der Varianzanalysen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Gruppe 1 enthält die Probanden, die eine acciTBS über 2 Wochen bekommen haben. Gruppe 2 diejenigen, die die acciTBS über 4 Wochen erhielten und Gruppe 3 schließlich die Patienten mit neuronavigierter iTBS.

Anmerkungen:

¹ Die relative Stimulationsintensität ergibt sich aus der Differenz von Behandlungsintensität und RMT.

σ : Standard-Abweichung/Streuung

df: Freiheitsgrade, engl. degrees of freedom. Anzahl von Möglichkeiten zum Variieren.

F: F-Wert, Teststatistik.

p: p-Wert.

Bei Betrachtung der Variablen fällt auf, dass die dritte Gruppe dreimal so viele Patienten umfasste wie die beiden ersten Gruppen. Um daraus resultierende Fehler in den Analysen zu vermeiden, wurden zwei Runden von Analysen durchgeführt. Die ersten Analysen wurden mit nicht-korrigierten Daten der 29-Probandengruppe durchgeführt. Bei der zweiten Runde wurden bei der Gruppe 3 die Daten von nur 9 Probanden verwendet anstatt von 29 Patienten. Die ausgewählten 9 Probanden waren hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie den durchschnittlichen Scores mit den Patienten aus Gruppe 1 und 2 vergleichbar (auf Grund der Übersichtlichkeit hier nicht dargestellt).

6.2. Durchschnittliche absolute Veränderungen des HAMD- und MDI-Scores

Um sich einen schnellen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Studie zu verschaffen, sind im Folgenden zwei Balkendiagramme angeführt, die den Durchschnittswert des jeweiligen Tests zu den drei Zeitpunkten Baseline, 2 Wochen und 4 Wochen (final) angeben.

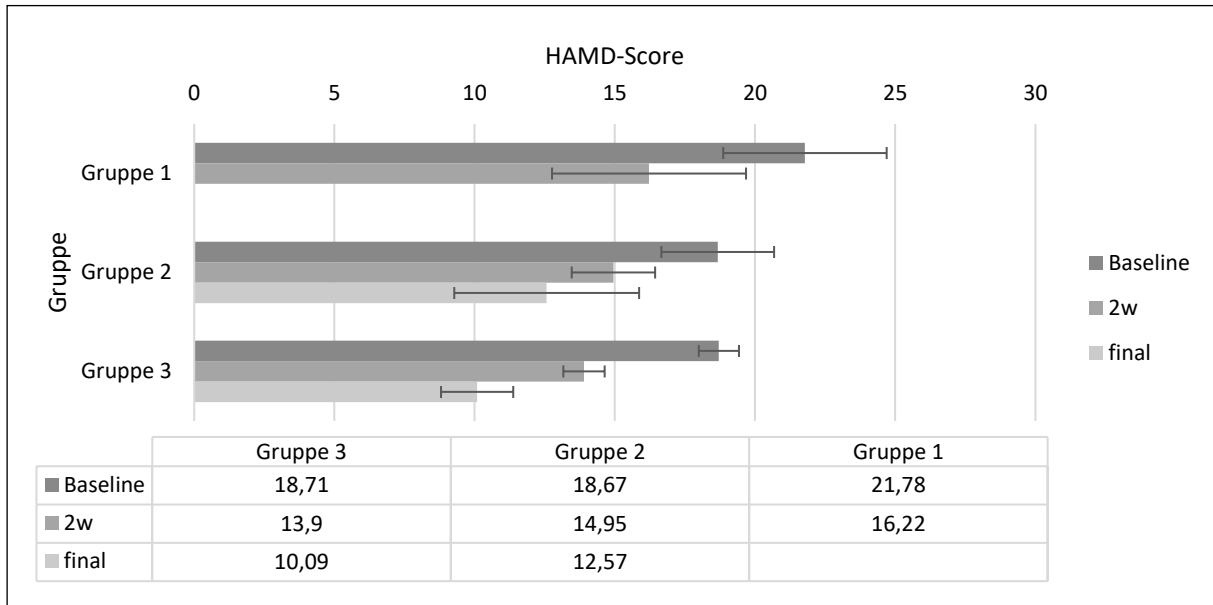


Abb. 4 Verbesserung der Ergebnisse der HAMD21-Ratingskala. Die Grafik stellt die Verbesserung der depressiven Symptome anhand der Auswertung der HAMD21-Skala da. Die maximale Punktzahl, die als Ergebnis des HAMD-21-Tests ermittelt werden kann, ist 66. Zugunsten der Übersichtlichkeit wurde dennoch 30 als Maximum gewählt.

Fehlerbalken: Abbildung des Standardfehlers des Mittelwerts (Std. Error Mean)

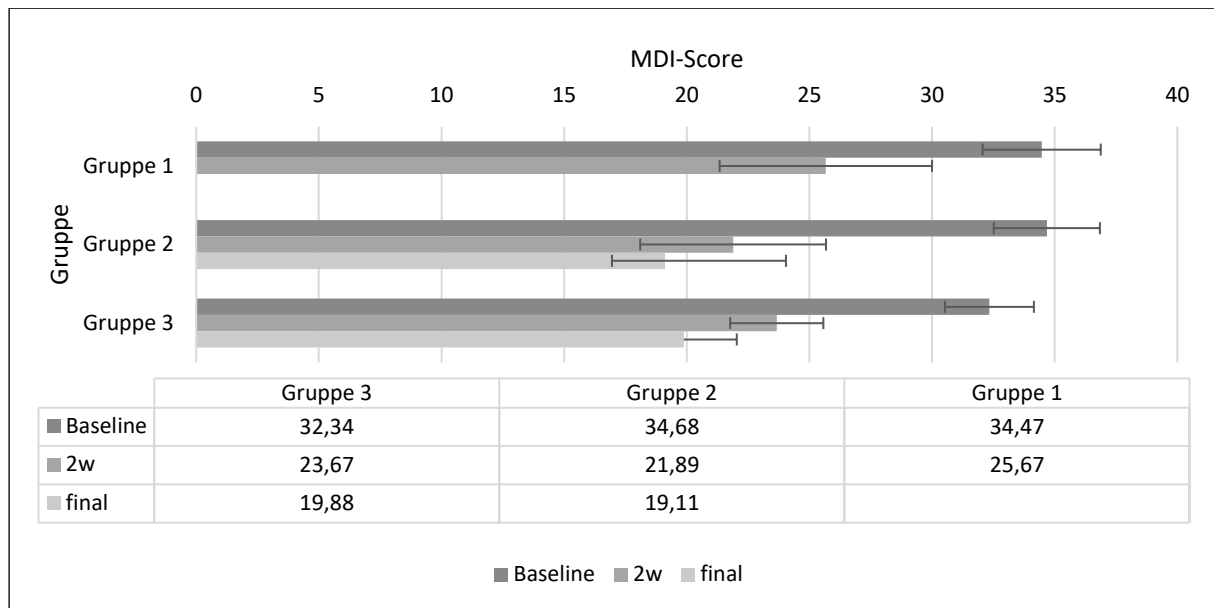


Abb. 5 Verbesserung der Ergebnisse des MDI. Die maximale Punktzahl beim MDI beträgt 50 Punkte. Die größte Veränderung ist wie auch bei der Auswertung des HAMD21 zwischen Baseline und Woche 2 zu verzeichnen. Zugunsten der Übersichtlichkeit wurde 40 als Maximum gewählt. Fehlerbalken: Abbildung des Standardfehlers des Mittelwerts (Std. Error Mean)

Aus den Balkendiagrammen von Abbildung 4 und Abbildung 5 ist ersichtlich, dass für die Patienten aller Gruppen ein Rückgang der Symptome erzielt werden konnte. Die statistische Analyse dieser Ergebnisse findet sich in den folgenden Abschnitten unter 6.2. und beantwortet die Frage, ob die beobachteten Verbesserungen statistisch signifikant sind.

6.3. Veränderungen der HAMD- und MDI-Ergebnisse

6.3.1. Varianzanalysen der relativen Veränderungen innerhalb einer Gruppe

In Tabelle 3 sind die relativen Verbesserungen (Verbesserungen führen zur Abnahme des Scores, daher negative Zahlenwerte) innerhalb einer Gruppe aufgeführt. Hierbei handelt es sich nicht um Vergleiche zwischen den Gruppen, sondern zunächst nur um die Beantwortung der Frage, ob die Reduktion der Symptomlast für die jeweilige Gruppe signifikant ist. Zusammenfassend gilt für die Analyse der HAMD21-Scores folgendes. Die Verbesserungen für Gruppe 3 (neuro-iTBS) sind sowohl von vor Beginn der Therapie bis zur Kontrolle nach 2 Wochen (1. Visite) als auch für den Zeitraum von Therapiebeginn zur finalen 2. Visite signifikant. Eine analoge Aussage für Gruppe 3 (neuro-iTBS) gibt es auch bei der Auswertung der MDI-Scores. Bei Gruppe 2 (aiTBS 4w) sind die HAMD21-Verbesserungen nur bis zur 1. Visite signifikant. Bei der Betrachtung der MDI-Ergebnisse hingegen bei beiden Zeiträumen, d.h. sowohl Therapiebeginn bis zur 1. Visite (nach 2 Wochen) als auch Therapiebeginn zur 2. Visite (finale Visite nach 4 Wochen). Die Reduktion der Symptomlast in Gruppe 1 (aiTBS 2w) ist nicht signifikant.

		Gruppe 1 (aiTBS 2w)	Gruppe 2 (aiTBS 4w)	Gruppe 3 mit 9 Probanden	Gruppe 3 mit 29 Probanden
HAMD					
Baseline – w2:	rV:	-5.56	-4.61	-5.54	-4.80
	σ :	8.88	5.65	4.44	4.91
	t:	1.88	2.31	3.75	5.26
	df:	8	7	8	28
	p:	0.1	0.05	0.01	<0.001
Baseline – final:	rV:	-	-6.10	-8.89	-8.65
	σ :	-	11.89	8.86	6.29
	t:	-	1.54	2.84	7.27
	df:	-	8	7	27
	p:	-	0.16	0.03	<0.001
MDI					
Baseline – w2:	rV:	-8.80	-12.80	-7.67	-8.67
	σ :	12.57	7.68	7.45	7.21
	t:	2.10	5.00	3.09	6.48
	df:	8	8	8	28
	p:	0.07	<0.001	0.02	<0.001
Baseline – final:	rV:	-	-15.57	-13.63	-12.69
	σ :	-	11.65	11.66	9.33
	t:	-	4.01	3.31	7.20
	df:	-	8	7	27
	p:	-	0.004	0.01	<0.001

Tabelle 3. Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Varianzanalysen für alle drei Gruppen. Die dritte Gruppe ist sowohl mit 29 Probanden als auch mit der angepassten Personenzahl von 9 aufgeführt. Die Verbesserungen der Gruppen 2 und 3 sind signifikant, mit Ausnahme der Verbesserung von Baseline zur finalen Visite bei Gruppe 2. Die Verbesserungen bei Gruppe 1 sind hingegen nicht signifikant.

rV: relative Veränderung

σ : Standard-Abweichung/Streuung

t: T-Wert. Gibt die Anzahl an Standardfehlern wieder, die ein Wert von Null entfernt ist.

df: Freiheitsgrade, engl. degrees of freedom. Anzahl von Möglichkeiten zum Variieren.

p: P-Wert.

6.3.2. Varianzanalysen der relativen Veränderungen zwischen den Gruppen

Um festzustellen, ob die Veränderungen nicht nur innerhalb einer Gruppe signifikant sind, sondern auch die Veränderungen im Vergleich einer Gruppe zu einer anderen, wurden weitere Varianzanalysen durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Daten gibt Tabelle 4. Hierbei wurden z.B. für den errechneten p-Wert (¹) in der Spalte „Gruppen 1 und 2“ die relativen Veränderungen von Gruppe 1 im Zeitraum Baseline bis zur 1. Visite mit den relativen Veränderungen von Gruppe 2 im selben Zeitraum vergleichen.

Keine der Analysen erbrachte einen p-Wert von <0.05, sodass keine Gruppe der anderen signifikant überlegen zu sein scheint.

		Gruppen 1 und 2	Gruppen 1 und 3 (3 mit 9 Probanden)	Gruppen 1 und 3 (3 mit 29 Probanden)	Gruppen 2 und 3 (3 mit 9 Probanden)	Gruppen 2 und 3 (3 mit 29 Probanden)
HAMD21						
Baseline – w2:	p:	0.80 ¹	1	0.75	0.71	0.93
Baseline – final:	p:	-	-	-	0.60	0.41
MDI						
Baseline – w2:	p:	0.43	0.82	0.97	0.17	0.15
Baseline – final:	p:	-	-	-	0.74	0.45

Tabelle 4. Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Varianzanalysen für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

6.4. Remissionsraten

Von einer Remission spricht man bei einem Rückgang des HAMD21-Gesamtwertes auf einen Wert von weniger als 11 Punkten. In der Gruppe 1 erreichten 3 von 8 Patienten (37.5%) die Remission. Bei der Gruppe 2 hingegen nur 5 Patienten insgesamt, davon gab es 2 Patienten, die nach der aiTBS in Remission waren (40%). In der Kontrollgruppe, die neuronavigiert stimuliert wurde, erreichten 16 von 29 Patienten (55%) die Remission. Mittels Chi-Quadrat-Test wurde der p-Wert berechnet, der weit über 0.05 liegt, sodass sich die Ergebnisse nicht signifikant unterscheiden (bei Gruppe 3 mit 9 Patienten $p=0.73$, bei Gruppe 3 mit 29 Patienten $p=0.60$). Diese Ergebnisse wurden in Abb. 6 veranschaulicht. Zusätzlich sind in Abb. 7 die Response-Ergebnisse dargestellt. Anzumerken ist, dass die Zahl der Patienten in Remission größer ist, als die Patientenanzahl, die angesprochen haben, da einige Baseline-Werte des HAMD21 nah an den 10 Punkten lagen.

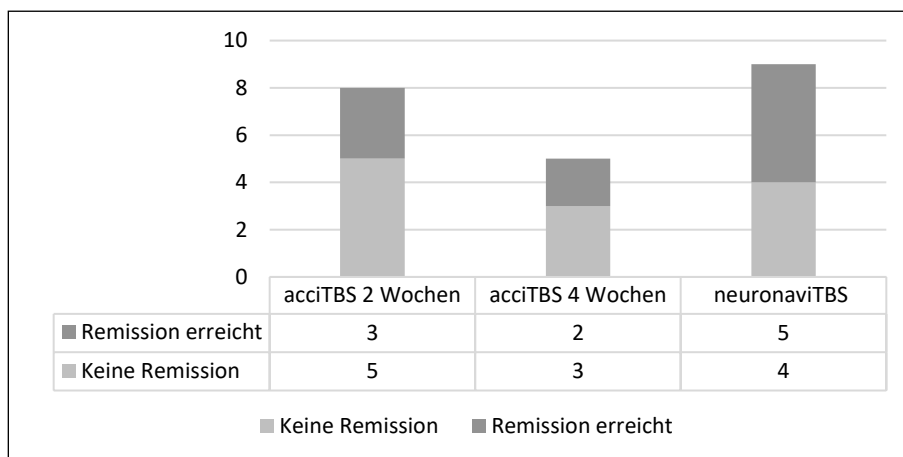


Abb. 6 Anzahl der Patienten in Remission im Verhältnis zu denen, die die Remission nicht erreicht haben. Für die Gruppe 3 wurden die korrigierten Daten mit 9 Patienten verwendet. In der Abbildung sind die Patienten dargestellt, die an allen Visiten teilgenommen haben.

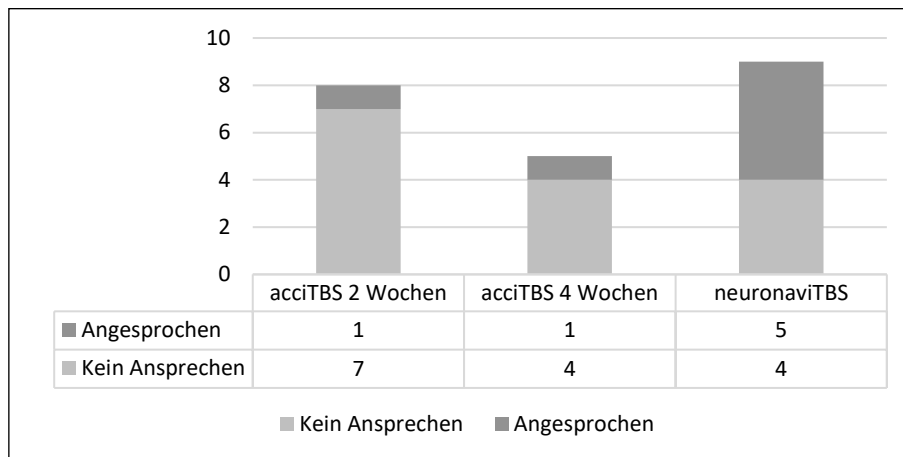


Abb. 7 Anzahl der Patienten, die angesprochen haben, im Verhältnis zu denen, die nicht angesprochen haben. Für die Gruppe 3 wurden die korrigierten Daten mit 9 Patienten verwendet.
Response: Reduktion der Symptome um 50%

6.5. Hinweise zu den Ergebnissen

Keiner der eingeschlossenen Patienten brach die Behandlung ab. Ebenso hat kein Patient über schwere Nebenwirkungen berichtet. Von Kopfschmerzen und Müdigkeit wurde berichtet.

7. Diskussion

7.1. Diskussion der Methoden

7.1.1. Studiendesign

Anstelle einer sham-kontrollierten führten wir eine nicht-randomisierte retrospektive Studie durch, deren Ergebnisse mit denen von Patienten verglichen wurden, die mit neuronavigierter iTBS behandelt wurden. Dadurch lässt sich eine Aussage darüber treffen, wieviel effektiver die aiTBS im Vergleich zur iTBS ist. Grund für unser Studiendesign ist die direkte Sichtbarkeit der Unterschiede zwischen der iTBS und der aiTBS.

Ein Nachteil von der Auswahl dieser Vergleichsgruppe ist die Unklarheit, ob beide Protokolle einer nicht-Therapie/sham-Therapie überlegen sind. Hinzu kommt, dass bisher nicht endgültig geklärt ist, ob grundsätzlich ein Nutzen der real-TMS gegenüber der sham-Behandlung besteht. Vermutlich verglich daher der Großteil der kontrollierten aTMS-Studien die Testgruppe mit einer sham-behandelten Gruppe. Des Weiteren kann durch die iTBS-Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden, dass die von uns beschriebenen Effekte in allen drei Gruppen auf Placebo-Effekte zurückzuführen sind. Darüber hinaus hat bei unserer Studie keine Randomisierung und auch keine Verblindung stattgefunden. Infolgedessen verliert die Studie durch die Minderung der Objektivität an Aussagekraft. Bei Betrachtung von Tabelle 1 (s. Stand der Forschung) sind etwa die Hälfte der Studien ebenfalls ohne Vergleichsgruppe durchgeführt worden. Diejenigen Studien, die mit einer sham-Vergleichsgruppe arbeiteten, waren zeitgleich doppel-verblindet und randomisiert, sodass sie dem Goldstandard entsprechen.

7.1.2. Auswahl der Gruppen und Patienten

In unserer Studie gab es keinen relevanten Unterschied bezüglich der Verteilung von Männern und Frauen zwischen den Gruppen. Bei einem Vergleich mit der bereits veröffentlichten und zukünftigen Literatur kann die unterschiedliche Geschlechterverteilung aber relevant sein. Die Anzahl der Frauen innerhalb einer Studie war bisher oft größer als die Anzahl der Männer. Es konnten bereits Hinweise auf ein besseres Ansprechen der rTMS bei Frauen gegenüber Männern gefunden werden (95,96), sodass bei Studien mit signifikant höherem Frauenanteil bessere Ergebnisse teilweise auf das Geschlecht und nicht das Protokoll zurückzuführen sein könnten.

Ähnliche Überlegungen sind auch auf das Patientenalter zu übertragen. Der Altersdurchschnitt variiert innerhalb der zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten Studien zur (a)TMS zwischen 42 und 56 Jahren (62)(86). In bisherigen Studien scheint die TMS bei älteren Patienten anders zu wirken, als bei jüngeren Patienten (97,98). Die Tendenz, dass die TMS mit zunehmendem Alter bei gleicher Intensität möglicherweise schlechter wirken könnte, könnte auch die Studienergebnisse aus Tabelle 1 beeinflusst haben, falls es signifikante Altersunterschiede in den jeweiligen Studiengruppen gab. Unsere Gruppen hingegen entschieden sich nicht signifikant im Alter.

Die Gruppengrößen der Gruppen 1 und 2 waren mit je 9 Probanden klein, jedoch gab es keinen Anhalt dafür, dass die Gruppengröße Ursache für die nicht-signifikanten Unterschiede wäre. Ebenfalls ist nicht anzunehmen, dass mögliche Vorteile der aiTBS gegenüber der nTBS aufgrund der kleinen Gruppe übersehen wurden. Durch eine statistische Reduktion der Gruppe 3 von 34 Patienten auf 9 vergleichbare Patienten war es möglich, einen Fehler aufgrund der Größendifferenz auszuschließen. Bei bisher veröffentlichten aTMS-Studien gab es bisher nur zwei aTMS-Studien mit mehr als 50 Probanden insgesamt. Beide konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen beschleunigter und konventioneller Stimulation beobachten (84,89). Von guten Ergebnissen wurde hingegen vor allem bei Studien mit kleinen (insgesamt unter 25 Probanden) Kollektiven berichtet. Zur Beantwortung der Frage, ob eine geringe Anzahl an Probanden zu falsch hohen Ergebnissen führen, ist eine Erweiterung der Studienlage notwendig. Möglicherweise ist die Beobachtung, dass positive Berichte

eher von Studien mit wenigen Probanden publiziert werden, auch ohne Korrelation zur Größe und eine andere Variable Grund für die Ergebnisse.

Die Medikamenteneinnahme war kein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an unserer Studie. In einer kürzlich veröffentlichten großen Studie von Hebel et al. (99), die fast 300 Patienten einschloss, konnten keine Hinweise für eine Beeinflussung der TMS-Therapie durch Lithium und Antiepileptika (Lamotrigin und Valproat) gefunden werden. Bei anderen Medikamenten gab es widersprüchliche Ergebnisse. So könnten z.B. Benzodiazepine die Wirksamkeit der TMS verschlechtern (100), oder auch keinen Einfluss nehmen (101). Bezüglich der Einnahme von Antipsychotika zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie von Schulze et al. (102) zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der TMS durch Antipsychotika-Einnahme, höchstens Hinweise für eine mögliche positive Beeinflussung. Hebel et al. (103) konnten jedoch eine signifikante Verschlechterung der TMS-Resultate nach Psychopharmakotherapie beobachten. Die Patienten unserer Studie bekamen unterschiedliche oder gar keine Medikamente, sodass auch hier eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Auch andere Arbeitsgruppen sind so verfahren (84,89). In bisherigen Studien (s. Tabelle 1) wurden grundsätzlich neuroaktive Medikamente wie Antidepressiva und Antipsychotika einige Wochen vor der Studie abgesetzt, um etwaige Nebenwirkungen bzw. Störvariablen zu vermeiden (62,76,79,81). Benzodiazepine hingegen waren meist erlaubt. Insgesamt ist also unklar, ob, wie und unter welchen Voraussetzungen die Medikamenteneinnahme den Erfolg der TMS beeinflussen kann.

Auch hinsichtlich der Länge der bestehenden Depression unterscheiden sich die Studien. Einige schließen in ihre Studien nur Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD) ein, wohingegen andere alle Patienten mit starker Depression (Major Depressive Disorder, MDD) behandeln. Diejenigen, die Patienten mit TRD behandeln, unterscheiden auch, welches Stadium der Therapieresistenz die Patienten erreicht haben. So behandeln z.B. Baeken et al. 2013 Patienten mit TRD Grad 3, während Desmyter et al. 2016 Grad 1 Patienten behandelten. Es ist nicht auszuschließen, dass auch die TMS bei therapieresistenten Depressionen schlechter wirkt. Hierzu wären Studien zur Ursache von Therapieresistenz bei Depressionen sinnvoll oder, im Hinblick auf die TMS, die einheitliche Behandlung von Patienten mit demselben Schweregrad.

7.1.3. TMS-Anwendung

Die Wahl der Höhe der Behandlungsintensität befand sich mit 120% im Vergleich zu anderen aTMS-Arbeitsgruppen (s. Tabelle 1), die mit Intensitäten von 90 bis 120% arbeiteten, im oberen Durchschnittsbereich. Wir entschieden uns jedoch für die Intensität von 120%, da in frühen Untersuchungen bezüglich der TMS berichtet wurde, dass eine geringere Intensität als 120% möglicherweise nicht tief genug in den Schädel eindringen und daher nicht am DLPFC ankommen könnte (32).

Die Zahl der Pulse pro Sitzung (600/Sitzung) ist im Vergleich zu anderen aTMS-Studien niedrig. Dadurch lassen sich Hinweise sammeln, ob einzig die Zahl der Gesamtpulse entscheidend für den Erfolg der Therapie ist oder ob auch die Aufteilung und der Rhythmus der Applikation eine Rolle spielen. Hinsichtlich der gewählten Parameter der Stimulation ist die Studie von Blumberger et al. (89) der unseren am ähnlichsten, s. Tabelle 5. Bei dieser ist die Gesamtzahl der Pulse, bei gleichzeitig höherer Pulszahl der einzelnen Sitzungen, identisch. Das Ergebnis der Blumberger et al. Studie zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied von aiTBS zu iTBS. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Zahl der Pulse pro Sitzung nicht entscheidend für das Outcome ist. Das wiederum würden die Ergebnisse der Studie von George et al. aus 2014, die sich mit der Wirkung von aTMS bei Patienten mit suizidalen Gedanken befasste, bestätigen. Sie arbeiteten mit 6000 Pulsen/Sitzung (3 Sessions/Tag für 3 Tage), allerdings zeigte sich kein signifikanter Benefit der TMS gegenüber sham.

	Studie dieser Arbeit		Blumberger et al. 2021	
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe A	Gruppe B
RMT	120%		120%	
Sitzungen (real)/ Behandlungstage	30/10d	60/20d	60/30d	30/30d
Sitzungen (real)/Tag	3	3	2	1
Sitzungen (sham)/Tag	-	-	-	1
Intersession-Dauer	15min	15min	54min	54min
Frequenz	5x/w	5x/w	7x/w	7x/w
Pulse (real)	600/Sitzung 1800/Tag	600/Sitzung 1800/Tag	600/Sitzung 1200/Tag	1200/Sitzung 1200/Tag
Gesamtpulse (real)	18000 Pulse	36000 Pulse	36000 Pulse	36000 Pulse

Tabelle 5. Vergleich der beiden Studiendesigns der Blumberger et al. 2021 Studie und dieser Arbeit. Die Gesamtpulszahl bei Gruppe 2 und Gruppe A/B ist identisch, allerdings variiert das Design der Sitzungen.

Ein großer Unterschied zwischen den Studien ist die Anzahl der Sitzungen und Pulse insgesamt sowie im Verhältnis zu den Gesamtbehandlungstagen. Die Variabilität dieses Parameters ist groß und daher gibt es wenige Studien, die exakt das gleiche Studiendesign hinsichtlich der Sitzungen und Pulse haben. Einige Studien bewegen sich jedoch im gleichen Bereich: Zum Beispiel ca. 30000 Pulse insgesamt und ca. 1500 Pulse/Sitzung bei einer Motorschwelle zwischen 110-120% (62,76,80,83,85,89). Dieses Layout findet sich auch in Gruppe 2 unserer Studie. Allerdings gibt es bei den Ergebnissen dieser Studien sehr heterogene Ergebnisse, sodass die Puls- und Sitzungsanzahl allein nicht den Erfolg der Behandlung zu determinieren scheinen.

7.1.4. Symptomerhebung und -Beurteilung

Aus logistischen Gründen war es uns nicht möglich, die Fragebögenvisiten immer am gleichen Behandlungstag und einheitlich immer vor oder nach den Sitzungen durchzuführen. Dies könnte ein Grund für mögliche Ungenauigkeiten in den Auswertungen sein. Allerdings wird die Effektivität der TMS nach derzeitiger Kenntnis nicht durch eine einzelne Sitzung determiniert, weshalb der Einfluss dieses Umstandes wahrscheinlich gering ist.

Bei Betrachtung der Methodik fällt auf, dass wir im Vergleich zu anderen Studien (s. Tabelle 1) die einzigen waren, die den HAMD-21 benutzten. Der Großteil der Ausgangswerte (der Schwere der Depression) und Therapieerfolge bei den externen Studien wurde mittels 17 Items erhoben. Fitzgerald et al. (84) entschieden sich ganz gegen die HAMD-Skala und nutzen die MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale). Auch der MDI war nicht vertreten. Zusammenfassend schränkt dieser Umstand die Vergleichbarkeit der Ergebnisse jedoch wahrscheinlich nur wenig ein, da beim HAMD-17 die Anpassungs- und Remissionsdefinition der jeweiligen Skalen an die Itemzahl angepasst ist und innerhalb einer Studie die Skala, bzw. Menge der Items, nicht verändert wurde.

7.1.5. Follow-up Untersuchungen

Der aktuelle Stand der After Effects wurde bereits in Kapitel 3 unter dem aktuellen Stand der Forschung dargelegt. Bei diesen wird berichtet, dass die Magnetstimulation noch nach Abschluss der Behandlung über einige Tage bis Wochen zu weiterer Symptomlinderung führt. Dies stellt sich durch eine Steigerung der Ansprechrates dar. Da bei unseren Patienten keine Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt werden konnten, sind die After-Effects weder bewertbar noch zu beobachten. In bisherigen Studien gibt es widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Follow-ups. So konnten Holzheimer et al. (35) eine Steigerung der Remission nach 3 Wochen (von initialen 29% auf 36%) verzeichnen, wohingegen Williams et al. (86) eine stetige Abnahme der Anzahl an Respondern beobachten konnten.

7.2. Diskussion der Ergebnisse

7.2.1. Verbesserungen der Depression

Die Verbesserungen der depressiven Symptomatik bei Gruppe 1, die beobachtet werden konnten (s. Abb. 4 und Abb. 5), sind sowohl beim HAMD als auch bei der Auswertung des MDIs statistisch nicht signifikant. Es ist daher unklar, ob die Therapie der Gruppe 1 tatsächlich die klinische Symptomatik verbessert hat oder ob dies auch ohne TBS aufgrund der voranschreitenden Zeit oder anderen Faktoren passiert wäre. Eine Wiederholung mit größerem Probandenumfang und sham-Kontrolle könnte helfen, diese Frage zu beantworten.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Scores und damit auch der klinischen Symptomatik liegt nach unseren Ergebnissen bei Gruppe 2 und 3 vor. Hierbei unterscheiden sich die Ergebnisse von HAMD und MDI.

Zunächst zur Betrachtung des HAMD der Gruppe 2. Hier ist das Ergebnis im Bereich von Baseline bis zur Woche 2 signifikant. Bei Betrachtung des gesamten Zeitraums ist das Ergebnis der Gruppe 2 jedoch nicht signifikant (baseline-final, s. Tabelle 3). Daher kann keine Aussage getroffen werden, ob die Verbesserungen über die zweite Visite hinaus noch vorliegen oder nicht. Bei der Auswertung des MDIs in Gruppe 2 zeigten sich signifikante Ergebnisse während beider Zeiträume, sodass nach dieser Rating-Skala die Behandlung erfolgreich zu sein scheint. Anzumerken ist, dass einer der Patienten nur den MDI beantwortet und nicht bei der 1. HAMD-Visite teilgenommen hat. Grund für die Diskrepanz zwischen HAMD- und MDI- Ergebnissen könnte sein, dass der HAMD vom Untersucher erhoben wird, wohingegen der MDI vom Patienten beantwortet wird. Wenn dies der Fall wäre, würde es bedeuten, dass der Patient selbst eine ausgeprägtere Verbesserung der klinischen Symptome wahrnimmt, als vom Untersucher objektiv beobachtet wird. Für die Auswertung der Analyse ist die Diskrepanz daher nicht relevant. Die Ergebnisse sind auch für die Beantwortung der Frage, ob es sinnvoll ist, die iTBS über 2 Wochen hinaus fortzuführen, oder ob der positive Effekt lediglich durch die Behandlung in den ersten beiden Wochen zustande kommt, interessant. Die Auswertung der HAMD-Scores ist dahingehend aufgrund der fehlenden Signifikanz schwierig zu beurteilen. Jedoch ist das durchweg signifikante Ergebnis beim MDI ein Hinweis darauf, dass auch über die ersten zwei Wochen hinaus noch ein Benefit der Behandlung entsteht.

Weitere Studien, die unterschiedlich lange Gesamtbehandlungsdauern von iTBS/aTMS vergleichen, wären zum jetzigen Kenntnisstand interessant. Filipčić et al. (88) führten einen Vergleich zwischen einer Behandlungsdauer von 10 Tagen und 15 Tagen (mit konventioneller iTBS und aTMS) durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Zahl der Patienten in Remission mit Verlängerung der Therapie von 10 auf 15 Tage um 4% anstieg.

In Gruppe 3 hingegen war das Ergebnis sowohl in den ersten zwei Wochen als auch über den gesamten Zeitraum signifikant. Daher liegt die Verbesserung der klinischen Symptomatik der Depression durch die iTBS tatsächlich vor. Mögliche Gründe für die signifikanten Ergebnisse von Gruppe 3 im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen sind das veränderte Protokoll (weniger Sitzungen/Tag – keine aTMS) oder die Neuronavigation. Bezüglich Gruppe 1 könnte der Grund für den Unterschied auch die längere Therapiedauer insgesamt sein. Wenn allerdings die Gesamttherapiedauer Grund für die signifikanten Ergebnisse ist, müssten sich die Verbesserungen zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ähneln. Die weiterführende interessante Frage ist daher, ob eine Gruppe der anderen überlegen ist. Bei genauerer Betrachtung der entsprechenden Analysen, die die Verbesserungen innerhalb einer Gruppe prüfen, scheint die neuro-iTBS (Gruppe 3) der aiTBS 4w (Gruppe 2) überlegen zu sein. Die Analysen zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tabelle 4) konnten dies jedoch widerlegen, da das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht werden konnte. Dies bezieht sich jedoch ausschließlich auf die Ergebnisse des HAMD- und MDI-Tests. Für die klinische Anwendung der TMS bedeutet das, dass es für die Symptomverbesserung des Patienten keine Relevanz hat, ob der Patient mit aiTBS oder iTBS behandelt wird.

7.2.2. Vergleich zu bisherigen Studien

Im Vergleich mit den bisherigen Studien zur beschleunigten TMS gehen unsere Beobachtungen mit der Mehrheit der Ergebnisse einher, bei denen kein signifikanter Vorteil der aTMS gegenüber konventioneller TMS besteht. Bei Betrachtung der Studien, die sich speziell mit der aiTBS beschäftigten, zeigen sich gemischte Resultate: sowohl von einer Überlegenheit der aiTBS als auch über das Fehlen eines Vorteils wird berichtet. Entgegen der Resultate von Williams et al. (86) und Cole et al. (87) konnten wir keine initiale Ansprechrates von über 80% beobachten und gehen daher mit den Ergebnissen der großen aiTBS-Studie von Blumberger et al. konform (89). Bei der derzeit geringen Studienlage zur aiTBS ist es schwierig zu beurteilen, welche Ergebnisse in die zielführende Richtung weisen.

Fitzgerald et al. 2018 und Blumberger et al. 2021, welche ebenfalls die Effekte der aTMS untersuchten, wählten als Vergleichsprotokoll jeweils ein nicht-beschleunigtes rTMS-Schema. Wie auch bei unserer Studie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Andere Studien wie z.B. von Duprat et al. (62) verwendeten, anders als bei uns, eine Kontrollgruppe mit sham-Therapie. Ein Nachteil der sham-Behandlung gegenüber der Magnetstimulation konnte auch hier nicht verzeichnet werden. Es ist daher möglich, dass auch unsere beobachteten Verbesserungen des HAMD-Scores und MDI auf einen Placebo-Effekt oder Effekte von Begleitangeboten (z.B. Gesprächstherapie) zurückzuführen sind.

In Studien, die sich mit dem Vorteil der konventionellen rTMS gegenüber sham-Therapie oder anderen neuromodulativen Behandlungen (z.B. EKT) befassten, wurden Vorteile bzw. eine bessere Wirksamkeit der rTMS beobachtet (s. Kapitel 3). Das scheint nicht auf die aTMS übertragbar zu sein: Bei den meisten sham-kontrollierten Studien konnte kein Unterschied zwischen aTMS und der sham-Kontrollgruppe festgestellt werden (s. Tabelle 1). Interessant ist dies, da derzeit nicht zu erklären ist, warum die aTMS schlechter als die rTMS wirken sollte. Ein Erklärungsversuch wäre, dass es auch zu einer „Überstimulation“ kommen kann, welche die positive Wirkung der TMS unterdrückt. Diese Theorie würde allerdings den Studien widersprechen, die eine herausragende Wirkung der aTMS beobachten konnten. Wie zum Beispiel die Studien von Cole et al. (87,90) (s. Tabelle 1, Tabelle 6, die hohe Remissionsraten von 90.5% bzw. 78.6% verzeichnen konnten. Cole et al. sahen als Grund für ihr positive Ergebnis die lange Dauer zwischen zwei Sitzungen.

Diese Beobachtung deckt sich mit unserer Studie, bei der wir eine geringere Ansprechrate bei kürzeren inter-session-Dauern beobachtet haben. Da es aber mehr Unterschiede zwischen der Cole et al. und unserer Studie gab, bleibt unklar, wie die inter-session Dauer die Ansprechrate beeinflusst. Ein weiterer Unterschied ist die Zahl der Sitzungen pro Tag. Auch diese könnte ursächlich für die guten Ergebnisse der Cole et al. Studie sein, die bei mehr als dem dreifachen unserer Studie liegt. Nach derzeitigem Stand hat keine andere Arbeitsgruppe ebenfalls 10 Sitzungen am Tag durchgeführt. Williams et al. (86) erreichten ebenfalls eine hohe Anzahl initialer Responder bei der gleichen Anzahl an Pulsen wie Cole et al. (pro Sitzung und insgesamt). Unsere Studie blieb mit der Anzahl an Pulsen deutlich unter den vorherig genannten, sodass dies ebenfalls Grund für unser niedrigeres Ansprechen sein könnte. Wichtig anzumerken ist, dass sowohl Williams et al. als auch die Studie von Cole et al. aus 2020 keine Vergleichsgruppe mit sham- oder konventioneller rTMS-Behandlung hatten, sodass die Ergebnisse mit dieser Einschränkung zu betrachten sind.

	Unsere Studie 2020	Cole et al. 2022	Cole et al. 2020	Williams et al. 2018
Patientenzahl	47	32	21	6
Erkrankung	MDD	TRD	MDD, bipolare PS Typ 2	MDD, bipolare PS Typ 2
Remissionsrate	45,45%	initial 78.6%	initial 90,5%	initial 67%
inter-session- Dauer	15min	60min	50min	50min
Sitzungen/Tag	3	10	10	10
Sitzungen	30-60 ¹	50	50	50
Pulse/Sitzung	600	1800	1800	1800
Pulse gesamt	18000-36000 ¹	90000	90000	90000
Kontrollgruppe	nTBS	sham	Keine	Keine

Tabelle 6. Vergleich der ähnlichen Studien Cole et al. und Williams et al. mit unserer Studie.

¹ variabel aufgrund der Gruppenzugehörigkeit mit infolge unterschiedlich langer Behandlungsdauer

Insgesamt können wir nicht berichten, dass das Outcome der aiTBS der konventionellen iTBS überlegen ist. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit vielen bisherigen Studien, die konventionelle TMS-Behandlungen mit beschleunigten Protokollen verglichen (84,89) und zu dem Ergebnis kamen, dass a(i)TBS-Protokoll und konventionelle TMS weitestgehend ähnliche Resultate erzeugen.

7.2.3. Limitationen der Studie

Eine Limitation unserer Methoden ist neben den fehlenden Follow-Up-Untersuchungen auch die Verwendung der HAMD-Ratingskala und des MDIs. Diese Skalen sind keine objektiven Tools zur „Messung“ depressiver Symptome. Vorteil des MDIs ist die direkte Korrelation mit der ICD-10 bzw. der DSM 4. Jedoch ist der MDI ein vom Patienten selbst auszufüllender Test und dadurch nicht nur subjektiv, sondern auch von der momentanen Stimmungslage abhängig. Die HAMD-Skala wiederum steht in der Kritik bezüglich ihrer Sensitivität und Validität. Hier besteht die Möglichkeit die HAMD-17- und 21-Skala auf 5-6 Fragen zu kürzen ohne Verringerung der Validität in Kauf zu nehmen (104), was bedeutet, dass ein Teil der Fragen nicht notwendig ist um das Vorhandensein oder den Schweregrad einer Depression beurteilen zu können. Ebenfalls in der Kritik steht die Auswahl der Items, so würde z.B. auch ein Patient mit Angststörungen, einen hohen Score bei der HAMD-Skala erzielen, d.h. die Spezifität ist eingeschränkt. Dieses Bedenken sollte sich jedoch durch eine umfangreiche Anamnese zwischen Behandler und Patient etwas entkräften lassen. Des Weiteren wird die Schwere eines Symptoms nur in 3 Stufen erfragt. In Zusammenschau dieser Punkte bleibt also unklar, wie vergleichbar die Ergebnisse der Skalen tatsächlich sind. Auch wir nutzten aus Mangel an Alternativen und dem Einsatz in den bereits existierenden Studien die Skalen in unserer Studie.

Als weitere Limitation ist die Unklarheit der Studienaussagekraft aufgrund der Gruppengröße zu nennen. Die Wiederholung der Behandlung mit einem größeren Patientenkollektiv ist sinnvoll.

7.3. Ansätze für die weiterführende Forschung

Zusammenfassend ist die Erweiterung der Studienlage wichtig. Ideal wäre ein Studiendesign mit einem großen Patientenkollektiv, in dem es zwei Kontrollgruppen gibt: eine sham- und eine mit konventioneller TMS. Dadurch würde man nicht nur sehen, ob die aTMS der sham-Therapie überlegen ist, sondern auch um wieviel (Prozent) im Vergleich zu der Gruppe, die mit konventioneller TMS behandelt worden ist. Des Weiteren könnte die Anzahl der Gesamtpulse gesteigert werden, da die beiden aTMS Protokolle mit guten Ergebnissen auch mit einer Gesamtpulszahl von 90 000 arbeiteten (86,87). Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt, um eine Verbesserung der Therapie zu erreichen, wäre die Verlängerung der inter-session-Dauer. Bei unserer Studie betrugen diese lediglich 15min. Eine mehr als 3-mal so lange inter-session-Dauer, wie bei Cole et al. (87) angewendet, wurde bisher ebenfalls bei Williams et al. (86) genutzt (s. Tabelle 1). Daher erscheint ein Reproduktionsversuch einer 50-minütigen inter-session Dauer zur weiteren Abklärung sinnvoll.

8. Zusammenfassung

Die Therapie der Depression mit Transkranieller Magnetstimulation (TMS) ist seit einiger Zeit Gegenstand der Forschung. Da bisher nicht bekannt ist, wie genau die TMS die Verbesserung der depressiven Symptomatik hervorbringt, ist auch nicht bekannt, wie genau die Impulse appliziert werden müssen, um das bestmögliche Ergebnis zu erreichen. Ein Ansatz zur optimalen Behandlung ist die aiTBS („accelerated intermittent theta burst stimulation“). Vorteile von dieser gegenüber konventionellen TMS-Protokollen sind sowohl die kürzere Gesamtdauer als auch die damit verbundene bessere Eingliederungsmöglichkeit in den klinischen Alltag.

Wir verwendeten ein modifiziertes Protokoll unter der Arbeitshypothese, dass ein beschleunigtes iTBS-Protokoll bessere Ergebnisse erzielt als eine Behandlung mittels konventioneller iTBS.

Es handelte sich um eine Pilotstudie mit kleinen Gruppen von 9 Probanden. Die ersten beiden Gruppen wurden mit aiTBS behandelt. Die erste Gruppe für zwei Wochen, die zweite Gruppe für vier Wochen. Als Vergleichsgruppe dienten die Ergebnisse einer vorangegangenen hauseigenen Studie, bei der die Patienten mit neuronavigierter, aber nicht beschleunigter, iTBS behandelt wurden. Die Anwendung erfolgte täglich von Montag bis Freitag und dreimal am Tag. Pro Sitzung wurden 600 Pulse appliziert mit einer Dauer von 15 Minuten zwischen den Sitzungen.

In allen Gruppen kam es während der Behandlung zu einer Besserung der depressiven Symptomatik. Bei der Gruppe 2, die über einen Zeitraum von vier Wochen mit der aiTBS behandelt wurde, sind die Verbesserungen signifikant. Bei Gruppe 1, die gleichbehandelt wurde, allerdings nur für zwei Wochen, hingegen nicht. Weitere Analysen ergaben, dass die Veränderungen zwischen den Gruppen nicht signifikant sind.

Es lässt sich daher zusammenfassen: Alle drei Behandlungsregime führten zu einer Reduktion der Symptomlast, allerdings ist keine Behandlung einer anderen überlegen. Das bedeutet, dass laut unserer Studie das beschleunigte Protokoll keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie bringt.

Darüber hinaus ist jedoch unklar, ob oder wie stark die Ergebnisse auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sind. Da die inter-session Dauer eine vielversprechende Variable zu sein scheint, wäre hier weitere Forschung sinnvoll. Eine kurze inter-

session Dauer scheint laut Literatur mit schlechterem Ansprechen bzw. geringerer Symptomlast-Reduktion einherzugehen.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 Vergleich rTMS, cTBS und iTBS HF-rTMS	13
Abb. 2 Übersicht über den Behandlungsablauf.	29
Abb. 3 Darstellung der iTBS	30
Abb. 4 Verbesserung der Ergebnisse der HAMD21-Ratingskala	39
Abb. 5 Verbesserung der Ergebnisse des MDI.....	40
Abb. 6 Anzahl der Patienten in Remission im Verhältnis zu denen, die die Remission nicht erreicht haben.	44
Tabelle 1. Übersicht über die bisher veröffentlichten Studien zur aTMS.	25
Tabelle 2. Sample Beschreibung.	37
Tabelle 3. Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Varianzanalysen für alle drei Gruppen.....	42
Tabelle 4. Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Varianzanalysen für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.	43
Tabelle 5. Vergleich der beiden Studiendesigns der Blumberger et al. 2021 Studie und dieser Arbeit.	50
Tabelle 6. Vergleich der ähnlichen Studien Cole et al. und Williams et al. mit unserer Studie.	55

10. Abkürzungsverzeichnis

ACC	anterioren cingulären Cortex
acciTBS/aiTBS	accelerated intermittend Theta-Burst-Stimulation
aTMS	accelerated (dt. beschleunigte) transkranielle Magnetstimulation
cTBS	continuous (dt. kontinuierliche) cTBS
df	engl. degrees of freedom, dt. Freiheitsgrade
DLPFC	dorso-lateraler präfrontaler Cortex
HAMD	engl. Hamilton depression scale, dt. Hamilton Depression Skala
HF-rTMS	dt. hochfrequente transkranielle Magnetstimulation
HRDS	engl. orig. Hamilton rating scale for depression
iTBS	intermittend Theta-Burst-Stimulation, Subtyp der TMS
LF-rTMS	dt. niederfrequente transkranielle Magnetstimulation
MDD	engl. major depressive disorder, dt. Depression
MDI	Major Depression Inventory
MT	engl. motor threshold, dt. Motorschwelle
nTBS	neuronavigierte Theta-Burst-Stimulation
p	P-Wert
Pat.	Patienten
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontalen Cortex
RMT	engl. resting motor threshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
rV	rV: relative Veränderung
t	T-Wert
TBS	Theta-Burst-Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TRD	engl. treatment-resistant depression, dt. behandlungsresistente Depression
σ	Standard-Abweichung/Streuung

11. Literaturverzeichnis

Die Erstellung des Literaturverzeichnisses und der Nachweise erfolgte mittels Citavi 6 Version 6.8.0.0.

1. Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007. 1 Online-Ressource.
2. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014;44(2):225–39. doi:10.1017/S0033291713000512 Cited in: PubMed; PMID 23507264.
3. Berlim MT, van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(4):543–51. doi:10.1038/npp.2012.237 Cited in: PubMed; PMID 23249815.
4. Schöpf J. Psychiatrie für die Praxis: Mit ICD-10-Diagnostik. 2nd ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2013. 401 p.
5. Dilling H, Freyberger HJ, editors. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien sowie Referenztabelle ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR: nach dem englischsprachigen Pocket Guide von J. E. Cooper. 9th ed. Bern: Hogrefe; 2019. 525 p.
6. World Health Organization. WHO | The global burden of disease: 2004 update [Internet]. 2021 [updated 2021 Jan 8; cited 2021 Jan 8]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
7. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of outcomes with citalopram for

- depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28–40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28 Cited in: PubMed; PMID 16390886.
8. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095–105. doi:10.1001/jama.289.23.3095 Cited in: PubMed; PMID 12813115.
 9. Weltgesundheitsorganisation. Depressionen in Europa [Internet]. 2020 [updated 2020 Dec 18; cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/pages/news/news/2012/10/depression-in-europe>
 10. Agyemang A. Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie. 6th ed. Berger M, Hecht H, editors. München: Elsevier; 2019. 911 p.
 11. Steinert C, Schauenburg H, Dinger U, Leichsenring F. Psychodynamische Kurzzeittherapie der Depression - ein evidenzbasiertes vereinheitlichtes Therapieprotokoll [Short-Term Psychodynamic Therapy in Depression - An Evidence-Based Unified Protocol]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2016;9–20. ger. doi:10.1055/s-0035-1559612 Cited in: PubMed; PMID 26581037.
 12. Amboss - Depression [Internet]. 2020 [updated 2020 Aug 24; cited 2021 Mar 30].
 13. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):85–96. doi:10.1016/0165-0327(93)90026-g Cited in: PubMed; PMID 8300981.
 14. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, Girolamo G de, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Mora MEM, Ono Y, Ormel J, Pennell B-E, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785–95. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.36 Cited in: PubMed; PMID 19581570.

15. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;16065. doi:10.1038/nrdp.2016.65 Cited in: PubMed; PMID 27629598.
16. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273–84. doi:10.24869/psyd.2018.273 Cited in: PubMed; PMID 30267518.
17. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9327–54. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526 Cited in: PubMed; PMID 23537487.
18. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KRR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Valvo WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):175–89. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.001 Cited in: PubMed; PMID 16084838.
19. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):289–303. doi:10.1080/10401230701653542 Cited in: PubMed; PMID 18058286.
20. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509–22. doi:10.1176/ajp.122.5.509 Cited in: PubMed; PMID 5319766.
21. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113(504):1237–64. doi:10.1192/bjp.113.504.1237 Cited in: PubMed; PMID 4169954.
22. Schüle C, Baghai TC, Rupprecht R. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression [New insights into the pathogenesis and pathophysiology of depression]. *Nervenarzt*. 2007;78 Suppl 3531-47; quiz 548-9. ger. doi:10.1007/s00115-007-2370-5 Cited in: PubMed; PMID 17960353.

23. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4(1):7–20. doi:10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy Cited in: PubMed; PMID 22033824.
24. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. Cited in: PubMed; PMID 14399272.
25. Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijsaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(11):1097–103. doi:10.1001/archpsyc.61.11.1097 Cited in: PubMed; PMID 15520357.
26. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(10):809–16. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820100053010 Cited in: PubMed; PMID 1417434.
27. Hardeveld F, Spijker J, Graaf R de, Nolen WA, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;184–91. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x Cited in: PubMed; PMID 20003092.
28. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2(3):145–56. doi:10.1016/s1474-4422(03)00321-1 Cited in: PubMed; PMID 12849236.
29. Pascual-Leone A, editor. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* London: Arnold; 2002. 406 p.
30. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(5):324–40. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r179.x Cited in: PubMed; PMID 11942939.
31. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):67–74. doi:10.1097/WNP.0b013e318205135f Cited in: PubMed; PMID 21221011.

32. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;2008–39. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016 Cited in: PubMed; PMID 19833552.
33. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;391(10131):1683–92. doi:10.1016/S0140-6736(18)30295-2
34. Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul.* 2009;2(4):246–7. doi:10.1016/j.brs.2009.03.003 Cited in: PubMed; PMID 20160904.
35. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, Epstein CM. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2010;27(10):960–3. doi:10.1002/da.20731 Cited in: PubMed; PMID 20734360.
36. Baeken C, Raedt R de. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):139–45. doi:10.31887/DCNS.2011.13.1/cbaeken Cited in: PubMed; PMID 21485753.
37. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, McClelland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry.* 2002;52(6):478–502. doi:10.1016/S0006-3223(02)01458-0
38. Li C-T, Chen M-H, Juan C-H, Huang H-H, Chen L-F, Hsieh J-C, Tu P-C, Bai Y-M, Tsai S-J, Lee Y-C, Su T-P. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain.* 2014;137(Pt 7):2088–98. doi:10.1093/brain/awu109 Cited in: PubMed; PMID 24817188.
39. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* 2008;213(1-2):93–118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x Cited in: PubMed; PMID 18704495.

40. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):675–82. doi:10.1176/ajp.156.5.675
Cited in: PubMed; PMID 10327898.
41. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety*. 2015;32(3):182–92.
doi:10.1002/da.22335 Cited in: PubMed; PMID 25450537.
42. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12(6):527–44.
doi:10.1016/s0924-977x(02)00102-5 Cited in: PubMed; PMID 12468016.
43. Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, Altamura AC. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:167–77. doi:10.2174/1745017901107010167
Cited in: PubMed; PMID 22135698.
44. Schutter DJLG. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2010;40(11):1789–95. doi:10.1017/S003329171000005X Cited in: PubMed; PMID 20102670.
45. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(1):65–75.
doi:10.1017/S0033291708003462 Cited in: PubMed; PMID 18447962.
46. Baeken C, Brem A-K, Arns M, Brunoni AR, Filipčić I, Ganho-Ávila A, Langguth B, Padberg F, Poulet E, Rachid F, Sack AT, Vanderhasselt M-A, Bennabi D. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):409–15. doi:10.1097/YCO.0000000000000533 Cited in: PubMed; PMID 31145145.
47. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201–6.
doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033 Cited in: PubMed; PMID 15664172.

48. Keck ME. Chapter 10 rTMS as treatment strategy in psychiatric disorders – neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:100–16. doi:10.1016/s1567-424x(09)70213-2 Cited in: PubMed; PMID 14677386.
49. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002;7(3):254–75. doi:10.1038/sj.mp.4001032 Cited in: PubMed; PMID 11920153.
50. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;115(433):90–103. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x Cited in: PubMed; PMID 17280575.
51. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *J. Neurosci.* 2001;21(15):RC157-RC157. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001
52. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry.* 2003;8(8):721-37, 715. doi:10.1038/sj.mp.4001362 Cited in: PubMed; PMID 12888801.
53. Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM, Johansen-Berg H, Jezzard P, Rothwell JC, Bestmann S. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol.* 2009;28:72–7. doi:10.1152/jn.91060.2008 Cited in: PubMed; PMID 19339458.
54. Dubin MJ, Mao X, Banerjee S, Goodman Z, Lapidus KA, Kang G, Liston C, Shungu DC. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(3):E37-45. doi:10.1503/jpn.150223 Cited in: PubMed; PMID 26900793.
55. Huang Y-Z, Lu M-K, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, Suppa A, Paulus W, Rothwell J. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(11):2318–29. doi:10.1016/j.clinph.2017.09.007 Cited in: PubMed; PMID 29040922.

56. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, Manganotti P. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2007;150(2):181–6. doi:10.1016/j.psychres.2006.04.010 Cited in: PubMed; PMID 17303249.
57. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, Nahas Z, McDonald WM, Wajdik CD, Holtzheimer PE, George MS, Sackeim HA, Lisanby SH. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2012;29(10):883–90. doi:10.1002/da.21967 Cited in: PubMed; PMID 22689290.
58. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science.* 2006;313(5790):1093–7. doi:10.1126/science.1128134 Cited in: PubMed; PMID 16931756.
59. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol.* 2007;1028–32. doi:10.1016/j.clinph.2007.01.021 Cited in: PubMed; PMID 17368094.
60. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch.* 5th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012. ger.
61. Bock J. *Neuronale Plastizität.* Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Center for Neuroscience; 2014.
62. Duprat R, Desmyter S, Rudi DR, van Heeringen K, van den Abbeele D, Tandt H, Bakic J, Pourtois G, Dedoncker J, Vervaeke M, van Aartsen S, Lemmens GMD, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord.* 2016;2006–14. doi:10.1016/j.jad.2016.04.015 Cited in: PubMed; PMID 27107779.
63. Classen J, Wolters A, Stefan K, Wycislo M, Sandbrink F, Schmidt A, Kunesch E. Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol [Internet].* 2004;57563–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16106657/> Cited in: PubMed; PMID 16106657.
64. Di Lazzaro V, Dileone M, Profice P, Pilato F, Oliviero A, Mazzone P, Di Iorio R, Capone F, Ranieri F, Florio L, Tonali PA. LTD-like plasticity induced by paired

- associative stimulation: direct evidence in humans. *Exp Brain Res*. 2009;194(4):661–4. doi:10.1007/s00221-009-1774-9 Cited in: PubMed; PMID 19319509.
65. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res*. 2010;204(2):181–7. doi:10.1007/s00221-010-2293-4 Cited in: PubMed; PMID 20567808.
 66. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, Pool E-M, Rehme AK, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J. Neurosci*. 2014;34(20):6849–59. doi:10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014 Cited in: PubMed; PMID 24828639.
 67. Caeyenberghs K, Duprat R, Leemans A, Hosseini H, Wilson PH, Klooster D, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation in major depression induces decreases in modularity: A connectome analysis. *Netw Neurosci*. 2019;3(1):157–72. doi:10.1162/netn_a_00060 Cited in: PubMed; PMID 30793079.
 68. Zhang J, Wang J, Wu Q, Kuang W, Huang X, He Y, Gong Q. Disrupted brain connectivity networks in drug-naïve, first-episode major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):334–42. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.018 Cited in: PubMed; PMID 21791259.
 69. Leggett LE, Soril LJJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6):0. doi:10.4088/PCC.15r01807 Cited in: PubMed; PMID 27057417.
 70. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE, Schwartz T, Sackeim HA. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507–16. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.46 Cited in: PubMed; PMID 20439832.

71. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, Levkovitz Y, Zangen A, Butters MA, Mulsant BH, Blumberger DM. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(11):2231–8. doi:10.1038/s41386-018-0121-x Cited in: PubMed; PMID 29946106.
72. Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*. 2004;19(1):24–30. doi:10.1002/da.10147 Cited in: PubMed; PMID 14978782.
73. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017;23(1):28–38. doi:10.1038/nm.4246 Cited in: PubMed; PMID 27918562.
74. Dinga R, Schmaal L, Penninx BWJH, van Tol MJ, Veltman DJ, van Velzen L, Mennes M, van der Wee NJA, Marquand AF. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101796. doi:10.1016/j.nicl.2019.101796 Cited in: PubMed; PMID 30935858.
75. Duprat R, Wu G-R, Raedt R de, Baeken C. Accelerated iTBS treatment in depressed patients differentially modulates reward system activity based on anhedonia. *World J Biol Psychiatry*. 2017;19(7):497–508. doi:10.1080/15622975.2017.1355472 Cited in: PubMed; PMID 28789578.
76. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, Santermans L, Raedt R de. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord*. 2013;151(2):625–31. doi:10.1016/j.jad.2013.07.008 Cited in: PubMed; PMID 23896317.
77. Wu G-R, Wang X, Baeken C. Baseline functional connectivity may predict placebo responses to accelerated rTMS treatment in major depression. *Hum*

- Brain Mapp. 2020;41(3):632–9. doi:10.1002/hbm.24828 Cited in: PubMed; PMID 31633261.
78. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacol.* 2011;36(1):183–206. doi:10.1038/npp.2010.166 Cited in: PubMed; PMID 20861828.
 79. Duprat R, Desmyter S, Rudi DR, van Heeringen K, van den Abbeele D, Tandt H, Bakic J, Pourtois G, Dedoncker J, Vervaeke M, van Autreve S, Lemmens GMD, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord.* 2015/2016;2006–14. doi:10.1016/j.jad.2016.04.015 Cited in: PubMed; PMID 27107779.
 80. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med.* 2007;37(3):341–9. doi:10.1017/S0033291706009597 Cited in: PubMed; PMID 17176505.
 81. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, Schmidt M, Spiegel C, Dealmeida N, Beaver KL, Borckardt JJ, Sun X, Jain S, Stein MB. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul.* 2014;7(3):421–31. doi:10.1016/j.brs.2014.03.006 Cited in: PubMed; PMID 24731434.
 82. McGirr A, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MPA, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord.* 2015;173:216–20. doi:10.1016/j.jad.2014.10.068 Cited in: PubMed; PMID 25462419.
 83. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, van Autreve S, Audenaert K, van Heeringen K. Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation for Suicide Risk in Therapy-Resistant Depressed Patients: A Randomized, Sham-Controlled Trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:480. doi:10.3389/fnhum.2016.00480 Cited in: PubMed; PMID 27729854.
 84. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of

- depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(7):1565–72.
doi:10.1038/s41386-018-0009-9 Cited in: PubMed; PMID 29467437.
85. Dardenne A, Baeken C, Crunelle CL, Bervoets C, Matthys F, Herremans SC. Accelerated HF-rTMS in the elderly depressed: A feasibility study. *Brain Stimul*. 2018;11(1):247–8. doi:10.1016/j.brs.2017.10.018 Cited in: PubMed; PMID 29103947.
 86. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, Pannu J, Stimpson KH, Duvio D, Cherian K, Hawkins J, Scherrer KH, Vyssoki B, DeSouza D, Raj KS, Keller J, Schatzberg AF. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*. 2018;141(3):e18. doi:10.1093/brain/awx379 Cited in: PubMed; PMID 29415152.
 87. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, Espil FM, Pannu J, Xiao X, Duvio D, Solvason HB, Hawkins J, Guerra A, Jo B, Raj KS, Debattista C, Keller J, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression (SAINT-TRD); 2019. 36 p.
 88. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, Čelić-Ružić M, Zečević Penić S, Orgulan I, Požgaj V, Bajić Ž. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(1):49–59. doi:10.1007/s00406-020-01141-y Cited in: PubMed; PMID 32449010.
 89. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, Knyahnytska Y, Butterfield M, Noda Y, Yariv S, Isserles M, Voineskos D, Ainsworth NJ, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul*. 2021;14(6):1447–55. doi:10.1016/j.brs.2021.09.003 Cited in: PubMed; PMID 34560319.
 90. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, Veerapal C, Khan N, Cherian K, Felber E, Brown R, Choi E, King S, Pankow H, Bishop JH, Azeez A, Coetzee J, Rapier R, Odenwald N, Carreon D, Hawkins J, Chang M, Keller J, Raj K, Debattista C, Jo B, Espil FM, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind

- Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):132–41. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20101429 Cited in: PubMed; PMID 34711062.
91. Li C-T, Cheng C-M, Lin H-C, Yeh SH-H, Jeng J-S, Wu H-T, Bai Y-M, Tsai S-J, Su T-P, Fitzgerald PB. The longer, the better ? Longer left-sided prolonged intermittent theta burst stimulation in patients with major depressive disorder: A randomized sham-controlled study. *Asian J Psychiatr*. 2023;87:103686. doi:10.1016/j.ajp.2023.103686 Cited in: PubMed; PMID 37406605.
 92. Hebel T, Göllnitz A, Schoisswohl S, Weber FC, Abdelnaim M, Wetter TC, Rupprecht R, Langguth B, Schecklmann M. A direct comparison of neuronavigated and non-neuronavigated intermittent theta burst stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul*. 2021;14(2):335–43. doi:10.1016/j.brs.2021.01.013 Cited in: PubMed; PMID 33493624.
 93. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5.
 94. Rohan KJ, Rough JN, Evans M, Ho S-Y, Meyerhoff J, Roberts LM, Vacek PM. A Protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item Scoring Rules, Rater Training, and Outcome Accuracy with Data on its Application in a Clinical Trial. *J Affect Disord*. 2016;200:111–8. doi:10.1016/j.jad.2016.01.051 Cited in: PubMed; PMID 27130960.
 95. Hanlon CA, McCalley DM. Sex/Gender as a Factor That Influences Transcranial Magnetic Stimulation Treatment Outcome: Three Potential Biological Explanations. *Front Psychiatry*. 2022;13:869070. doi:10.3389/fpsy.2022.869070 Cited in: PubMed; PMID 35573331.
 96. Sackeim HA, Aaronson ST, Carpenter LL, Hutton TM, Mina M, Pages K, Verdoliva S, West WS. Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation. *J Affect Disord*. 2020;277:65–74. doi:10.1016/j.jad.2020.08.005 Cited in: PubMed; PMID 32799106.
 97. Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, Yamanaka K, Anderson B, Chae J-H, Bohning DE, Mintzer J, George MS. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed

- patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):249–56. doi:10.1002/da.20015 Cited in: PubMed; PMID 15274174.
98. Cappon D, Boer T den, Jordan C, Yu W, Metzger E, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression. *Ageing Res Rev*. 2022;74101531. doi:10.1016/j.arr.2021.101531 Cited in: PubMed; PMID 34839043.
 99. Hebel T, Abdelnaim MA, Deppe M, Kreuzer PM, Mohonko A, Poepl TB, Rupprecht R, Langguth B, Schecklmann M. Antidepressant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation is not impaired by intake of lithium or antiepileptic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(7):1245–53. doi:10.1007/s00406-021-01287-3 Cited in: PubMed; PMID 34218305.
 100. Hunter AM, Minzenberg MJ, Cook IA, Krantz DE, Levitt JG, Rotstein NM, Chawla SA, Leuchter AF. Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. *Brain Behav*. 2019;9(5):e01275. doi:10.1002/brb3.1275 Cited in: PubMed; PMID 30941915.
 101. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ, Hoy KE. Benzodiazepine use and response to repetitive transcranial magnetic stimulation in Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2020;13(3):694–5. doi:10.1016/j.brs.2020.02.022 Cited in: PubMed; PMID 32289699.
 102. Schulze L, Remington G, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J. Effect of antipsychotic pharmacotherapy on clinical outcomes of intermittent theta-burst stimulation for refractory depression. *J Psychopharmacol*. 2017;31(3):312–9. doi:10.1177/0269881116675516 Cited in: PubMed; PMID 27852961.
 103. Hebel T, Abdelnaim M, Deppe M, Langguth B, Schecklmann M. Attenuation of antidepressive effects of transcranial magnetic stimulation in patients whose medication includes drugs for psychosis. *J Psychopharmacol*. 2020;34(10):1119–24. doi:10.1177/0269881120922965 Cited in: PubMed; PMID 32522071.
 104. Pichot P. Reliabilität und Validität der Subtypisierung und Schweregradmessung Depressiver Syndrome. Berlin, Heidelberg: Springer

Berlin / Heidelberg; 1993. 205 p. (Monographien Aus Dem Gesamtgebiete der Psychiatrie Ser; vol. v.72). ger.