

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für
Nervenheilkunde der Universität Rostock

Direktorin: Prof. Dr. med. S. Herpertz

**„Veränderungen im quantitativen EEG unter repetitiver transkranieller
Magnetstimulation bei depressiven Patienten“**

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0055-8

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Anna-Lena Riehm

geb. am 05.05.1979 in Lahn-Gießen

aus Bochum

Rostock, November 2007

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Herpertz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Fallgatter
3. Gutachter: Prof. Dr. J. Richter

Tag der Verteidigung: 11.06.2008

1	EINLEITUNG	1
1.1	ÜBERBLICK	1
1.2	DEPRESSION	2
1.2.1	<i>Klassifikation der Depression als psychische Erkrankung</i>	2
1.2.2	<i>Neurobiologische Aspekte der Depression</i>	4
1.2.3	<i>Depression und Hypofrontalität</i>	5
1.3	DIE REPETITIVE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	6
1.3.1	<i>Technisches Prinzip</i>	7
1.3.2	<i>Klinische Effekte</i>	8
1.3.3	<i>Physiologische Aspekte der rTMS</i>	12
1.3.4	<i>Unerwünschte Wirkungen unter der Behandlung mit rTMS</i>	15
1.4	DAS QUANTITATIVE ELEKTROENZEPHALOGRAMM	16
1.4.1	<i>Allgemeines</i>	16
1.4.2	<i>Das qEEG als Instrument in Diagnostik und Therapie psychiatrischer Erkrankungen</i>	18
1.4.3	<i>QEEG und Depression</i>	20
1.4.4	<i>Befunde im EEG nach rTMS</i>	21
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	STUDIENAUFBAU	24
2.2	PATIENTEN	24
2.3	TESTVERFAHREN	25
2.4	DIE REPETITIVE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (rTMS)	26
2.5	DAS QUANTITATIVE EEG (QEEG)	27
2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
3	ERGEBNISSE	32
3.1	ALLGEMEINES	32
3.2	KLINISCHE EFFEKTE	32
3.3	QEEG BEFUNDE	35
3.3.1	<i>Alphapower</i>	35
3.3.2	<i>Betapower</i>	37
3.3.3	<i>Thetapower</i>	39
3.3.4	<i>Deltapower</i>	40
3.3.5	<i>Korrelationsanalysen</i>	42
4	DISKUSSION	45
4.1	KLINISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERLAUF DER rTMS-BEHANDLUNG	46
4.2	QEEG-VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER rTMS-BEHANDLUNG	46
4.3	VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT VORARBEITEN AUS DER LITERATUR	49
4.4	TMS-UNABHÄNGIGE EINFLUSSFAKTOREN	60
4.5	PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES EEGS	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	ANHANG	83

Verzeichnis der Abkürzungen

BD	Bipolare Depression
BD I	Bipolare Depression I
BD II	Bipolare Depression II
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BDI	Becks Depression Inventory
CCK	Cholezystokinin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
D	Depression
Diff	Differenz
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
FFT	Fast Fourier Transformation
fMRT	funktionelles Magnetresonanztomogramm
GMFA	Global Mean Field Amplitude
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HPA	Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse
HPT	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
Hz	Hertz
Int.	Intensität
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
li.	Links
LDLPFC	Linker Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
M	Männlich
M.	Musculus

MARS	Motor and Agitation Rating Scale
MC	Motorkortex
MD	Major Depression
MEP	Motorisch Evoziertes Potential
Min	Minute
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomogramm
MS	Motorische Schwelle
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PFC	Präfrontaler Kortex
PET	Positron emission tomography
PLX	Placebo
qEEG	Quantitatives Elektroenzephalogramm
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
re.	Rechts
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
Sek.	Sekunde
SPECT	Single Photon Emission Tomography
Stim.	Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
Tr.	Trend
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
V	Volt
Vgl	Vergleich
W	Weiblich
18-F-FDG	18-(F)-Fluordeoxyglucose

1 Einleitung

1.1 Überblick

Depressionen gehören mit Punktprävalenzraten von 2-7% (WHO) zu den häufigsten Erkrankungen. Die Depression ist zwar grundlegend medikamentös, psychotherapeutisch und somatisch behandelbar, jedoch bedingen diese Behandlungen häufig lange Klinikaufenthalte. Zudem liegen bei 10-30% der Erkrankten therapieresistente Verläufe vor [137]. Innovative Therapieverfahren wie z.B. die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) werden daher untersucht und weiterentwickelt.

Die rTMS wird seit einigen Jahren als wirksame Methode bei der Behandlung depressiver Symptome diskutiert. Mit dieser Methode gelingt die nichtinvasive und gezielte Stimulation einzelner, umschriebener Kortexareale. Auf diese Weise kann der Status zwischen kortikal erregenden und hemmenden Einflüssen moduliert werden und somit letztlich eine Änderung der kortikalen Exzitabilität (Erregbarkeit) erreicht werden. Dabei können sowohl lokale, intra- aber auch interhemisphärielle, durch transkallosale Verbindungen erzeugte, Effekte beobachtet werden [146, 187].

In zahlreichen Studien wurden unterschiedliche Stimulationsprotokolle auf ihre antidepressive Wirksamkeit geprüft. Dabei wurden lokalisations- [70, 174], frequenz- und intensitätsabhängige [90, 149] Effekte und die Behandlungsdauer untersucht. Auch klinische Symptome der Depression stellen offenbar wichtige Responsvariablen dar.

Das quantitative Elektroenzephalogramm (qEEG) ermöglicht als nicht invasive Methode die Messung regionaler kortikaler Exzitabilität. Es gibt Hinweise dafür, dass spezifische EEG-Veränderungen mit dem Schweregrad der Depression und klinischen Symptomen korrelieren [19, 122, 167, 188].

Um die Auswirkungen zweier verschiedener rTMS-Stimulationsverfahren im Vergleich zu einer Scheinbehandlung auf das qEEG zu ermitteln, wurde in vorliegender Arbeit ein Kollektiv von 30 Patienten untersucht. Es soll geprüft werden, ob die rTMS nachweisbare Änderungen im qEEG und somit der regionalen kortikalen Exzitabilität auslöst, in wiefern diese durch unterschiedliche Stimulationsbedingungen differieren

und ob es Hinweise für Korrelationen mit depressionstypischen klinischen Parametern gibt. Die Frage nach Qualität und Quantität der Veränderungen sowie nach möglicher individueller Anpassung und Optimierung der rTMS-Stimulationsparameter lassen das qEEG als gering belastende, wenig zeitaufwendige und effiziente Methode zum Diskussionsgegenstand werden.

1.2 Depression

1.2.1 Klassifikation der Depression als psychische Erkrankung

Eine depressive Episode (Major Depressive Episode) kann nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, „Fourth Edition“ (DSM-IV) [2] der American Psychiatric Association diagnostiziert werden, wenn fünf oder mehr der folgenden Symptome während eines zusammenhängenden zweiwöchigen Zeitraums vorgelegen haben und eine Veränderung zur vorher vorherrschenden Stimmungslage darstellen. Die Symptome müssen an fast allen Tagen sowie die meiste Zeit des Tages vorliegen und können durch die Angaben des Betroffenen, teils aber auch durch Beobachtungen Dritter, erhoben werden.

Mindestens eins der unten angeführten Symptome besteht dabei entweder in einer depressiven Stimmungslage oder im Verlust von Freude oder Interesse.

Niedergeschlagene Stimmung, die meiste Zeit des Tages, z.B. Angabe des Gefühls von Traurigkeit oder Leere

Deutlich herabgesetztes Interesse oder Vergnügen an allen oder beinahe allen Aktivitäten

Signifikanter ungewollter Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme von mehr als fünf Prozent des Körpergewichts innerhalb eines Monats, oder Zunahme bzw. Abnahme des Appetits

Schlafstörungen (Hypersomnia oder Insomnia)

Psychomotorische Agitation oder Retardierung (v.a. Fremdbeobachtung)

Erschöpfung oder Energieverlust

Gefühl der Wertlosigkeit oder übermäßige Schuldgefühle

Reduzierte Fähigkeit zur Konzentration oder Entscheidungsunfähigkeit

Wiederholte Todes- und Suizidgedanken

Das Hauptmerkmal der Major Depression nach DSM IV (296.xx) ist ein klinischer Verlauf mit einer (296.2x) oder mehreren depressiven Episoden (296.3x), die durch o.g. Merkmale charakterisiert sind, und ohne manische, gemischte oder hypomane Episoden in der Vorgeschichte einhergehen. Episoden einer substanzinduzierten affektiven Störung oder einer affektiven Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors werden nicht der Diagnose Major Depression zugeordnet. Ebenso dürfen diese Episoden nicht durch eine schizoaffektive Störung besser zu erklären sein und nicht eine Schizophrenie, eine schizophreniforme Störung, eine wahnhaftige Störung oder eine nicht näher bezeichnete psychotische Störung überlagern. Sie verursachen eine deutliche klinische Beeinträchtigung oder beeinträchtigen das Agieren in wichtigen Lebensbereichen, beispielsweise im sozialen oder beruflichen Umfeld.

Auf der fünften Stelle des Diagnoseschlüssels wird das derzeitige Zustandsbild der depressiven Episode kodiert, wobei der Schweregrad in leicht (296.x1), mittelgradig (296.x2), schwer ohne psychotische Merkmale (296.x3) und schwer mit psychotischen Merkmalen (296.x4) eingeteilt wird.

In Deutschland gebräuchlich ist das offizielle Klassifikationssystem der WHO, die Internationale Klassifikation Psychischer Störungen (ICD). Diagnosekriterien für psychische Erkrankungen werden hier im Kapitel V beschrieben [35], aktuell in der 10. Revision von 1991/92. Dabei unterscheidet die ICD 10 bei der Depressiven Störung ebenfalls zwischen einer Einzelnen Episode (F32.xx) oder einem rezidivierenden Verlauf (F32/33.3). Zusätzlich wird das Vorhandensein von somatischen Symptomen, die als „melancholisch“, „vital“ oder „endogenomorph“ bezeichnet werden, an letzter Stelle berücksichtigt. Hierzu gehören Symptome wie Interessenverlust und Freudlosigkeit, mangelnde Fähigkeit, angemessen emotional zu reagieren, frühmorgendliches Erwachen, Morgentief, Appetit-, Gewichts- und Libidoverlust sowie psychomotorische Hemmung und Agitiertheit. Letztere Symptome der Psychomotorik wiederum zeigen sich als Unfähigkeit stillzusitzen, ständiges Herumlaufen, Zupfen und

Ziehen an Haaren, Haut, Kleidern oder anderem, rezidivierenden Bein- oder Fußbewegungen (Agitation), wohingegen die Hemmung in Form verlangsamter Sprache, längerer Antwortlatenzen, leiser, monotoner Stimme, Redearmut bis zum Mutismus, verlangsamten Körperbewegungen, zusammengefallener Haltung, starrer Mimik und verminderter Augenmotilität imponiert.

Beiden Klassifikations-Systemen gemein ist die explizite Vergabe von diagnostischen Kriterien (Ein- und Ausschlusskriterien). Das DSM-System ist jedoch durch eine breitere empirische Absicherung gestützt und berücksichtigt bei der Klassifikation fünf anstelle der in der ICD verwendeten drei Achsen. Da hierdurch eine umfassendere Differenzierung vorgenommen werden kann scheint die Verwendung des DSM-IV in der klinischen und epidemiologisch orientierten Forschung der ICD überlegen.

1.2.2 Neurobiologische Aspekte der Depression

An der emotionalen Informationsverarbeitung des Menschen sind vor allem subkortikale, aber auch kortikale Strukturen beteiligt. Verschiedene Theorien postulieren regionale zerebrale Dysfunktionen in diesen kortikalen und subkortikalen Regionen bei affektiven Störungen [8, 158, 172]. Bei Patienten mit einer MD sind vermutlich spezifische Areale des Gehirns, u.a. verantwortlich für Aufmerksamkeit, Verhalten, Lernen und Motivation, in Funktion oder Struktur beeinträchtigt [39]. Strukturell und funktionell bildgebende Untersuchungen ergaben, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Hirnareale bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollgruppen oder gegenüber anderen psychisch Erkrankten (z.B. BD) Veränderungen im Stoffwechsel oder der Plastizität aufweist. Hierzu zählen u.a. die Basalganglien, Frontallappen [204], unterschiedliche Kortexregionen (orbital, posterior temporal), mesolimbisches und limbisches System (Hippocampus, Fornix, Corpus mamillare, Gyrus cinguli, Amygdala, Nuclei anterioventrales des Hypothalamus) [38, 138] und Kleinhirn [105]. Insgesamt weisen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse auf komplexe Interaktionen sowohl im Bereich der neuronalen Bahnen, als auch der Stoffwechselfvorgänge hin.

So wurden z.B. erhöhte metabolische Aktivitäten im Bereich der Amygdala bei Depressiven nachgewiesen [1, 37]. Da die Amygdala bei der Erkennung und Erzeugung emotionaler Reaktionen eine wichtige Rolle spielt [109] kann dieses Phänomen der unbewußten Aufmerksamkeitslenkung auf negative Aspekte unterliegen und den Schweregrad und die Persistenz der Depression bedingen [142]. Ein zweiter wichtiger Aspekt ist hierbei die Störung der exekutiven Kontrollfunktion, die mit Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) assoziiert sind [147]. Auf die Untersuchungsbefunde soll wegen der Bedeutung dieses Areals für vorliegende Arbeit gezielt eingegangen werden.

1.2.3 Depression und Hypofrontalität

Bei depressiven Patienten wurde mit Hilfe von Positronen Emissionstomographie (PET), Single Photon Emission Computertomographie (SPECT) und funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT-) Untersuchungen eine verminderte Aktivität, gemessen am zerebralen Blutfluss (rCBF) und am Glukoseverbrauch, bzw. eine verminderte Variabilität des Glukosestoffwechsels im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) nachgewiesen [20, 36, 141, 181]. Beide Parameter (rCBF und Glukosemetabolismus) gelten im Allgemeinen als Maß der regionalen kortikalen Aktivität. Das Ausmaß und die topographischen Muster dieser Veränderungen im Metabolismus variieren jedoch interindividuell beträchtlich und scheinen auch psychopathologischen Parameter widerzuspiegeln. So gibt es z.B. Hinweise dafür, dass Patienten mit ausgeprägter psychomotorischer Retardierung in besonderer Weise von einer Minderdurchblutung des PFC betroffen sind [156, 197]. Die zerebrale Aktivitätsminderung bei depressiven Störungen war dabei häufig linksseitig lokalisiert [8], was unter anderem die Hypothese unterstützt, dass die linke Hemisphäre stärker in negative, die rechte Hemisphäre stärker in positive emotionale Prozesse involviert ist. Jedoch wird diese Theorie kontrovers diskutiert [163] und auch gegenteilige Aktivierungsmuster wurden beschrieben [200]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass bei Depressiven die Fähigkeit positive Informationen zu verarbeiten eingeschränkt

ist und dass weniger ein, zunächst vermutetes, verstärktes Antworten auf negative Stimuli vorzuliegen scheint [179].

In EEG-Studien wurde eine höhere Alphaspower über der linken als über der rechten Hemisphäre beschrieben [195]. Vorausgesetzt, dass bei kortikaler Aktivierung eine Alphasuppression erfolgt, ist diese Asymmetrie ein Hinweis für eine verminderte links frontale und/oder erhöhte rechtsfrontale Aktivierung bei depressiven Patienten [29, 177]. Diese Ergebnisse werden jedoch kontrovers diskutiert. Es gibt ebenfalls Studien, die gegensätzliche Befunde erhoben haben oder überhaupt keine Asymmetrien feststellen konnten [33, 74, 162, 171].

Weitere klinische Hinweise für frontale Dysfunktion ergeben sich, nach Walter et al. [199], aus der psychopathologischen Querschnittssymptomatik, Lebensalter (kompensatorischer „shift“ der Aktivität von frontalen zu parietookzipitalen Arealen), prä-morbider Leistungsfähigkeit, Dauer der Erkrankung, Medikation und kognitiver Testleistung.

1.3 Die repetitive transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist seit den 80er Jahren eine etablierte Methode zur Messung der Leitfähigkeit motorischer Bahnsysteme beim Menschen. Das Verfahren schuf die Möglichkeit, Funktionen des Gehirns lokalisiert, nicht invasiv und nahezu schmerzfrei zu untersuchen [4].

In den letzten Jahren rückte jedoch auch das therapeutische Potential der TMS immer mehr in den Mittelpunkt der Forschung. Hierzu findet die repetitive TMS (rTMS), eine Weiterentwicklung der TMS, bei der mehrere Magnetpulse in kurzen zeitlichen Abständen appliziert werden können, zunehmend Beachtung. Es wird davon ausgegangen, dass hochfrequente Stimulationsformen faszilitierende, niedrigfrequente inhibierende Eigenschaften auf kortikale Funktionen besitzen [98].

Zur Fragestellung nach Einflußcharakter und möglichkeiten des elektromagnetischen Feldes auf zentralnervöse Vorgänge wurden bereits zahlreiche Studien publiziert. Dabei wurden unterschiedlichste psychiatrische und neurologische Krankheitsbilder, wie z.B.

Zwangsstörungen [121], bipolare Störungen [133], Schizophrenie [166], Epilepsie [17, 125], Tinnitus [101], halluzinatorische und Negativsymptome bei Schizophrenie [17, 84] und viele weitere mit unterschiedlichem Erfolg mittels rTMS behandelt. Weitere Arbeitsgruppen beschäftigen sich vorrangig mit dem Einfluss der rTMS auf kognitive Funktionen [44, 102, 173] und die motorische Exzitabilität [22, 146]. Zur Erfassung und Dokumentation von Charakter und Ausmaß der induzierten Veränderungen wurden dabei wiederum verschiedenste Verfahren eingesetzt.

Da jedoch diskutiert wird, dass die rTMS als therapeutisches Verfahren unter anderem Ähnlichkeiten mit der, seit ungefähr 60 Jahren in der Behandlung etablierten, Elektrokrampftherapie (EKT) aufweist [64], haben die depressiven Symptome als Zielkriterium die größte Bedeutung.

1.3.1 Technisches Prinzip

Die Magnetstimulation beruht auf dem, erstmals von Faraday beschriebenen, Prinzip der elektromagnetischen Induktion. In einer von Strom durchflossenen Spule wird durch diesen ein starkes, transientes Magnetfeld erzeugt, welches wiederum ein elektrisches Feld induziert. Die Stimulationsspule wird tangential über dem Schädel platziert. Beim Auslösen eines Magnetpulses durchdringt das Magnetfeld nahezu verlustfrei Skalp und Schädelkalotte. Durch das elektrische Feld wird an Zellmembranen im kortikalen Gewebe eine Potentialdifferenz hervorgerufen, die zu einer Hyper bzw. Depolarisierung der Neurone führt.

Die Stärke des Magnetfeldes verringert sich exponentiell mit zunehmendem Abstand von der Spule, was die physiologische Eindringtiefe auf etwa 1,5 bis 2,0 cm begrenzt. Wesentliche Parameter, die auf Art und Intensität des Effektes einwirken sind die magnetische Feldstärke, die Entfernung der Spule vom Kopf, Durchmesser und Geometrie der Spule sowie die Geschwindigkeit des Feldauf- und abbaus.

Abhängig vom Gerätehersteller können in kommerziell erhältlichen Geräten magnetische Feldstärken von etwa 1,9 Tesla erzeugt werden, dabei sind die maximal erreichten Gradienten bei 35.000 T/s anzusiedeln. Mittlerweile ist es möglich, repetitiv,

d. h. durch Applikation von Stimuli in Serien, mit Frequenzen von bis zu 100 Hertz (Hz) zu reizen. Die Weiterentwicklung der anfangs verwendeten Rundspulen zu sog. Schmetterlingsspulen, deren Windungen in Form einer liegenden Acht verlaufen, ermöglicht eine wesentlich fokalere Stimulation mit direkt erregbaren Arealen von weniger als 2 cm².

1.3.2 Klinische Effekte

Die Eigenschaft der rTMS, die kortikale Exzitabilität zu beeinflussen, führte dazu, diese Methode therapeutisch in klinischen Studien bei Erkrankungen mit pathologischer Veränderung regionaler kortikaler Erregbarkeit anzuwenden.

Die umfangreichsten Beschreibungen liegen zur antidepressiven Wirkung vor. Dabei schwanken die Ergebnisse zwischen ausbleibenden und moderaten bis guten therapeutischen Effekten unter der Stimulationsbehandlung (s.Tab.1). Die Mehrzahl der zumeist kleineren, kontrollierten Studien ergab einen der Placebobehandlung überlegenen antidepressiven Effekt der präfrontalen Verumstimulation. Bei den meisten Studien handelte es sich um eine „add-on“-Behandlung, bei der eine konstant gehaltene Pharmakotherapie zugelassen war. Die bisherigen Studien differieren jedoch hinsichtlich der unterschiedlichen Stimulationsparameter: Lokalisation, Frequenz (f), Reizintensität, Stimulus-Train-Dauer und Inter-Stimulus-Intervall (ISI) sowie Gesamtzahl der Stimuli pro Sitzung (s. Tab.1).

Erstmals von Höflich et al. [72] probatorisch bei 2 Patienten mit pharmakologisch resister Major Depression (MD) angewandt, erfolgten erste kontrollierte Studien durch George et al. [59] und Pascual-Leone et al. [151]. Dabei erfolgte die Stimulation in der Arbeitsgruppe um George et al. [59] über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (LDLPFC). Pascual-Leone und Mitarbeiter [151] wandten die rTMS in einer placebokontrollierten, randomisierten Crossover-Studie bei Patienten mit einer MD an. Dabei wurde eine rTMS-Behandlung über dem rechten und linken PFC mit einer Placebostimulation verglichen [151].

Auch intensitätsabhängige klinische Effekte wurden untersucht [149], wobei eine höhere Stimulationsintensität einen stärkeren Rückgang depressiver Symptome zur Folge hatte. Bei Stimulationsintensitäten größer als die der motorischen Schwelle erhöht die hochfrequente rTMS die kortikale Exzitabilität [10, 154, 155] wohingegen die niederfrequente rTMS eine Verminderung derselben hervorruft [21, 119, 127, 193], was in der Mehrzahl der Studien nachgewiesen werden konnte. Lediglich Li et al. [112] zeigten auch nach niederfrequenter Stimulation eine unmittelbare ipsilaterale Kortexaktivierung sowie eine Aktivitätszunahme im angebundenen limbischen System. Die Vergleichbarkeit der Studien wird durch die unterschiedlichen Stimulationsparameter, die angewandten Depressions-Rating-Skalen, Behandlungsdauer, Kombination unterschiedlicher Stimulationstechniken (z.B. nieder- und hochfrequente Stimulation, vorausgehende Stimulation [82]), Studiendesign (Crossover -, Parallel - oder offene Studien) und Selektion der Patienten erschwert. Darüber hinaus scheint eine Vielzahl von Parametern Einfluss auf die induzierten Effekte zu haben. Als einflussnehmende Faktoren konnten bisher Alter, Dauer der depressiven Episode [73] und psychomotorische Beeinträchtigung ermittelt werden [16]. Eine Übersicht über die in den wichtigsten Studien angewendete Methodik sowie die beobachteten Effekte gibt Tabelle 1.

Tab. 1 Übersicht der Studien zu rTMS-Behandlung bei Depression

Studie	Teilnehmer	Methode	Ergebnis
Avery et al [3] 1999	6 Patienten (Pat.) (5 MD und 1 bipolare Depression (BD))	Parallelstudie LDLPFC 80% Intensität 10 Hz über 10 Tage 20 Trains von 5 Sekunden (Sek.) Dauer ISI: 55 Sek. Placebo 45° abgewinkelt	Überlegener Effekt der Verumstimulation
Bermann et al [11] 2000	20 Pat. (MD, Versagen antidepressiver Medikation)	Parallelstudie LDLPFC 80% Intensität 20 Hz an 10 Tagen 20 Trains von 2 Sek. Dauer ISI: 28 Sek. Placebo 30 45° abgewinkelt	Statistisch signifikante aber klinisch lediglich geringgradige Reduktion depressiver Symptome nach der Verumstimulation

Bortolomasi et al [13] 2007	19 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC 90% Intensität 20 Hz über 5 Tage Trains von 2 Sek. 800 Stimuli/d	Überlegener Effekt der Verumstimulation
Boutros et al [15] 2002	22 Pat. (MD Kein Therapieerfolg nach 2 Antidepressiva)	Parallelstudie LDLPFC 80% Intensität 20 Hz über 10 Tage 20 Trains von 2 Sek. Dauer Placebo: 90° abgewinkelt	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Verum stimulation
Eschweiler et al [43] 2000	12 Pat. (MD)	Crossoverstudie LDLPFC 90% Intensität f 10 Hz über 10 Tage 20 Trains ;10 Sek über 20 min/d Placebo 45° abgewinkelt	Statistisch signifikante Reduktion im HAM D in der Verumgruppe. Kein Effekt in der Placebogruppe
Fregni et al [49] 2004	42 Pat. (Parkinson und begleitende D)	Parallelgebunden Gruppe 1 15 Hz rTMS über 10 Tage + Placebomedikation; Gruppe 2 Placebo rTMS und Fluoxetin	RTMS war antidepressiv ebenso wirksam wie Fluoxetin, die Wirkung trat rascher ein, die Nebenwirkungen waren geringer
Garcia Toro et al [52] 2001	40 Pat. (MD Kein Therapieerfolg nach 2 Antidepressiva)	Parallelstudie LDLPFC 90% Intensität f 20 Hz ;10 Tage 30 Trains von 2 Sek. Dauer ISI: 20 40 Sek Placebo 90° abgewinkelt	Signifikante Abnahme des HAM D Scores nach Verumstimulation
Garcia Toro et al [53] 2001	28 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC 90% Intensität Placebo 90° abgewinkelt	Verumstimulation erhöhte nicht die Effizienz von herkömmlicher antidepressiver Medikation
George et al [58] 1999	12 Pat. (11 MD und 1 BD)	Crossover LDLPFC 80% Intensität f 10 Hz ; 10 Tagen 20 Trains von 2 Sek. über 20 min Placebospule um 45° abgewinkelt	Statistisch signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik innerhalb der Verum gegenüber der Placebogruppe
George et al [55] 2000	30 Pat. (21 MD; 9 BD)	Parallelstudie LDLPFC 100% Intensität f 20 Hz ; 20 min ; 10 Tage 400 Trains mit 2 Sek. ISI: 28 Sek. Intervall Placebospule um 45° abgewinkelt	Statistisch signifikante Verbesserung gemessen an BDI und HDRS in der Verumgruppe
Herwig et al [70] 2003	25 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC mit Neuronavigation 110% Intensität F 15 Hz; 10 Tage 30 Trains mit 2 Sek. ISI: 4 Sek. Placebo: parieto occipital, 90%	Moderater antidepressiver Effekt

Höppner et al [75] 2003	30 Pat. (MD)	Parallel studie LDLPFC/ 90% Intensität/Dauer 2 Sek./ISI: 60 Sek. RDLPFC/110%/60 Sek./ISI: 3 min F 20 Hz ; 10 Tage Dauer: 2 Sek. ISI: 60 Sek. Placebo: wie LDLPFC, 60% RMT, 90° abgewinkelt	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen
Kimbrell et al [98] 1999	13 Pat. (9 MD,1 BD II, 3 BD I)	Crossover LDLPFC 80% Intensität f 20 Hz , 10 Tage Dauer: 20 2 Sek. Trains ISI: 1 min Placebo 45°abgewinkelt	Ausbleibender Effekt bei 20 Hz TMS
Klein et al [99] 1999	70 Pat. (MD)	Parallelstudie RDLPFC F 1 Hz ; 10 Tage Placebo 90° abgewinkelt	Signifikante Reduktion der Depressivität unter Verumstimulation
Koerselman et al [104] 2004	55 Pat. (MD)	LDLPFC F 20 Hz o. Placebo Dauer: 10 Tage 80%Intensität	Während der 2 wöchigen Behandlung lediglich klinisch irrelevante Besserung, jedoch im 12 wöchigen Follow up signifikante Besserung der rTMS Gruppe gegenüber Placebo
Loo et al [117] 1999	18 Pat. (15 MD , 3 BD)	Parallelstudie LDLPFC 110% Intensität F 10 Hz Dauer: 30 Trains mit 5 Sek; 10 Tage ISI: 30 Sek Placebo 45° abgewinkelt	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Verum stimulation
Loo et al [116] 2003	19 Pat. (Medikationsresistente MD)	Parallelstudie Bilateral PFC 90 % Intensität F 15 Hz Dauer: 24 Trains ; 5 Sek Dauer 3 Wochen ISI: 25 Sek. Placebo: inaktive Spule	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Verumstimulation
Minussi et al [124] 2005	71 Pat. (MD)	LDLPFC F 1Hz ,17 Hz oder Placebo Dauer:5 Tage	Klinische Besserung, jedoch ohne Überlegenheit der Verumstimulation über Placebo
Padberg et al [150] 1999	18 Pat. (MD, Resistenz nach 2 unterschiedlichen Antidepressivaregimes)	Parallelstudie LDLPFC 90% Intensität F 10 Hz o. 0,3 Hz Dauer: 5 Trains, 5 Sek., 5 Tage ISI: 30 Sek. Placebo 90°abgewinkelt	Kein klinisch relevanter Effekt durch rTMS
Padberg et al [149] 2002	31 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC 100% und 90 % Intensität F 10 Hz Dauer: 10 Tage,15 Trains 10 Sek. ISI: 30 Sek.	Signifikante Reduktion der Depressivität unter Verumstimulation
Pascual Leone et al [153] 1996	17 Pat. (MD mit psychotischen Symptomen)	Crossoverstudie LDLPFC 90% Intensität Dauer: 20 Trains, 10 Sek. ISI: 60 Sek. Placebo 45° abgewinkelt	Signifikante Reduktion der Depressivität

Rumi et al [165] 2005	46 Pat. (MD, rTMS als Add on zu Amitryptilin)	F 5 Hz oder Placebo Dauer: 20 Tage über 4 Wochen 120% Intensität LDLPFC	rTMS als Add on Therapie zu Amitryptilin: rTMS führte zu einer signifikant schnelleren Verbesserung der depressiven Symptomatik gegenüber der Placebo Behandlung (HAM D/17)
Stern et al [185] 2007	45 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC und RDLPFC Über beiden 1Hz und 10 Hz Stimulation	Signifikante Reduktion der Depressivität bei linksseitiger hochfrequenter Stimulation und rechtsseitiger niederfrequenter Stimulation
Szuba et al [189] 2001	16 Pat. (MD)	Parallelstudie LDLPFC 100% Intensität F 10 Hz Dauer: 2 Wochen 20 Trains, 5 Sek. , 10 min Placebo 90° abgewinkelt	Signifikante Reduktion ader Depressivität unter Verumstimulation

1.3.3 Physiologische Aspekte der rTMS

Zur Erforschung der Wirkungsweise der rTMS auf neuronale Vorgänge existiert eine Vielzahl an Studien mit unterschiedlichsten Verfahren wie z.B. funktionell bildgebenden und labortechnischen. Dennoch ist der genaue Wirkmechanismus bisher nicht bekannt. Im Folgenden sollen einige hierzu existierende Hypothesen vorgestellt werden.

rTMS und Neurotransmitter

Die rTMS ist in der Lage, zentrale Neurotransmittersysteme signifikant und den unmittelbaren Effekt überdauernd zu beeinflussen. Dabei konzentrieren sich Untersuchungen v. a. auf die Neurotransmittersysteme, die bei der Depressionsentstehung ursächlich vermutet, bzw. durch antidepressive Medikation beeinflusst werden. Die Stimulation des PFC kann transsynaptisch zu einer Aktivierung dopaminerger Neurone führen. Besonders nach hochfrequenter rTMS war eine deutliche Beeinflussung des dopaminergen Systems nachzuweisen. Tierexperimentell nachgewiesene Konzentrationserhöhungen von Dopamin fanden sich vor allem im Bereich des Hippocampus, Striatum und im Nucleus accumbens septi [6, 7, 41, 93, 97]. Mittels PET-Untersuchung konnte bei Makakenaffen gezeigt werden, dass eine

Stimulation des motorischen Kortex eine Erhöhung der endogenen Dopaminfreisetzung induziert [143]. Die Synthese von messenger-Ribonukleinsäure (mRNA), die Dopamin- und Noradrenalintransportersysteme kodiert, zeigte sich nach 20-tägiger rTMS-Behandlung ebenfalls erhöht [78]. Nach Langzeitstimulation wurde darüber hinaus eine erhöhte Genexpression des Neuropeptids Cholezystokinin (CCK) nachgewiesen. CCK wird in Neuronenpopulationen des mesolimbischen und mesostriatalen Systems mit Dopamin koexprimiert und verstärkt sowohl die Dopaminfreisetzung als auch die Feuerrate dopaminerger Neurone [131].

Weitere Untersuchungen befassten sich mit dem serotonergen Transmittersystem, welches ebenfalls einen wesentlichen Angriffspunkt etablierter antidepressiver Medikation darstellt. Bei Ratten führte eine Stimulation des präfrontalen Kortex über implantierte Mikroelektroden zur Freisetzung von Serotonin in Hippocampus und Amygdala [86]. Dieser Effekt konnte jedoch in entsprechenden Untersuchungen nach rTMS nicht gezeigt werden [6, 7].

Bei der Pathogenese depressiver Erkrankungen sind Dysfunktionen sowohl der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (HPA) als auch der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT) beschrieben. Dabei scheint insbesondere eine erhöhte intrahypothalamische Genexpression von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin vorzuliegen [128, 129]. Effekte auf die HPA-Achse konnten in Form von Normalisierungen des Dexamethason-Suppressionstests (DST) depressiver Patienten nachgewiesen werden [160]. Ausserdem konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine repetitive Stimulation über frontalen Hirnregionen zu einer Abschwächung stressinduzierter HPA-Aktivität führt [96]. Nach rTMS des PFC konnten u.a. Auswirkungen auf die HPT-Achse, in Form eines Anstiegs von thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), einhergehend mit einer Stimmungsverbesserung, gezeigt werden [23]. Änderungen in der Plasmakonzentration neuroaktiver Steroide, die unter Psychopharmakotherapie nachgewiesen werden können, ließen sich durch rTMS des PFC nicht hervorrufen [148].

rTMS und funktionelle Bildgebung

Funktionell bildgebende Verfahren wie fMRT, PET und SPECT ermöglichen die Untersuchung von rTMS-Effekten auf die regionale Hirnaktivität, wie z.B. die Messung der regionalen Hirndurchblutung oder des Glukosemetabolismus. Hierbei traten nach rTMS sowohl Veränderungen im und um den Stimulationsort als auch in entfernteren kortikalen und subkortikalen Arealen auf.

PET-Studien, unter Verwendung von 18-F-Fluorodeoxyglucose (18-F-FDG) konnten eine, die TMS überdauernde, Erhöhung des Glukosemetabolismus im sensomotorischen Kortex nach Stimulation des linken primär motorischen Handareals nachweisen [180]. Weiterhin wurden in einer Studie mit 15-O-PET gegenteilige Effekte nieder- und hochfrequenter rTMS-Stimulation auf den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) beschrieben. So zeigte sich bei hochfrequenter rTMS nicht nur über dem LDLPFC ein signifikanter Anstieg des rCBF, sondern auch über transsynaptisch verbundenen Arealen wie dem anterioren Cingulum, der linken Amygdala sowie bilateral in der Insel, den Basalganglien, dem Hippocampus und dem Zerebellum. Im Gegensatz dazu zeigte sich nach niederfrequenter rTMS (1 Hz) bei den gleichen Patienten am selben Stimulationsort eine signifikante Verminderung des rCBF in umschriebenen Gebieten des rechten präfrontalen und des linken medialen temporalen Kortex, den Basalganglien linksseitig und der linken Amygdala [118]. Respondierende Patienten hatten präinterventionell einen signifikant geringeren rCBF im Bereich der linken Amygdala als Non-Responder. Bei ihnen führte die rTMS (20 Hz) zu einer Reduktion des orbitofrontalen rCBF und/oder des rCBF im Bereich des anterioren Cingulums [132].

Auch intensitätsabhängige Effekte wurden beschrieben. Mit fMRT gelang der Nachweis intensitätsabhängiger Aktivierungsänderungen bei gesunden Probanden. Eine TMS des motorischen Kortes mit 110% der motorischen Schwelle bewirkte einen stärkeren Effekt als eine Stimulation mit 80% [12].

Diese Ergebnisse legen nahe, funktionell bildgebende Verfahren zur Beurteilung prädiktiver Faktoren für die Response auf eine rTMS-Behandlung verstärkt einzusetzen [136].

1.3.4 Unerwünschte Wirkungen unter der Behandlung mit rTMS

Die häufigste dokumentierte unerwünschte Wirkung bei der therapeutischen Anwendung von rTMS sind passagere Kopfschmerzen, die durch die lokale Kontraktion der Muskulatur hervorgerufen werden. Diese sprechen in der Regel gut auf milde Analgetika (aus der Gruppe nichtsteroidaler Antirheumatika, sog. NSAR) an [202]. In Einzelfällen wurde ein transienter Tinnitus [152] beobachtet. Im Tierversuch konnten durch rTMS Angstsymptome induziert werden, die jedoch durch anxiolytische Medikation kontrollierbar waren [81]. Neuronale Gewebsschäden konnten im Tierversuch nach hohen Stimulusintensitäten und -frequenzen nicht gefunden werden [27], die histopathologische Untersuchung von menschlichem Hirngewebe, das im Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe nach rTMS-Applikation entnommen wurde, ergab ebenfalls keine Auffälligkeiten [60]. Auch negative Beeinträchtigungen im Bereich der Motorik und der Kognition konnten nicht beobachtet werden [173, 178]. Gegenteilig bestehen Anhaltspunkte für eine Steigerung von kognitiven und motorischen Fähigkeiten unter bestimmten Formen der rTMS-Behandlung [45, 66, 107, 115, 173]. Im Einzelfall wurden rTMS-induzierte psychotische und manische Symptome beschrieben, die sich unter neuroleptischer Medikation rasch besserten [168, 208].

Die ernsthafteste Komplikation der rTMS besteht in der, vereinzelt beobachteten, Auslösung eines zerebralen Krampfanfalls. Wie oben bereits erörtert, führen v.a. hohe Stimulationsfrequenzen und -intensitäten, sowie kurze ISIs zu einer gesteigerten Kortexerregbarkeit. Seit Beschluss der aktuellen Sicherheitsrichtlinien [201] sind in der Literatur jedoch keine unabsichtlich rTMS-induzierten epileptischen Anfälle mehr beschrieben worden [24, 164]. Ein besonderes Risiko für das rTMS-induzierte Auftreten eines Krampfanfalls tragen Patienten mit organischen zentralnervösen Erkrankungen, Epilepsie in der Anamnese oder genetischer Disposition (idiopathische Epilepsie bei Verwandten 1. Grades), Krampfschwelle senkender Medikation (z.B. trizyklische Antidepressiva oder antipsychotische Medikation) oder Alkoholmissbrauch [54].

Kontraindikationen für die Behandlung mit rTMS stellen Metallimplantate im Kopfbereich (mögliche Erwärmung), bekannte Anfallsleiden, intrazerebrale Shunt-

systeme oder Cochleaimplantate sowie Herzschrittmacher (mögliche Funktionsstörung der Geräte) dar. Relative Kontraindikationen sind Schwangerschaft, vorausgegangene neurochirurgische Operationen und Schädel-Hirn-Traumata mit Substanzdefekt in der Anamnese.

1.4 Das quantitative Elektroenzephalogramm

1.4.1 Allgemeines

Das erste EEG wurde 1929 von dem Jenaer Psychiater Hans Berger abgeleitet. Seit dieser Zeit wird über die Elektroenzephalographie bei psychiatrischen Patienten berichtet. Veränderungen im Nativ-EEG sind bei psychiatrischen Patienten klinisch, bis auf das Monitoring von Nebenwirkungen der Psychopharmaka, jedoch eher von geringer Relevanz.

Mittlerweile ist es auf der Grundlage moderner Datenverarbeitung möglich geworden die komplexen EEG-Signale genauer zu analysieren und mittels multivariater Reduktionsverfahren besser interpretierbar zu machen. Das EEG eröffnet somit die Möglichkeit einer komplementären Betrachtungsweise. Als nicht invasives, strahlen- und nebenwirkungsfreies Verfahren, das mit geringen Kosten verbunden ist, ermöglicht das EEG die direkte Messung kortikaler Exzitabilität mit einer extrem hohen zeitlichen Auflösung. Durch die Entwicklung leistungsfähiger Computersysteme sowie die Einführung der Fast Fourier Transformation (FFT), die eine drastische Reduktion der Rechenzeit für Spektralanalysen mit sich brachte, konnte das EEG als Methode in der psychiatrischen Therapie und Diagnostik neu etabliert werden.

Technisches Prinzip

Beim EEG werden über das Anlegen von Elektroden an der Kopfhaut elektrische Potentialschwankungen zwischen diesen Elektroden abgeleitet. Diese Änderungen elektrischer Aktivität entstehen durch die synchrone Entladung von Nervenzellen in der oberflächennahen, dendritenreichen Schicht der Hirnrinde. Die Frequenzen der im EEG erkennbaren Wellen liegen zwischen 0 und 80 Hz, ihre Amplituden meist in der Größenordnung um 1-100 μV . Dabei können die Potentialänderungen gegenüber einer indifferenten unipolaren Elektrode (z.B. Ohrelektrode) oder zwischen zwei oder mehreren auf dem Kranium aufgetragenen Elektroden bipolar abgeleitet werden. Die dabei registrierten Potentialschwankungen werden aufgezeichnet und mit Hilfe von Differenzverstärkern amplifiziert. Dabei besteht die Möglichkeit, über die Wahl von Zeitkonstanten τ und Frequenzfiltern, bestimmte Frequenzbereiche geringer zu verstärken und sie somit für die Registrierung zu unterdrücken. Zusätzlich wird zur Reduktion der Aufzeichnungsartefakte ein Elektrokulogramm und Elektrokardiogramm (EKG) registriert.

Die Platzierung der Elektroden erfolgt gemäß dem international etablierten 10-20-Schema. Mit dieser prozentualen Abstandsbestimmung zur Anordnung der Ableitpunkte ist es möglich, eine für den jeweiligen Schädel individuelle, aber gleichzeitig auch vergleichbare Positionierung zu erreichen.

Die Ableitung eines Ruhe-EEGs erfolgt in einem ruhigen Zimmer in bequem sitzender Position. Der Patient hat hierbei die Augen geschlossen und entspannt die mimische sowie die Kaumuskulatur.

Die Beschreibung der abgeleiteten Potentialänderungen erfolgt anhand ihrer Frequenz. Dabei sind folgende Frequenzbänder zu unterscheiden:

Alphaaktivität:	8 -12 Hz
Betaaktivität:	12- 32 Hz
Thetaaktivität:	3,5- 8 Hz
Deltaaktivität:	0 -3,5 Hz

Nachteile des EEGs als Untersuchungsmethode werden vor allem in der hohen Artefaktanfälligkeit, der geringen topographischen Auflösung und der fehlenden Aussagen über subkortikale elektrische Phänomene sowie Differenzierung unterschiedlicher neuronaler Generatoren gesehen [51].

Quantitative Spektralanalyse im EEG (qEEG)

Mit Hilfe einer computergestützten Auswertung ist die objektive Quantifizierung der im EEG registrierten Veränderungen möglich. Die Suche nach Aufzeichnungsartefakten (Frequenz- und Amplitudenabweichungen) kann dabei teilweise oder vollständig computergestützt erfolgen. Zusätzlich ermöglichen Frequenz- und Notch-Filter die Verstärkung der auszuwertenden Frequenzbänder.

Wesentliche Eigenschaften des EEG-Signals werden zumeist in Form von Spektralanalysen mittels FFT ermittelt. Bei der FFT (auch Fourier-Analyse genannt) wird eine gegebene zeit- oder auch ortsabhängige Funktion „g“, in die in ihr vorkommenden Frequenzanteile zerlegt. Diese Frequenzbestandteile von „g“ werden in einer neuen, frequenzabhängigen Funktion g (der Fourier-Transformierten oder Fourier-Reihe) beschrieben:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(t) e^{j\omega t} dt$$

1.4.2 Das qEEG als Instrument in Diagnostik und Therapie psychiatrischer Erkrankungen

Das EEG als Methode zur Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen wurde im Zuge der computergestützten Auswertung neu evaluiert. Es liegt mittlerweile eine Vielzahl von Studien über qEEG-Analysen vor. Hierbei wurde sowohl untersucht, ob das EEG sich

bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen spezifisch vom EEG gesunder Probanden unterscheidet, also auch wie sich bestimmte Psychopharmaka auf die elektrische Hirnaktivität auswirken.

Bei einem Vergleich von qEEG-Normalwerten (erhoben an 67 gesunden Probanden) mit einem Kollektiv von 340 Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Auffälligkeiten zeigte das qEEG der psychisch Erkrankten in 83% Auffälligkeiten, hingegen nur 12% Auffälligkeiten bei den Gesunden [28, 169]. Pathologische Befunde sind auch im hochfrequenten EEG-Spektrum bei Depression und Schizophrenie beschrieben [190]. In einer weiteren Untersuchung postuliert die Arbeitsgruppe von Tekell et al. sogar, dass die Zuordnung des Krankheitsbildes anhand des qEEG-Befundes mit großer Genauigkeit möglich ist [190].

Die Etablierung von Normwerten gestaltet sich jedoch aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Parameter äußerst kompliziert und erschwert die Vergleichbarkeit.

Die umfangreichsten, störungsspezifischen qEEG-Beschreibungen liegen zu den Krankheitsbildern der Schizophrenie und der affektiven Störungen, insbesondere der Depression, vor. Bei beiden Störungen kam zumeist dem Alphafrequenzband, als Maß für die Aktiviertheit des Kortex, die größte Aufmerksamkeit zu. Von Schaffer et al. [171] wurde ein Zusammenhang zwischen einer relativen links frontalen Unterfunktion, beziehungsweise einer relativen rechts frontalen Überfunktion und negativen Emotionen andererseits postuliert. Davidson et al. [29] beschrieben einen Zusammenhang zwischen lateralisierter frontaler Aktivierung und Emotionalität. Assoziationen mit neurokognitiven Veränderungen sind ebenfalls beschrieben. Eine erhöhte Thetaaktivität ist mit einer reduzierten Genauigkeit bei der Ausführung komplexer Arbeitsschritte sowie einer erhöhten Reaktionszeit verbunden [139]. Eine weitere interessante Studie befasste sich mit Änderungen im qEEG bei Patienten, die besonders gut auf eine Placebobehandlung ansprachen. Diese Patienten wiesen eine deutlich geringere frontozentrale Kordanz im Thetafrequenzband und eine kürzere kognitive Verarbeitungszeit als die Vergleichsgruppe auf [110].

Bei der Untersuchung von Patienten mit sozialer Phobie korrelierten Angst- und Depressionsscores statistisch signifikant mit einem bestimmten Bereich der Alphaspower und negativ mit der gemessenen absoluten Thetapower [167].

1.4.3 QEEG und Depression

Zur Diagnostik, Subklassifikation [122] und Erarbeitung eventueller prognostischer Kriterien wurde das qEEG bei depressiven Patienten untersucht. Eine große Bedeutung kommt hierbei der genaueren Klassifikation von Krankheitsbildern zu. So wurden z.B. spezifische Befunde bei erblichen, subklinisch depressiven Patienten [30], aktuell Erkrankten [69] und der mit Angstsymptomen einhergehenden MD [18] beschrieben.

Kano et al. [94] beschrieben eine links okzipital erhöhte Alphaaktivität (Alpha-power) bei Patienten mit affektiven Störungen, eine verminderte Aktivität über rechtsseitig lokalisierten Elektroden (Fp2 und F8) bei Patienten mit MD ohne Melancholie, eine erhöhte Betaaktivität über F4/C4 bei MD mit Melancholie und weitere Veränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen und Manie. Diese und andere Autoren (z. B. Matousek et al. [122]) regten die Möglichkeit einer Subklassifizierung der MD anhand der qEEG-Topographie an. Matousek [122] beschrieb unter anderem eine interhemisphärielle Asymmetrie im EEG die v.a. bei Patienten mit hohem Angstscore vorlag. Darüber hinaus fand sich eine erhöhte Betaaktivität bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden.

Mehrere Autoren konnten bei depressiven Probanden eine Erhöhung der Aktivität im Alphafrequenzbereich aufzeigen [171], allerdings fanden andere Untersucher keinen Unterschied zu gesunden Kontrollen oder sogar verminderte Alphaaktivität [74, 103]. Mütter mit postpartaler Depression wiesen Veränderungen in der Alphanpower auf, die Power war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe niedriger [5]. Die mittlere Kordanz im Thetafrequenzband korrelierte in einer Untersuchung von Stubbemann et al. [188] deutlich mit dem Ansprechen auf eine EKT-Behandlung (gemessen an der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)), andere Frequenzbänder sowie die ermittelte Power aller Frequenzbänder zeigten keinen Zusammenhang zum Rückgang klinischer Symptome. Von allen vier Frequenzbändern war die Thetaaktivität die einzige, die in einer Studie von Knott et al. [103] mit der Schwere der Depression korrelierte. Eine erhöhte relative Thetapower, eine erhöhte Asymmetrie der Thetapower in posterioren Kortexregionen und eine gesteigerte Thetakohärenz in zentralen Regionen waren mit einer ausgeprägteren Depressionssymptomatik verbunden [103].

Nach der Gabe von Cortisol erhöhte sich bei gesunden Probanden die EEG-Asymmetrie ebenfalls im Bereich des frontalen Kortex. Es konnte eine relative Zunahme der rechtsfrontalen Alphaaktivität durch das Hormon hervorgerufen werden [192].

Bei Kindern, bei denen beide Elternteile an MD erkrankt waren und die aus diesem Grund ein besonders hohes Erkrankungsrisiko aufwiesen, konnte eine signifikant höhere Alphaasymmetrie, hinweisend auf eine rechts parietotemporale Hypoaktivität (erhöhte Alphaaktivität rechts zentral sowie parietal) sowie ein erhöhter Anterior-Posterior-Gradient festgestellt werden [19].

Das qEEG (baseline und one-week-outcome) wird in mehreren Studien als guter, prognostisch relevanter Biomarker für Therapieerfolge bei der Behandlung mit Antidepressiva beschrieben [76]. Interessanter Weise sind EEG-Veränderungen auch mit besonderem Ansprechen auf medikamentöse Placebobehandlung assoziiert. So fand sich beispielsweise eine Abnahme der frontalen Kordanz bei Patienten die nach Abschluss einer Placebobehandlung besonders niedrige Werte in der HDRS aufwiesen [77].

1.4.4 Befunde im EEG nach rTMS

Mit Hilfe der Kombination von EEG und TMS können direkte Informationen über die kortikale Aktivität und die neuronalen Verbindungen gewonnen werden. Die rTMS bewirkt sowohl intensitäts- als auch frequenzabhängig Effekte im EEG. Auch die Lokalisation der TMS nimmt Einfluss auf die Intensität von EEG-Veränderungen. Andererseits traten nach rTMS sowohl ipsilaterale Effekte, als auch Effekte über der kontralateralen Hemisphäre auf [79, 106].

Die präfrontale TMS bewirkt unter Verwendung gleicher Stimulationsintensitäten deutlich geringere EEG-Effekte als die TMS über dem motorischen Kortex. Dies wird als Hinweis gedeutet, dass die Reaktivität des PFC kleiner ist als die des motorischen Kortex [89].

Stimulationen des Kleinhirns mittels rTMS hatten einen signifikanten Effekt auf das EEG-Spektrum (im Bereich von 30-50 Hz) des PFC. Hieraus schlussfolgern die

Autoren, dass neuronale Verbindungen vom Kleinhirn zum PFC durch TMS aktiviert werden und damit verbunden die Affektivität beeinflussen können [176].

In weiteren Studien ließ sich keine konstante Lateralität sowie meist kein prognostischer Wert beim Ansprechen auf rTMS-Behandlung bei depressiven Patienten nachweisen [48]. Prospektive Studien sind jedoch noch ausstehend.

Tab. 2 EEG-Veränderungen nach TMS bzw. rTMS-Behandlung

Arbeitsgruppe	Teilnehmer	Stimulationsort	Methode	Effekt
Chen [22] 2003	8 gesunde Erwachsene (Erw.)	0,9 Hz li. lateraler prämotorischer Kortex	rTMS	Größerer Rückgang der aufgabeninduzierten Abnahme im Alpha und Betaband
Fugetta [50] 2007		Linker motorischer Kortex	rTMS hochfrequent ober und unterhalb der motorischen Schwelle	Anstieg der Alpha und Betapower in ipsilateralen frontalen und zentralen Regionen sowohl bei unter als auch überschwelliger Stim.
Graf [61] 2001	8 gesunde Erw.	20 Hz rTMS, 90% MS, LDLPFC	rTMS	keine Änderung im EEG Powerspektrum nach Stim.
Griskova [63] 2007	18 gesunde Erw.	LDLPFC	rTMS Hochfrequent 110% der MS	Ubiquitärer Anstieg der Delta power bei realer Stimulation Keine nachweisbaren Effekte bei Placebostim.
Izumi [83] 1997	5 gesunde Erw.	Single Pulse TMS Insgesamt 80 Pulse	Single Pulse TMS	Verlangsamung des EEG sofort 150 ms nach Stim.
Jandl [84] 2005	10 Erw. (Schizophrenie mit Negativsymptomatik)	10 Hz li. DLPFC	rTMS	Abnahme der Delta und Beta , sowie und Anstieg der Alpha 1 Aktivität im re. frontotemporalen Bereich li. Temporoparieto okzipitale Abnahme der Betaaktivität
Jing [85] 2000		li. frontaler Kortex	rTMS, 10 Hz, 100% der MS	Kohärenzsteigerung zwischen kortikalen Arealen, intrahemisphäriell mehr als interhemisphäriell. EEG Effekte v.a. innerhalb der ersten 2 min.
Kahkonen [89] 2005	60 Elektroden	li. Motorkortex und PFC	TMS	Mittlere Aktivität war signifikant kleiner nach Stim. des PFC, als nach Stim. des MC

Kahkonen [90] 2004	7 gesunde Erw.	PFC mit 60%, 80%, 100%, 120% MS	TMS	Beinahe lineare Abhängigkeit der EEG Antwort von Intensität im Bereich der Fz Elektrode
Klimesch [102] 2003		Hochfrequente rTMS (individuelle Alphafrequenz (IAF) +1 applizierte Hz) über Fz und P6 sowie Placebostimulation, 0,3Hz und 20 Hz Stimulation	rTMS	rTMS mit IAF+1 Hz Stimulation erhöht das Ausmaß der aufgabeninduzierten Desynchronisation des Alphabandes und erhöhte die kognitive Leistungsfähigkeit.
Komssi [106] 2002	8 gesunde Erw.	li. sensomotorischer Kortex (5 unterschiedliche Stim. orte)	TMS	Aktivierung des kontralateralen Kortex Aktivierung von ipsilateralen Hirnarealen (im Bereich Gyrus präzentralis, Gyrus supramarginalis und Lobulus parietalis superior)
Li [111] 2007	15 Ratten	Ratten	rTMS niederfrequent	Signifikante Reduktion von Gamma power nach niederfrequenter Stimulation Kein Effekt durch Placebostimulation
Okamura [144] 2001	32 gesunde Erw.	10 Hz rTMS, 3 Sek. Trains, 100% MS	rTMS	Erhöhte Spitzenfrequenzen im EEG 2 min. nach Stimulation 3 min. nach Stimulation keine Poweränderung uniformer Anstieg der absoluten Power 4 5 min. nach Stim.
Schutter [175] 2001	12 gesunde Erw.	RDL PFC	rTMS niederfrequent	Signifikanter Anstieg der Theta Aktivität über der linksseitigen Hemisphäre in Verbindung mit einem Rückgang von Angstsymptomatik.
Schutter [176] 2003		Med. Zerebellum	TMS	Signifikante Zunahme in der 30 50Hz Aktivität über dem PFC
Strens [187] 2002	15 gesunde Erw.	1Hz rTMS, 90% MS, 1500 Stimuli	rTMS	rTMS Behandlung erhöhte die ipsilaterale kortikokortale und interhemisphärische Kohärenz im Alpha Band
Thut [191] 2003	6 gesunde Erwachsene	Linksokzipitale niederfrequente rTMS	rTMS	Visuell induzierte Alphadesynchronisati on wurde durch die niederfrequente rTMS deutlich reduziert

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Um die lokalisationsabhängigen Effekte zweier rTMS-Stimulationsbedingungen auf Stimmungslage und qEEG gegenüber einer Scheinbehandlung zu vergleichen, wurden 30 Patienten mit einer MD (nach DSM-IV Kriterien) untersucht.

In Gruppen von jeweils 10 Patienten, die im Losverfahren zugeteilt wurden, erhielten diese entweder eine hochfrequente rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (LDLPFC), eine niederfrequente rTMS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (RDLPFC) oder eine Placebobehandlung an 10 Wochentagen.

Vor (baseline), nach fünf und nach 10 Tagen (outcome) wurde der Schweregrad der Depression mittels Selbstbeurteilungsbogen HDRS [182] und die psychomotorische Beeinträchtigung mittels „Motor Agitation and Retardation Scale“ (MARS) [184] ermittelt.

2.2 Patienten

In die Studie wurden 30 Patienten, davon 22 Frauen und 8 Männer (mittleres Alter 56,4 \pm 11,1 Jahre), eingeschlossen. Keiner der Patienten war zuvor mit TMS bzw. rTMS untersucht oder behandelt worden. Alle Patienten waren Rechtshänder, was mittels Fragebogen nach Oldfield erhoben wurde [145].

Zur Teilnahme waren folgende Einschlusskriterien Voraussetzung:

Die Diagnose einer depressiven Störung entsprechend der DSM-IV-Kriterien musste vorliegen. Hierzu wurde ein diagnostisches Interview (SCID I) durchgeführt [47]. Die Patienten durften keine psychotischen und suizidalen Symptome aufweisen. Zwei Wochen vor und nach der Stimulation durften keine Änderungen an der antidepressiven Medikation vorgenommen werden. Neuroleptika und Antikonvulsiva waren in der

Therapie nicht erlaubt. Eine geringe bedarfsweise applizierte Benzodiazepinmedikation (Lorazepam) war bis max. 1,0 mg/Tag zulässig, durfte jedoch am Abend und am Morgen vor der rTMS nicht gegeben werden. Die Patientencharakteristika sind in Tab. 3 (Anhang) aufgeführt.

Ausschlusskriterien waren unter Berücksichtigung der internationalen Sicherheitskriterien [201] neurologische Herdzeichen, Epilepsie, schwere Schädel-Hirn-Traumata, vorausgegangene neurochirurgische Eingriffe, Herzschrittmacher, relevante internistische Erkrankungen sowie andere relevante psychiatrische Erkrankungen als Depressionen (SCID I) wie organisch psychische Störungen, Suchterkrankungen, schizophrene Erkrankungen, Intelligenzminderung. Ausschlusskriterium war darüber hinaus die Behandlung mit Phasenprophylaktika (Antikonvulsiva) und Neuroleptika. Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Ableitung eines Ruhe-EEG. Darüber hinaus musste ein aktueller, unauffälliger Computertomographie- (CT-) oder MRT-Befund des Zerebrums vorliegen.

Nach umfassender Aufklärung über die Studie, die darin angewendeten Verfahren, verbundenen Risiken sowie die anonymisierte Datenspeicherung, unterzeichneten die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Methode und das Stimulationsprotokoll wurden von der lokalen Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt (Reg.Nr.: II HV 4/99).

2.3 Testverfahren

Zur Beschreibung und Quantifizierung der depressiven Symptomatik wurden folgende klinisch etablierte Testverfahren angewandt:

- Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1961 [65]): Fremdbeurteilung zum Schweregrad der Depression.
- Motor Agitation and Retardation Scale (MARS), deutsche Version (MARS-d) [184]: Dieser Test dient der Messung von Änderungen in der Motorik in Form von Agitation und Retardierung bei depressiven Patienten. Er umfasst 19 Items,

die in fünf Domäne aufgeteilt werden: Körperhaltung, Extremitätenbewegungen, Mimik, Augenbewegungen und Stimmmodulation.

Diese klinische Evaluation erfolgte unmittelbar vor Beginn der rTMS, sowie an Tag 5 und am Ende der Behandlung (Tag 10). Die Bewertung der depressiven Symptomatik anhand der HDRS sowie des MARS erfolgte im Doppelblindverfahren durch einen klinischen Psychologen, der über die Art der Behandlung nicht informiert war. Als Responskriterium nach HDRS wurde eine $\geq 50\%$ ige Besserung im HDRS im Vergleich zum baseline-Wert definiert.

2.4 Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Um die repetitive transkranielle Stimulation durchzuführen, wurde der Magnetstimulator „Maglite r25“ der Firma Medtronic verwendet. Zur Applikation der Pulse am Kranium wurde eine flache, schmetterlingsförmige Spule eingesetzt. Zur Festlegung des Stimulationsortes wurde zuerst der optimale Stimulationsort ermittelt. Hierbei wurde lateral von der nach 10-20-EEG-System lokalisierten Cz-Elektrode, tangential zur Oberfläche des Schädels stimuliert, wobei die Spule in einem Winkel von ca. 45° zur Mittellinie gehalten wird. Dann wurde die Spule bei der Stimulation von ihrer ursprünglichen Position in ca. 0,5 cm Schritten auf der Kalotte verschoben, bis die erreichte Peak-to-peak-Amplitude des Motorisch Evozierten Potentials (MEPs) im rechten und linken M. interosseus dorsalis I am höchsten war. Die motorische Schwelle (MS) für den Muskel wurde in Ruhe bestimmt. Sie wurde definiert als die geringste Stimulationsintensität, die in mindestens fünf von zehn Reizen eine MEP-Antwort von mindestens $50\mu\text{V}$ (gemessen von Peak zu Peak) hervorruft. Die rTMS wurde dann 5 cm anterior zum optimalen Reizort appliziert.

Die hochfrequente rTMS wurde über dem LDLPFC im wesentlichen nach den von George et al. 1997 [57] beschriebenen Parametern durchgeführt. Zwanzig 20 Hz - Pulssequenzen von jeweils 2 Sek. pro Sequenz und einem ISI von 60 Sek. wurden mit einer Intensität von 90% der MS appliziert.

Bei der niederfrequenten rTMS wurde, nach Klein et al. (1999) [100], mit zwei 1 Hz - Sequenzen von 60 Sek., einem ISI von 3 Min. und einer Intensität von 110% der MS stimuliert.

Bei der Placebobehandlung wurde die Stimulation entsprechend der hochfrequenten rTMS über dem LDLPFC durchgeführt, die Intensität auf 60% der MS reduziert und zudem die Spule um 90° abgewinkelt, so dass diese nur noch mit dem äußeren Rand am Kopf des Patienten anlag.

2.5 Das quantitative EEG (qEEG)

Im Verlauf der 10-tägigen Behandlung wurde an den Tagen 1, 5 und 10 jeweils vor (prä-) und nach (post-) der rTMS ein 10-minütiges Ruhe-EEG der Patienten abgeleitet.



Abb. 1 EEG Ableitung an Tag 1, 5 und 10 der rTMS-Behandlung

Aufgrund von starker Artefaktüberlagerung musste ein Patient (1 Hz rTMS Gruppe) von der EEG-Auswertung ausgeschlossen werden, so dass nach Abschluss der Studie zum Zeitpunkt der ersten Messung 29 EEGs zur Auswertung kamen.

Bei der EEG-Registrierung saßen die Patienten mit geschlossenen Augen in einem bequemen Stuhl und einem ruhigen Zimmer. Über eine am Kopf anliegende Haube (Easy-Cap-Spezialanfertigung, Firma: Falk Minow Services) wurde das EEG über 19 flache Elektroden gemäss dem 10-20-Schema abgeleitet (s. Abb. 2).

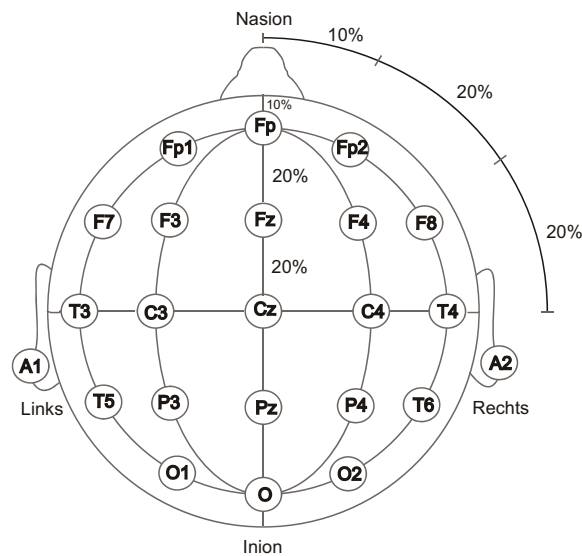


Abb. 2 Platzierung der Elektroden auf der Schädeldecke nach dem 10-20-Schema

Zusätzlich wurden Elektrokulogramm (Elimination von Einflüssen der Augenbewegung nach Gratton & Coles [62]) und EMG zur Artefaktkontrolle registriert und Bewegungs- sowie Muskelartefakte vor der Auswertung semi-automatisch eliminiert. Der Widerstand wurde bei der Ableitung unter 5 kOhm gehalten, mit einem Filter von 0.1-30 Hz verstärkt und digital mit 256 Hz gefiltert. Zusätzlich wurden zur Artefaktminimierung „high“ und „low cutoff“ - Filter sowie ein Bandsperrfilter zur Eliminierung von Störeinflüssen durch das Stromnetz verwendet. Zur Aufzeichnung wurde das Programm „Vision Recorder“ der Firma Brainvision in der Version 1.03 verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Analyse-Software „Vision Analyzer“ derselben Firma.

Als Referenz wurde das Durchschnittspotential aller ableitenden Elektroden (Average-Referenz) zur Berechnung verwendet. Diese Referenz ist in der Literatur beschrieben und gebräuchlich [88, 130].

Von den zehnminütigen Aufzeichnungen wurden artefaktfreie (nach computergestützter und visueller Artefaktelimination semiautomatisch) EEG-Abschnitte (2 Sekunden jeder aufgezeichneten Minute) analysiert. Hierbei wurden etablierte Techniken der Signalanalyse angewandt und der FFT zugeführt. Sie ermöglicht die Übertragung von Zeitsignalen in den Frequenzbereich durch die Zerlegung der Zeitfunktionen in die

Summe einer unendlichen Anzahl harmonischer Einzelfunktionen mit unendlich fein gestaffelten Frequenzen (Fourierintegral). Sie hat die im Bereich der Frequenzanalyse analoge Techniken (Filterbänke) fast vollständig verdrängt [161]. Eine Trendkorrektur wurde entsprechend Berechnungen von Henninghausen et al. [68] durchgeführt.

Die absoluten Powerwerte (μV^2) wurden für folgende Frequenzbänder und alle ableitenden Elektroden berechnet: Alphaaktivität 8-12 Hz, Betaaktivität 12-32 Hz, Thetaaktivität 3,5-8 Hz, Deltaaktivität 0-3,5 Hz .

2.6 Statistische Auswertung

Als Responskriterium wurde eine $\geq 50\%$ ige Besserung in der HDRS festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Vers.10.0) vorgenommen. Bezüglich der klinischen Charakteristika (HDRS- und MARS-Werte) waren die Daten nach Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt ($p > 0.05$), so dass ein T-Test für unabhängige Stichproben genutzt wurde, um Gruppenunterschiede zu ermitteln, ein T-Test für gepaarte Stichproben um den Verlauf während der Stimulation innerhalb der Gruppen zu ermitteln.

EEG:

Um die Anzahl der Tests für das qEEG und assoziierte Typ-I statistische Fehler zu reduzieren, wurde ein sogenanntes „pooling“ von EEG-Informationen vorgenommen. Hierzu erfolgte eine Gruppierung (averaging) der EEG Aufzeichnungen entlang eines anterior-posterior Gradienten, womit drei Hirnregionen (für jedes Frequenzband) beurteilt wurden: frontal (Fz, F3, F4, F7, F8), zentral (Cz, C3, C4) und parietal (Pz, P3, P4) [103].

Verlaufsanalyse:

Um den unmittelbaren Effekt der rTMS auf das qEEG zu ermitteln, wurden die EEGs vor (prä) und nach (post) Stimulation an Tag 1 (Untersuchungszeitpunkt 1) verglichen. Zur Beurteilung des weiteren Verlaufs wurde das EEG vom Zeitpunkt vor der ersten

Stimulation an Tag 1 mit dem abschließenden EEG nach der letzten Stimulation an Tag 10 (Untersuchungszeitpunkt 3) verglichen. Die Signifikanztestung im prä-post-Vergleich des EEGs erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl, fehlender Normalverteilung (Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk für Stichproben mit $N < 50$: $p < 0,05$) der Werte, großer inter- und intraindividuellem Unterschiede sowie einer hohen Standardabweichung mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben.

Da die Varianz aller Parameter jedoch sehr groß war, wurde zusätzlich eine Analyse der Veränderungen (Differenzen) zwischen den baseline-EEGs (Tag 1, prä stimulationem) und outcome-EEGs (Tag 10, post stimulationem) für alle Frequenzbänder durchgeführt.

Formel: $power (Region) \text{ prä Tag 1} - power (Region) \text{ post Tag 10 in } \mu V^2$

Anschließend wurde zur Analyse des Verlaufes der Differenzen ebenfalls der non-parametrische Test für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney) durchgeführt.

Alpha-Asymmetrie:

Der interhemisphärische frontale Asymmetrie-Index des Alpha-Bandes wurde unter Verwendung der Formel: $(power \text{ left} - power \text{ right}) / (power \text{ left} + power \text{ right})$ ermittelt [157].

Gruppenvergleich:

Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (baseline), 2 (Tag 5) und 3 (Tag 10), wobei für den Untersuchungszeitpunkt 2 lediglich das EEG post stimulationem, zu den beiden anderen Zeitpunkten sowohl prä, als auch post stimulationem jeweils unter Verwendung des non-parametrischen Testes für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney) verwandt wurde.

Generell wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant berücksichtigt und mit * in den Graphiken kenntlich gemacht. Bei $p < 0,01$ wurden ** zur Markierung verwendet.

Korrelationsanalysen:

Als Korrelationskoeffizient wurde der Spearman's Rho ermittelt. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wird zwischen zwei Merkmalen berechnet, die ordinalskalierte oder nicht normalverteilte intervallskalierte Merkmale sind. Wie bei

allen nicht parametrischen Verfahren werden nicht die eigentlichen Messwerte formelmäßig verarbeitet, sondern die diesen Werten zugeordneten Rangplätze. Die Rangkorrelation nach Spearman ist vor allem auch dann der Korrelation nach Pearson vorzuziehen, wenn Ausreißer vorhanden sind.

Die Korrelation erfolgte jeweils zwischen den ermittelten Differenzen der EEG-Poweränderungen und Differenzen der klinischen Merkmale (HDRS, MARS). Bei der zum Teil Vielzahl von zu korrelierenden Variablen wurde stets eine Alphakorrektur nach Bonferroni durchgeführt.

Punktbiserial Korrelationskoeffizienten wurden berechnet, um den Zusammenhang zwischen Response und klinischen baseline-Werten (HDRS, MADRS) zu ermitteln.

Die *Abbildungen* wurden mit der Excel-Software erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Es wurden insgesamt 22 Frauen und 8 Männer eingeschlossen, die trotz Losverfahrens zufällig gleichmäßig auf die Gruppen verteilt waren (20 Hz-Gruppe: 7 Frauen/3 Männer; 1 Hz-Gruppe: 8 Frauen/2 Männer; Placebogruppe: 7 Frauen/3 Männer).

In der 20 Hz rTMS-Gruppe schloss eine Patientin die Studie wegen Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen nicht ab. Alle anderen Patienten tolerierten die Stimulation ohne Nebenwirkungen und beendeten das Stimulationsprotokoll vollständig.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters:

20 Hz rTMS-Gruppe:	60,0 ± 5,9 Jahre
1 Hz rTMS-Gruppe:	54,4 ± 5,7 Jahre
Scheinbehandlungs- (Placebo-)gruppe:	55,4 ± 15,8 Jahre
20 Hz / 1 Hz:	t 1,53, p 0,145
20 Hz / Placebo:	t 0,86, p 0,400
1 Hz / Placebo:	t -0,16, p 0,877

Alle Gruppen waren bezüglich der Ausgangscharakteristika vergleichbar (Tab. 3 und 4). Es zeigten sich in den baseline-scores keine Unterschiede im qEEG oder dem Schweregrad der Depression in den angewandten Testskalen (Abschnitt 3.1, Tab. 4, Tab. 10-13, Anhang).

3.2 Klinische Effekte

Anzahl der Responder

Nach klinischen Kriterien (HDRS) respondierte fünf der neun verbliebenen Patienten der 20 Hz Gruppe, lediglich drei Patienten der 1 Hz Gruppe, während in der

Scheinbehandlungsgruppe wiederum fünf Patienten als Responder zu klassifizieren waren.

Somit ergab sich hinsichtlich der Anzahl von Respondern keine Überlegenheit der Verumstimulationen gegenüber der Placebostimulation.

Therapie - Respons

Die Reduktion des baseline-Wertes war in der 20 Hz rTMS Gruppe und in der Scheinbehandlungsgruppe bereits an Tag 5 signifikant (20 Hz: Tag 5: $t = 2,58$; $p = 0,030$; Tag 10: $t = 3,02$; $p = 0,015$; Scheinbehandlungsgruppe: Tag 5: $t = 2,91$; $p = 0,017$; Tag 10: $t = 4,78$; $p = 0,001$). In der 1 Hz Gruppe kam es zu keinem Zeitpunkt zur signifikanten Abnahme des baseline-Wertes (Tag 5: $t = 1,02$; $p = 0,336$; Tag 10: $t = 1,48$; $p = 0,174$). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede waren zu keinem Zeitpunkt ermittelbar (Tab. 4, Anhang).

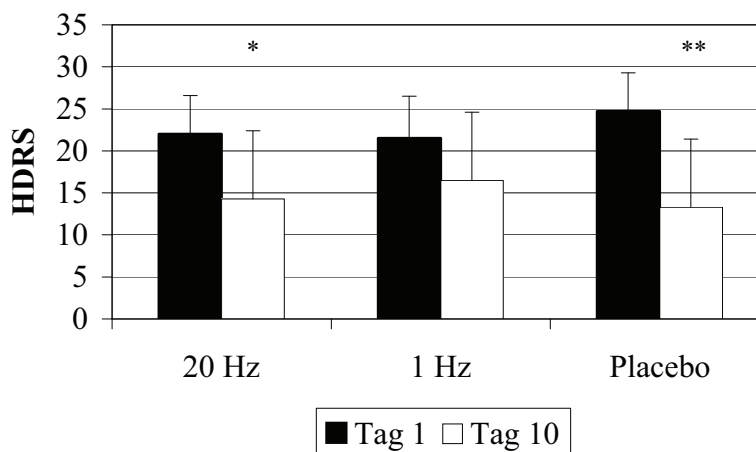


Abb. 3 **Veränderungen der HDRS**
 (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Psychomotorische Befunde

Die Patienten der Scheinbehandlungsgruppe zeigten im Mittel keine signifikante Reduktion des MARS-Gesamt-Scores zwischen baseline (Tag 1), Tag 5 ($t = 1,42$; $p = 0,189$) und Ende der rTMS-Serie ($t = 1,96$; $p = 0,0821$). In der 20 Hz rTMS-Gruppe war eine Reduktion des Scores bereits nach 5 Behandlungstagen signifikant ($t = 3,33$; $p = 0,009$) und zeigte zum Ende der Behandlung eine weitere signifikante Abnahme ($t = 6,98$; $p = 0,000$). In der 1 Hz rTMS-Gruppe war die Reduktion lediglich an Tag 10 signifikant ($t = 2,73$; $p = 0,023$) (Tab. 4, Anhang). Signifikante Gruppenunterschiede waren wiederum zu keinem Messzeitpunkt ersichtlich.

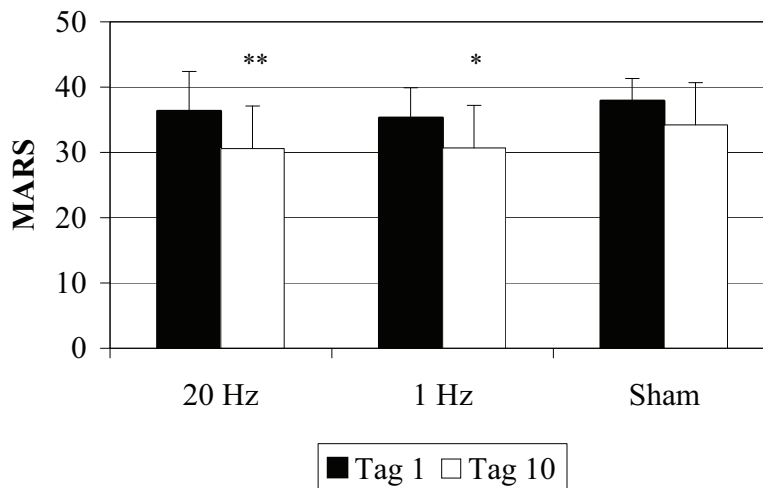


Abb. 4 **Veränderungen der MARS**

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

3.3 qEEG – Befunde

3.3.1 Alphapower

Verlaufsanalysen

Nur für die 1 Hz rTMS-Gruppe zeigte sich im Vergleich zwischen den EEGs an Tag 1 (prä und post) ein signifikanter Anstieg über der frontalen Region (Tab. 6, Anhang). Dieser Effekt hielt nicht bis zum Stimulationsende an.

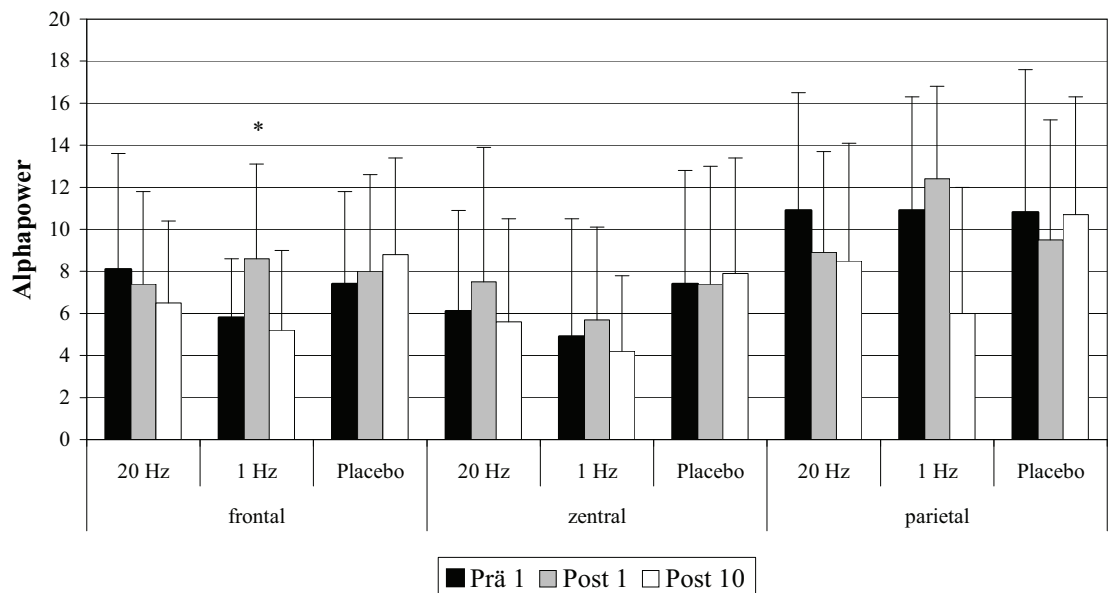


Abb. 5 Verlaufsanalyse Alphapower

(* $p < 0,05$)

Gruppenvergleich

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 20 Hz-, 1 Hz- und Placebogruppe zu den relevanten Zeitpunkten prä und post stimulationem Tag 1 und post stimulationem Tag 10 (Tab. 10, Anhang).

Differenzvergleich

Werden die Differenzen zwischen den baseline- und outcome-EEGs berechnet, zeigt sich ein Trend ($p = 0,52$) zwischen 20 Hz- und Placebogruppe für die frontale Region (Tab. 14, Anhang).

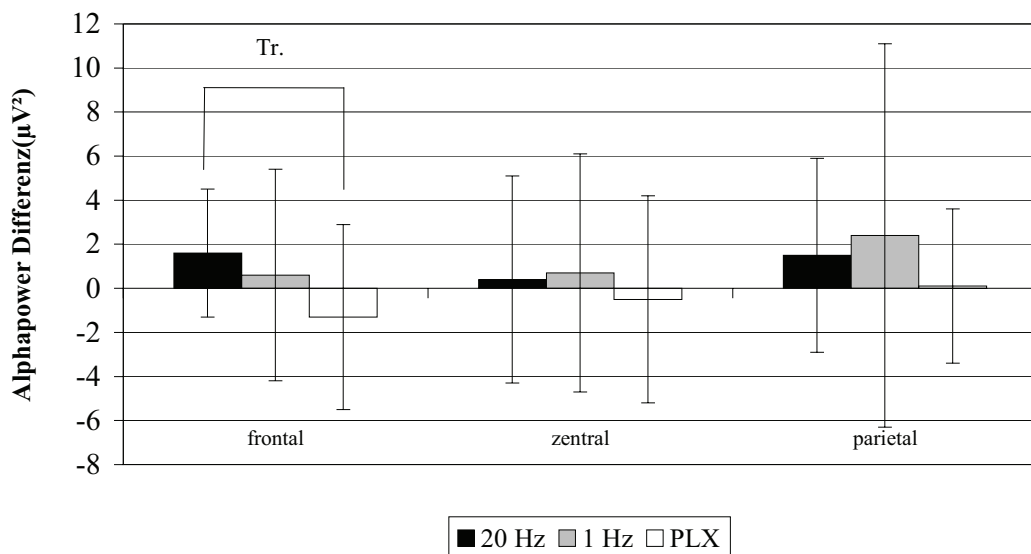


Abb. 6 Gruppenvergleich der Alhapower (Differenzen)
(Tr. Trend)

Frontaler Alpha-Asymmetrie-Index

Weder in der Placebo- noch in den Verumgruppen war ein klares Überwiegen einer rechts- oder linksseitigen Aktivierung zu verzeichnen. Es zeigten sich weder statistisch signifikante Gruppenunterschiede baseline noch am Tag 10. Auch in den Verlaufsanalysen im prä-post-Vergleich waren statistisch signifikante Änderungen weder in der Verum- noch in der Placebogruppe zu ermitteln (Tab. 5, Anhang).

3.3.2 Betapower

Verlaufsanalysen

Im Bereich der Betapower zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verlaufsanalyse zwischen den qEEGs am Tag 1 über der zentralen Region für die 20 Hz- und 1 Hz-Gruppe im prä-post-Vergleich. Ähnliche Beobachtungen waren jedoch zum Behandlungsende (outcome) nicht mehr signifikant nachweisbar. Zusätzlich war in der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied im Bereich der zentralen Region im Vergleich zwischen baseline- und outcome-EEG zu verzeichnen (Tab. 7, Anhang).

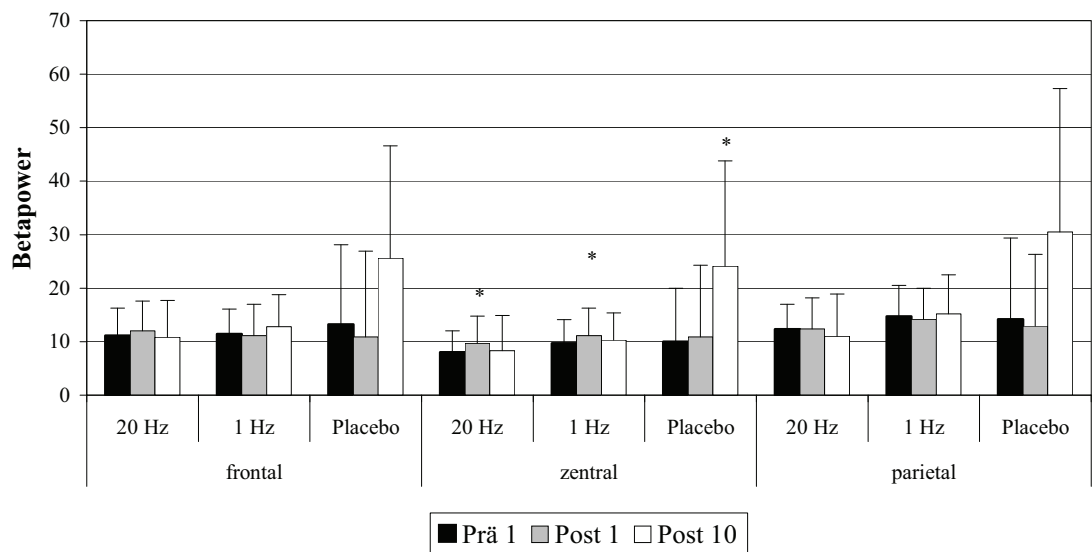


Abb.7 Verlaufsanalyse Betapower

(* $p < 0,05$)

Gruppenvergleich

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 20 Hz-, 1 Hz- und Placebogruppe zu den relevanten Zeitpunkten prä und post stimulationem Tag 1 und post stimulationem Tag 10 (Tab.11, Anhang).

Differenzvergleich

Es zeigte sich, bis auf einen Trend im Vergleich zwischen 1 Hz- und Placebostimulation für die zentrale Betapower, für keine weitere Region ein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen. (Tab. 15, Anhang)

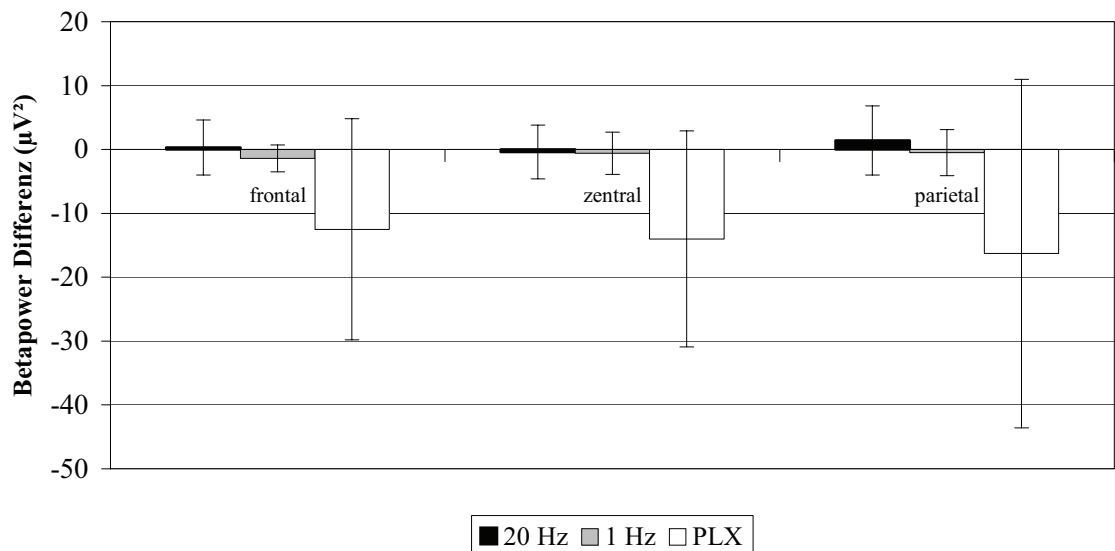


Abb.8 Gruppenvergleich der Betapower (Differenzen)

3.3.3 Thetapower

Verlaufsanalysen

Nur für die Placebogruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg über der zentralen Region im Vergleich zwischen baseline- und outcome-EEG (Tab. 8, Anhang).

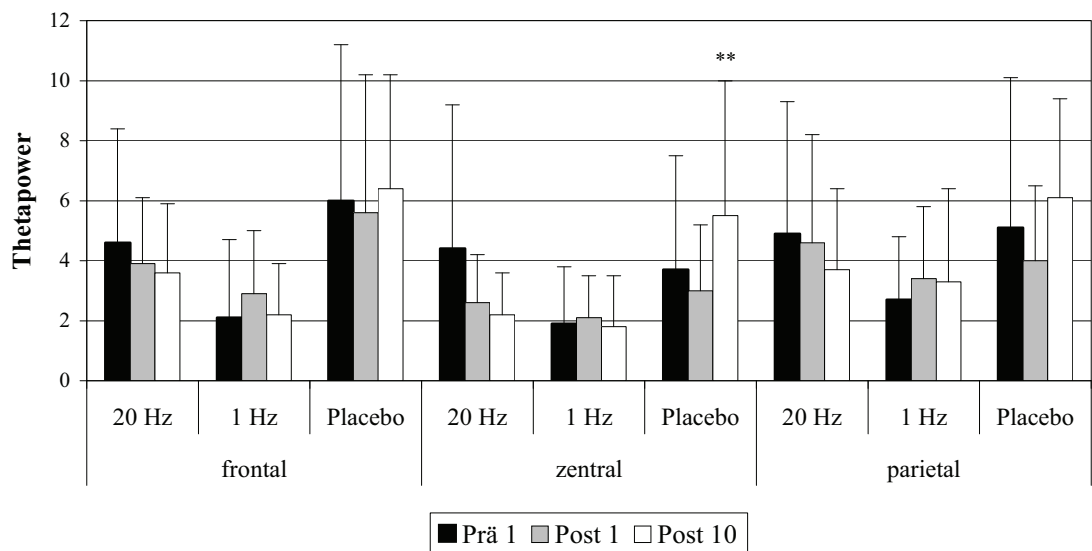


Abb.9 Verlaufsanalyse Thetapower

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Gruppenvergleich

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebogruppe über der frontalen ($Z = -2,61$; $p = 0,008$) und zentralen Region ($Z = -2,04$; $p = 0,043$) am Tag 10 (outcome-EEG). Die Werte für die Placebogruppe lagen jeweils höher (Tab. 12, Anhang).

Differenzvergleich

Über der zentralen Region finden sich Unterschiede zwischen 20 Hz- und Placebogruppe und zwischen 1 Hz- und Placebogruppe, nicht zwischen den Verumgruppen (Tab. 16, Anhang).

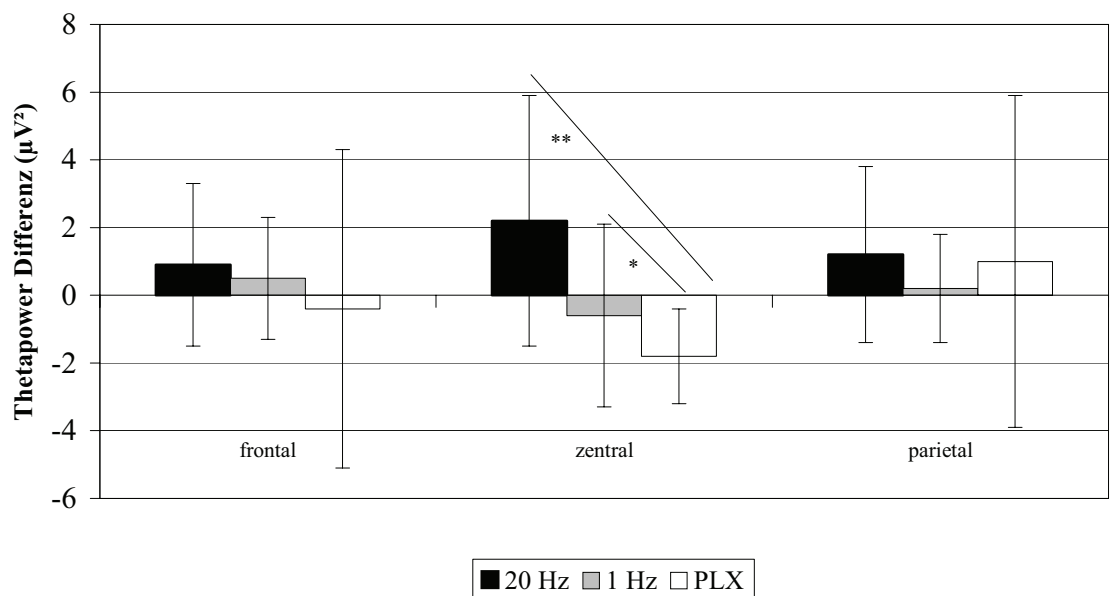


Abb. 10 Gruppenvergleich der Thetapower (Differenzen)

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

3.3.4 Deltapower

Verlaufsanalysen

In der Verlaufsbeobachtung war in der 20 Hz rTMS-Gruppe ein signifikanter Abfall über der parietalen Region zu beobachten (zwischen baseline und outcome-EEG). Für die Placebogruppe zeigte sich hingegen ein Anstieg über zentralen und parietalen Arealen (Tab. 9, Anhang).

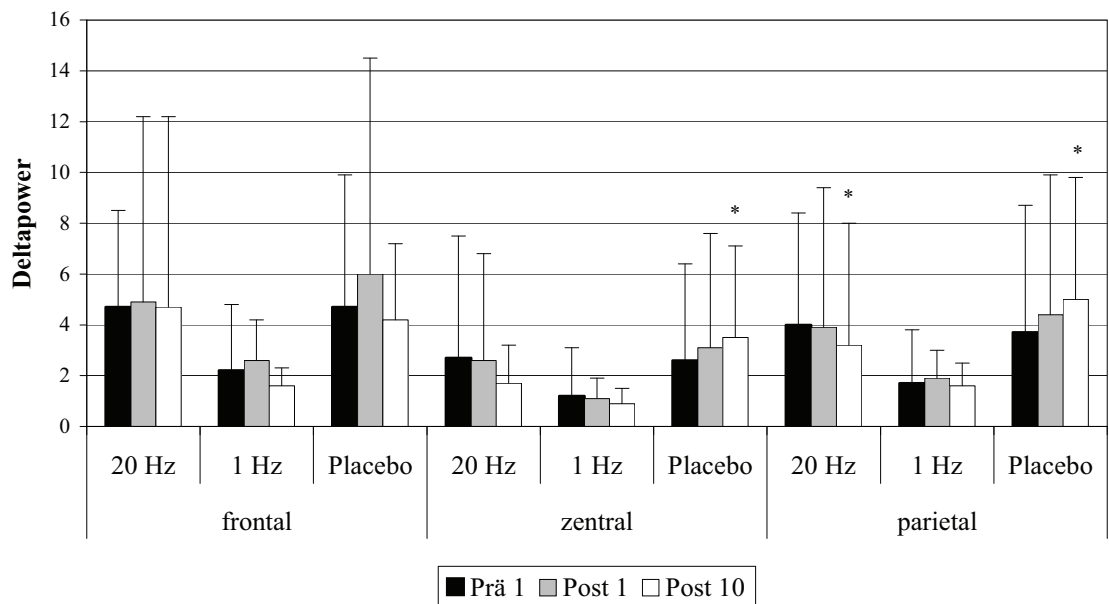


Abb. 11 Verlaufsanalyse Deltapower

(* $p < 0,05$)

Gruppenvergleich

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebogruppe über der frontalen ($Z = -2,45$; $p = 0,013$), zentralen ($Z = -2,61$; $p = 0,008$) und parietalen Region ($Z = -2,37$; $p = 0,017$) am Tag 10 (outcome-EEG). Die Werte für die Placebogruppe lagen wiederum jeweils höher (Tab. 13, Anhang).

Differenzvergleich

Über der parietalen Region findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebostimulationsgruppe, über der parietalen und zusätzlich zentralen Region unterscheiden sich darüberhinaus die 20 Hz- rTMS- und Placebogruppe, nicht die beiden Verumgruppen (Tab. 17, Anhang).

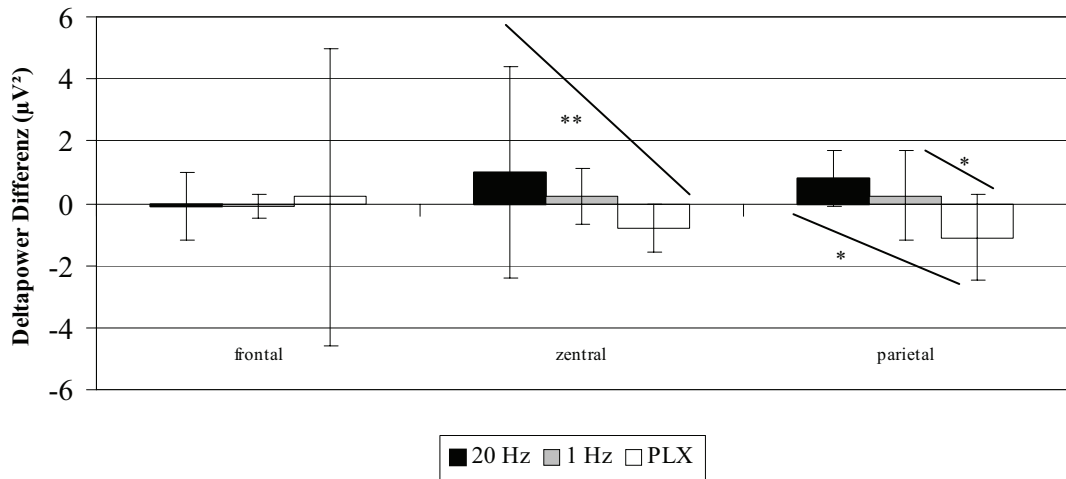


Abb. 12 Gruppenvergleich der Deltapower (Differenzen)

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

3.3.5 Korrelationsanalysen

HDRS und MARS

Es zeigte sich ein statistischer Trend für eine positive Korrelation zwischen der Änderung der psychomotorischen Beeinträchtigung (MARS) im Verlauf und der Änderung der depressiven Stimmungslage (HDRS) im Verlauf ($r = 0,43$; $p = 0,021$ / Alpha-Korrektur: $0,05/7 = 0,007$), d.h. je stärker die Änderung im Schweregrad der Depression, desto stärker auch die in der Psychomotorik.

Alphapower

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Änderungen der klinischen Merkmale (Schweregrad der Depression und Psychomotorik) und Änderungen der EEG-power über den untersuchten Regionen (Tab. 18, Anhang).

Auch war kein Zusammenhang zwischen Änderung der Alphapower über den Regionen und dem outcome-score der HDRS (frontal: $r = -0,13$, $p = 0,510$; zentral: $r = -0,08$, $p = 0,666$; parietal: $r = -0,14$, $p = 0,466$) und dem outcome-score des MARS (frontal: $r = -0,02$, $p = 0,920$; zentral: $r = 0,17$, $p = 0,366$; parietal: $r = -0,12$, $p = 0,535$) zu ermitteln. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Merkmalsänderungen und Asymmetrie-Index prä Tag 1 und post Tag 10 fand sich nicht (Tab. 18, Anhang).

Korrelationen zwischen Respons und Änderungen der Alphapower im Verlauf (frontal: $r^2 = 0,071$, $p = 0,937$; zentral: $r^2 = 0,127$, $p = 0,808$; parietal: $r^2 = 0,036$, $p = 0,983$) oder des Asymmetrie-Index (prä: $r^2 = 0,225$, $p = 0,510$; post: $r^2 = 0,204$, $p = 0,576$) fanden sich ebenfalls nicht.

Betapower

Im Bereich der Betapower zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rückgang der Depressivität in der HDRS und Änderung der Betapower (Tabelle 19, Anhang).

Auch war kein Zusammenhang zwischen Änderung der Betapower über den Regionen und dem outcome-score der HDRS (frontal: $r = -0,03$, $p = 0,898$; zentral: $r = -0,03$, $p = 0,874$; parietal: $r = -0,07$, $p = 0,729$) und dem outcome-score des MARS (frontal: $r = -0,15$, $p = 0,427$; zentral: $r = -0,142$, $p = 0,463$; parietal: $r = -0,12$, $p = 0,118$) zu ermitteln.

Korrelationen zwischen Respons und Änderungen der Betapower im Verlauf (frontal: $r^2 = 0,158$, $p = 0,107$; zentral: $r^2 = 0,108$, $p = 0,227$; parietal: $r^2 = 0,164$, $p = 0,097$) fanden sich ebenfalls nicht.

Thetapower

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Änderungen der klinischen Merkmale und Änderungen der EEG-power über den untersuchten Regionen (Tab. 20, Anhang).

Auch hier war kein Zusammenhang zwischen Änderung der Thetapower über den Regionen und dem outcome-score der HDRS (frontal: $r = -0,04$, $p = 0,847$; zentral: $r = 0,10$, $p = 0,591$; parietal: $r = -0,09$, $p = 0,656$) und dem outcome-score des MARS (frontal: $r = 0,10$, $p = 0,621$; zentral: $r = -0,28$, $p = 0,138$; parietal: $r = 0,13$, $p = 0,512$) zu ermitteln.

Korrelationen zwischen Respons und Änderungen der Thetapower im Verlauf (frontal: $r^2 = 0,093$, $p = 0,893$; zentral: $r^2 = 0,120$, $p = 0,829$; parietal: $r^2 = 0,088$, $p = 0,904$) fanden sich wiederum nicht.

Deltapower

Die Änderung der Deltapower über der frontalen Region korrelierte negativ mit der Änderung der psychomotorischen Beeinträchtigung (MARS), jedoch nicht mit der Änderung im Schweregrad der Depression (HDRS) (Tab. 21, Anhang).

Ein Zusammenhang zwischen Änderung der Deltapower über den Regionen und dem outcome-score der HDRS (frontal: $r = 0,12$, $p = 0,520$; zentral: $r = 0,01$, $p = 0,953$; parietal: $r = -0,20$, $p = 0,919$) und dem outcome-score des MARS (frontal: $r = -0,06$, $p = 0,745$; parietal: $r = -0,22$, $p = 0,246$) konnte für die Deltapower ebenfalls nicht ermittelt werden. Jedoch zeigte sich ein Trend für eine negative Korrelation zwischen Änderung der Deltapower über der zentralen Region und dem MARS outcome score ($r = -0,36$, $p = 0,057$), d. h. je höher die Änderung der Deltapower, desto niedriger die psychomotorische Beeinträchtigung am Ende der Stimulation.

Korrelationen zwischen Respons und Änderungen der Deltapower im Verlauf (frontal: $r^2 = 0,010$, $p = 0,957$; zentral: $r^2 = 0,088$, $p = 0,649$; parietal: $r^2 = 0,200$, $p = 0,298$) konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Die repetitive TMS stellt eine nicht invasive Methode zur Modulation kortikaler Exzitabilität dar und wurde in den letzten Jahren zunehmend in der neuropsychiatrischen Forschung etabliert. So wurde sie in klinischen Studien therapeutisch bei zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen, die mit regionalen kortikalen Funktionsstörungen einhergehen, angewandt, wobei die Datenlage zu depressiven Störungen am umfangreichsten ist.

Die Wirkungsweise der rTMS bei Depressionen konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Es existieren jedoch Erklärungsansätze, die auf der Kombination von rTMS mit molekularbiologischen und biochemischen Methoden, neurophysiologischen und funktionell bildgebenden Verfahren beruhen.

Von den neurophysiologischen Verfahren eignet sich das EEG in besonderer Weise zur Kombination mit der rTMS, da es ebenso wenig invasiv wie die rTMS, einfach und schnell durchführbar und zur Registrierung von Nebenwirkungen der rTMS geeignet (z.B. epileptiforme Reaktionen) ist. Darüber hinaus kann mit Hilfe des EEGs die kortikale Aktivität und deren Änderung unter der rTMS erfasst werden. Über eine rein visuelle Befundung des EEGs hinaus existieren Quantifizierungsverfahren. Diese (Spektralanalysen) erlauben eine objektivierbare statistische Auswertung und somit auch Vergleichs- bzw. Verlaufsuntersuchungen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe des qEEG zu untersuchen, ob eine, zur antidepressiven Behandlung eingesetzte, rTMS frequenzabhängig kortikale Aktivitäten moduliert. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob qEEG-Befunde prädiktiven Wert für einen antidepressiven Effekt der Behandlung aufweisen und ob qEEG-Änderungen mit klinischen Parametern im Verlauf einer rTMS korrelieren.

Wesentliche Ergebnisse der Arbeit sollen im Folgenden zusammengefasst hervorgehoben werden.

4.1 Klinische Veränderungen im Verlauf der rTMS-Behandlung

- Die Art der Behandlungsmethode (hochfrequente rTMS, niedrigfrequente rTMS oder Placebo) hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Responder.
- Initial, im Verlauf und zum Ende der Stimulationsserie hin zeigten sich keine wesentlichen Gruppendifferenzen im Schweregrad der Depression sowie in der psychomotorischen Beeinträchtigung.
- Die Verlaufsanalysen zeigten eine signifikante Reduktion des Schweregrades der Depression sowohl unter hochfrequenter rTMS als auch in der Placebogruppe, nicht jedoch bei Behandlung mit niederfrequenter rTMS.
- Zu einer signifikanten Abnahme der psychomotorischen Beeinträchtigung kam es in beiden Verumbehandlungsgruppen, wobei sich der Effekt unter hochfrequenter Stimulation zeitlich eher einstellte. Bei der Scheinbehandlung konnte kein wesentlicher Effekt auf die Motorik nachgewiesen werden.

4.2 qEEG-Veränderungen während der rTMS-Behandlung

In der vorliegenden Arbeit lassen sich die im Folgenden dargestellten Veränderungen im qEEG nachweisen:

Alphapower:

- Ein signifikanter Anstieg der frontalen Alphapower war nur nach 1 Hz-Stimulation und lediglich am 1. Behandlungstag, nicht mehr zum Ende der Stimulationsserie hin zu registrieren.
- Gruppenunterschiede zeigten sich als Trend zwischen 20 Hz rTMS-Gruppe und Placebogruppe frontal hinsichtlich der Differenzen zwischen den baseline- und outcome-EEGs, in der Placebogruppe stieg die power im Gegensatz zur 20 Hz-Gruppe an. Bezüglich des frontalen Asymmetrie-Indices war weder in der Placebo- noch in den Verumgruppen ein klares Überwiegen einer rechts- oder linksseitigen Aktivierung zu verzeichnen, weder baseline, noch zum Ende der Serie.

Betapower:

- Sowohl in der Behandlungsgruppe, die hochfrequente rTMS erhielt, als auch in der 1 Hz-Gruppe erfolgte ein signifikanter Anstieg der zentralen Betapower am 1. Behandlungstag, nicht mehr im Verlauf. In der Placebogruppe war ein signifikanter Unterschied für die zentrale Region im Vergleich zwischen baseline- und outcome-EEG zu verzeichnen.
- Gruppenunterschiede zeigten sich nicht, auch nicht bei der Betrachtung der Differenzen.

Thetapower:

- In der Placebogruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg der zentralen Thetapower zum Behandlungsende.
- Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebogruppe für die frontale und zentrale Region am Tag 10, die Werte für die Placebogruppe lagen jeweils höher. Hinsichtlich der Differenzen waren

für die zentrale Region Unterschiede zwischen 20 Hz- und Placebostimulationsgruppe und zwischen 1 Hz- und Placebostimulationsgruppe, nicht zwischen den Verumgruppen ermittelbar.

Deltapower:

- Im Bereich der parietalen Deltapower ließ sich in der 20 Hz rTMS-Gruppe zum Behandlungsende hin ein signifikanter Abfall nachweisen, wohingegen in der Scheinbehandlungsgruppe ein signifikanter Anstieg zentral und parietal zu verzeichnen war.
- Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebogruppe für alle untersuchten Regionen im outcome-EEG, die Werte für die Placebogruppe lagen jeweils höher.
- Bezüglich der Differenzen fand sich ein Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebostimulationsgruppe (parietal) und zwischen 20 Hz- und Placebogruppe (zentral und parietal).

Der generelle Unterschied zwischen Verumstimulationsformen und Scheinbehandlung lag somit im Anstieg der langsamen Frequenzen in der Placebogruppe, während sich in den Verumgruppen ein gegenteiliger Effekt darstellen liess.

Korrelationen:

- Es zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen Änderung der Deltapower und Änderung der psychomotorischen Beeinträchtigung.
- Weiterhin zeigte sich ein Trend für eine negative Korrelation zwischen Änderung der Deltapower über der zentralen Region und der psychomotorischen Beeinträchtigung am Ende der Stimulationsserie, d. h. je höher die Änderung der Deltapower, desto niedriger die psychomotorische Beeinträchtigung am Ende der Stimulation und umgekehrt.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit Vorarbeiten aus der Literatur

Klinische Ergebnisse der rTMS-Behandlung

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Stimulationsprotokoll für die hochfrequente rTMS wurde Anlehnung an die Studie von George et al. [57] gewählt. Die Arbeitsgruppe fand mit nahezu identischen Stimulationsparametern eine signifikant stärkere Reduktion des HDRS gegenüber einer Placebostimulation. Wir konnten dies für die von uns durchgeführte Studie nicht nachweisen. Unterschiede lagen bei Betrachtung des Stimulationsprotokolls zum einen in der Intensität, wobei unsere Patienten jedoch mit höheren Intensitäten stimuliert wurden, was in mehreren Studien zu einem stärkeren antidepressiven Effekt führte [40, 46, 53, 151, 165, 189]. Darüber hinaus wurde bei der Mehrzahl der Patienten (9 von 12) bei George et al. [146] die antidepressive Medikation zeitweise pausiert. Der Effekt von Antidepressiva in Zusammenhang mit rTMS ist noch weitgehend unklar, mögliche Interaktionen werden unter Abschnitt 4.5 diskutiert. Die vorliegenden klinischen Ergebnisse decken sich jedoch mit denen anderer Arbeitsgruppen mit ähnlichem Studiendesign, wie Garcia-Toro et al. und Minussi et al. [52, 124]. Das Studienprotokoll für die niederfrequente Stimulation wurde nach der 1999 publizierte Arbeit von Klein et al. gewählt [100]. Aufgrund der Annahme, dass die kortikale Exzitabilität frequenzabhängig moduliert werden kann [155] und eine depressive Symptomatik mit einer Hyperaktivität im Bereich des RDLPFC einhergeht, wurde versucht dieses Areal mittels niederfrequenter Stimulation zu hemmen. Es reagierte ca. die Hälfte der 70 untersuchten Patienten unter realen Stimulationsbedingungen, jedoch nur ein Viertel aus dem Placeboarm. Ein ähnlicher Effekt konnte in unserer Studie nicht gesehen werden. Wesentliche Unterschiede liegen zum einen in der höheren Fallzahl sowie der Verwendung einer Rund- statt Schmetterlingsspule in der Untersuchung von Klein et al. [100], womit ein größeres Kortexareal stimuliert wird.

rTMS und EEG –Veränderungen

Kombinationsuntersuchungen von EEG und rTMS bei Patienten sind bisher in der Literatur wenig dargestellt und unterscheiden sich zum Teil erheblich in der angewandten Methodik, sowohl in den gewählten Stimations- als auch Ableitungsparametern. Ein direkter Vergleich ist somit wesentlich erschwert.

Jandl et al. [84] behandelten Patienten mit einer schizophrenen Negativsymptomatik mittels rTMS (10 Hz, 5 Tage) über dem linken PFC und analysierten das EEG vor und nach Stimulation. Hierbei zeigte sich eine Änderung über rechts frontotemporalen Regionen im Sinne einer Abnahme der Delta- und Betaaktivität und einer Zunahme der Alphaaktivität. Ipsilateral kam es zur Abnahme der Betaaktivität. Einen ähnlichen Effekt auf die Deltapower in der Gruppe der hochfrequenten Verumstimulation konnten wir in der vorliegenden Studie ebenfalls nachweisen, mit dem Unterschied, dass der signifikante Rückgang der Deltapower nicht über der frontalen, sondern parietalen Region nachweisbar war.

Die Arbeitsgruppe um Graf et al. [61] konnte mit sehr ähnlichen Stimationsparametern im Bereich der hochfrequenten Stimulation keine Änderungen im EEG-Powerspektrum postinterventionell darstellen, was bis auf den Abfall der Deltaaktivität in unserer Studie für die hochfrequente Stimulation auch zutraf. Weitere Studien beschreiben hemisphärenabhängige Effekte oder zeitabhängige Verläufe, die in unserer Untersuchung nicht zur Darstellung kamen (s. Tab. 2), da das EEG nicht in frühe und späte postinterventionelle Abschnitte aufgeteilt wurde, sondern im gesamten Zeitverlauf gemittelt wurde. Bisher ist ungewiss, auf welche Weise die rTMS kortikale Neurone beeinflusst und welchen zeitlichen Verlauf diese Beeinflussung nimmt. Änderungen im Transmitter-Stoffwechsel überdauern den unmittelbaren Stimulationseffekt, was Untersuchungen zeigen konnten [186]. In welchem zeitlichen Rahmen die Kortexaktivierung bzw.- deaktivierung jedoch stattfindet, ist noch nicht genau bekannt. Einige Studien beschreiben Änderungen, die bis zu 25 Minuten anhielten [187]. Hierbei handelt es sich jedoch hauptsächlich um Kohärenzanalysen. Es besteht die Möglichkeit, dass Änderungen im Bereich des EEGs vor allem während der Stimulation, oder im Milli- bis Sekundenbereich nach der Stimulation am besten nachzuweisen sind.

Okamura et al. [144] konnten nach einer 10 Hz-rTMS über dem linken frontalen Kortex im Vergleich zu einer Placebostimulation bei gesunden Probanden einen über das Stimulationsareal hinausgehenden Anstieg der Peak-Frequenz für zwei Minuten nach der Stimulation zeigen, in der dritten bis fünften Minute waren diese Effekte nicht mehr signifikant. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass die rTMS zu einer lokalisationsübergreifenden Aktivierung kortikaler Hirnareale führt, die jedoch zeitlich sehr limitiert war. Ein ähnliches Untersuchungs-Setting wurde von Jing et al. [85] gewählt, wobei Kohärenzanalysen durchgeführt wurden. Im Ergebnis war die intrahemisphärische Kohärenz stärker erhöht als die interhemisphärische, zudem zeigte sich eine Aktivierung frontoparietaler Verbindungen. Der Effekt war jedoch ebenfalls zeitlich limitiert und in den ersten drei Minuten nach Stimulation nachweisbar. In unserer Studie wurden keine Analysen der Kohärenz oder Peak-Frequenz durchgeführt und das post-EEG nicht zeitlich aufgesplittet, so dass die Ergebnisse nur den Beobachtungszeitraum von zehn Minuten beschreiben. In künftigen Studien sollte also nach den Ergebnissen von Jing et al. [85] und Okamura et al. [144] eher eine zeitlich versetzte Auswertung mit besonderer Berücksichtigung des unmittelbar nach Stimulation aufgezeichneten Bereiches erfolgen.

Wurde die hochfrequente rTMS, wie bei Griskova et al. [63] mit einem beinahe identischen Setting (bis auf geringere Stimulationsfrequenz (10 Hz) und höhere Intensität (110%)), bei gesunden Probanden angewandt, war ein stabiler Anstieg der Deltapower über zentralen Bereichen nachweisbar [63]. Der Unterschied zwischen dieser und unserer vorliegenden Untersuchung ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass es bei gesunden Probanden zu völlig gegensätzlichen kortikalen Aktivierungsprozessen im Verlauf einer rTMS kommt. Andererseits sind bisher keine direkten Vergleiche zwischen den Effekten einer 10 Hz- gegenüber einer 20 Hz rTMS durchgeführt worden, so dass zum Unterschied dieser beiden angewandten Frequenzen auf die kortikale Erregbarkeit keine Aussage möglich ist. Der interindividuelle Vergleich von Patienten und die Ermittlung von sowie der Vergleich mit Normwerten ist durch die enorme Schwankungsbreite der Powerwerte erheblich erschwert. In unserer Studie waren die Powergrößen in keinem Frequenzband normalverteilt, was die statistischen Methoden eingeschränkt. Diese Tatsache unterstützt die Vermutung, dass

möglicherweise interindividuelle Voraussetzungen hinsichtlich der Kortexaktiviertheit vor Stimulation berücksichtigt werden sollten, womit der Respons auf eine rTMS gegebenenfalls erheblich verbessert werden könnte. In funktionell bildgebenden Untersuchungen konnte dies bereits gezeigt werden [98].

In einer rTMS-Studie von Schuttner et al. [175] mit einer niedrigfrequenten Stimulation (1 Hz) über dem RDLPFC, ebenfalls bei gesunden Probanden, wurde, neben einem Reduktions-Effekt auf Angstsymptome, ein kontralateral zur Stimulation gelegener Anstieg der Thetaaktivität gezeigt. Der Effekt wurde von den Autoren mit den beobachteten rückläufigen Angstsymptomen erklärt. Allerdings wurde in der Untersuchung keine Korrelationsanalyse durchgeführt, außerdem fehlte die Placebobe- dingung, womit aus den Ergebnissen nicht auf einen rTMS-induzierten Anstieg der Thetapower geschlossen werden kann. Die Anwendung von standardisierten Skalen zur Symptomerfassung über die Depression hinaus könnte ggf. zur indi-vidualisierten und gerichteteren Anwendung von rTMS-Behandlungen beitragen.

Die große interindividuelle Schwankungsbreite in den Powergrößen ist am wahr- scheinlichsten durch eine Vielzahl an Faktoren mitbedingt. Alter, Geschlecht, Begleit- erkrankungen und die Schwere der Depression haben Einfluss auf absolute Größen und müssen bei der Interpretation zusätzlich in Betracht gezogen werden [126]. Es ist noch nicht hinreichend gesichert, in welchem Maß die angegebenen Faktoren einen Einfluß ausüben. In unserer Studie war lediglich ein diskreter Hinweis für einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Psychomotorik und Änderung der Deltapower ersichtlich.

In einer Studie bei schizophrenen Patienten mit Negativsymptomatik die von Jandl et al. [84] durchgeführt wurde, konnten nach einer 10 Hz rTMS über dem LDLPFC gegenüber einer Scheinbehandlung kontralateral überwiegend frontotemporal lokalisierte EEG-Veränderungen aufgezeichnet werden. Diese bestanden im Wesentlichen in einer Reduktion der Delta- und Betapower sowie einem Anstieg der Alphanpower. In unserer Studie zeigten sich ebenfalls ein signifikanter Abfall der Delta- power in der Verumgruppe mit hochfrequenter Stimulation des gleichen Areals sowie ein signifikanter Unterschied zwischen 1 Hz- und Placebogruppe. Die Werte für die

Placebogruppe lagen jeweils höher. Der Effekt der Betapowerreduktion sowie des Alphanpoweranstiegs ließ sich in unserer Untersuchung nicht nachweisen. Allerdings ist die Vergleichbarkeit beider Studien bereits aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung und angewandten Medikation neben weiteren Differenzen in den bestehenden Untersuchungsbedingungen stark eingeschränkt.

Von Nieber et al. [140] wurden ausgeprägte psychomotorische Retardierungen besonders mit hoher Aktivität langsamer Frequenzen in Zusammenhang gebracht. Andere Autoren berichten über einen Zusammenhang zwischen Reduktion depressiver Symptomatik und psychomotorischer Beeinträchtigung im Zusammenhang mit akuter Verlangsamung der EEG-Aktivität im Verlauf einer EKT-Behandlung [183]. In unserer Studie war, bei der Placebogruppe, in der es zu keiner signifikanten Reduktion der psychomotorischen Retardierung kam, ein signifikanter Anstieg der zentralen Thetapower zum Zeitpunkt des Behandlungsendes nachweisbar, was mit den Befunden von Nieber et al. [140] im Einklang steht. Möglicherweise erklärt sich also die nicht vorhandene Reduktion in der psychomotorischen Beeinträchtigung bei der Placebogruppe durch den Anstieg der Thetapower, der in den Verumgruppen nicht zu verzeichnen war. Der inverse Zusammenhang zwischen Änderung der Deltapower und psychomotorischem „outcome“, d.h. je niedriger die Änderung der Deltapower, desto höher die psychomotorische Beeinträchtigung am Ende der Stimulation, würde sich jedoch mit den Befunden von Silfverskiold et al. [183] decken. Ähnlichkeiten zwischen EKT und rTMS werden immer wieder diskutiert, auch hinsichtlich eines Einflusses auf die Neuroneogenese [114]. Effekte, die u. a. durch einen Anstieg des Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) im Serum depressiver Patienten nach einer rTMS erklärt werden könnten [205, 206].

In anderen Studien mit dem Ziel der Untersuchung von rTMS-EEG-Effekten, wurde zusätzlich eine Vielzahl weiterer EEG-Elektroden auf der Kalotte plaziert. Wir leiteten mit 19 Elektroden ab, in anderen Studien wurden teilweise bis zu 60 Elektroden verwandt [90]. Eine genauere Lokalisation ist hiermit möglich, zusätzlich können lokal begrenzte Effekte, die ansonsten durch eventuelle Umgebungseffekte überlagert würden, besser registriert werden. Allerdings würde eine Ableitung mit einer solch großen Anzahl an

Elektroden eine erhebliche Mehrbelastung für den Patienten dargestellt haben. Für Verlaufsuntersuchungen mit mehrfacher Wiederholung des EEGs eignet sich dieses Verfahren für depressive Patienten weniger.

Die Vergleichbarkeit der bisherigen Studien wird darüber hinaus durch zahlreiche weitere ermittelte EEG-Größen wesentlich erschwert. So bevorzugt die Arbeitsgruppe um Kähkönen die Ermittlung von sogenannten Global Mean Field Amplitudes (GFMA) als Indikator für die Kortexaktiviertheit [108]. In unserer Studie wurde die absolute power ermittelt. Diese Größe hat sich als geeignet erwiesen, unmittelbare Effekte im EEG zu erkennen, erlaubt aber auch gleichzeitig eine Aussage über den Verlauf. Die ebenfalls häufig ermittelte Größe der Kohärenz wiederum ist weniger starken Schwankungen unterworfen, jedoch gibt diese Größe die Abhängigkeit von zwei Elektroden voneinander an und eignet sich nicht zur Messung der kortikalen Aktivität, sondern eher zur Erforschung der Konnektivität.

Als weiterer Aspekt soll erwähnt werden, dass die Positionierung von EEG-Elektroden im Verhältnis zu den kortikalen Arealen bisher nur an wenigen Patienten untersucht worden ist. Hier sind v.a. interindividuelle Abweichungen mit Einfluss auf das Ergebnis der Messungen nicht auszuschließen. Gleiche Ableitpunkte könnten, je nach individueller Anatomie, unterschiedliche Kortexregionen widerspiegeln [194].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die TMS über dem motorischen Kortex den ipsilateralen und kontralateralen motorischen Kortex sowie das Cerebellum aktiviert [12], über dem präfrontalen Kortex applizierte TMS jedoch den orbitofrontalen Kortex, das anteriore Cingulum, den Thalamus und den temporalen Kortex [56, 135], welche Regionen darstellen, deren Aktivität wesentlich schlechter über ein Oberflächen-EEG abgebildet werden kann. Das EEG, mit Ermittlung regionaler Aktivitätsänderungen im Bereich der einzelnen Frequenzbänder, scheint hier für die Erfassung neurobiologischer Effekte den funktionell bildgebenden Methoden unterlegen. Jedoch wäre das EEG als Methode wahrscheinlich leichter in den klinischen Alltag zu integrieren.

Die unterschiedlichen Befunde im qEEG nach rTMS-Behandlung in den beschriebenen Studien sind, wie bereits diskutiert, sicherlich zu einem relevanten Teil auf die stark differierenden Ausgangsbedingungen, Stimulationsbedingungen und Zielsetzungen der einzelnen Studien zurückzuführen. Insgesamt sprechen die EEG-Befunde dafür, dass die rTMS sowohl modulierende als auch lokalisationsübergreifende Effekte besitzt. Nach den in unserer Studie vorliegenden Ergebnissen ist die Möglichkeit einer individuellen Responsprädiktion durch nachweisbare Veränderung in den Frequenzbändern durch das qEEG nicht gegeben, jedoch ist die statistische Aussagekraft am meist sehr kleinen untersuchten Patientenkollektiv zu gering um differenzierte Aussagen zu rTMS-induzierten EEG-Veränderungen aufzustellen. In wie weit Kohärenzanalysen, Bestimmungen der GMFA oder zeitlich höher auflösende EEG-Ableitungen sich für die Erfassung von rTMS-induzierten Effekten besser eignen bleibt zu untersuchen.

Placebobedingung und Verblindung

Die Untersuchung war doppelblind angelegt. Weder Probanden, interviewführender und untersuchender Psychologe noch in die EEG-Analyse involvierter Kollege wussten um die Behandlungsgruppe. Über die Zuordnung zur jeweiligen Stimulationsart entschied das Losverfahren.

Das Aufsuchen des optimalen Stimulationsortes und die Ermittlung der motorischen Schwelle wurden bei allen Patienten gleich gestaltet. Die Patienten der Placebogruppe wurden mit einer um 90° abgewinkelten Spule stimuliert. Die Probanden lernten jedoch nur eine Stimulationsbedingung kennen lernten und hatten keine Möglichkeit zum Vergleich. Der Effekt der partiellen Entblindung sollte somit marginal gewesen sein. Studien, die sich besonders mit dem Effekt der Placebowirkung beschäftigt haben, bevorzugen u. a. die Verwendung einer Placebospule, die den Verumbedingungen am nächsten kommen soll [42]. Hier kommt es aber zum Teil nicht zu den aversiven Nebeneffekten, so dass auch die Placebo-Spule keine optimale Placebobedingung darstellt.

Da auch nach Stimulation mit abgewinkelten Spulen intrazerebral registrierte EEG-Veränderungen bei Primaten nachgewiesen werden konnten [113], stimulierten wir die

Patienten in der Placebobedingung lediglich mit 60% der motorischen Schwelle, womit die Möglichkeit einer intrakortikalen Aktivitätsänderung noch mehr eingeschränkt wurde. Gänzlich auszuschließen ist dieser Effekt aber dennoch nicht, zumal auch in der Placebogruppe EEG-Änderungen registrierbar waren.

Der hohe Placeboeffekt und die hohen interindividuellen Unterschiede können vielfältige Ursachen haben. Alle Patienten wurden unter gleichen Bedingungen in einem ruhigen Raum mit größtmöglicher Ausschaltung von Ablenkungen und Störquellen behandelt. Dennoch können individuelle Reaktionen auf die Untersuchung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Bezüglich des EEGs wurden Aktivitätsänderungen v.a. im frontalen und präfrontalen Bereich als Prädiktor bei der Behandlung der MD allgemein beschrieben [26, 77, 80]. Bei placebokontrollierten Pharmastudien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bereits eine Besserung der depressiven Symptomatik unter der Behandlung mit Placebo aufwiesen, eine bessere Prognose hatten und zwar zusätzlich unabhängig davon, ob nach der Placebogabe eine Therapie mit Verumantidepressiva folgte. Im Rahmen von Placebobehandlungen neurologisch und psychisch erkrankter Patienten wurden reproduzierbare Veränderungen neurobiologischer Prozesse nachgewiesen. Aktivitätsänderungen im frontalen Kortex und Cingulum [196], mit Erwartungshaltung assoziierte zerebrale Dopaminfreisetzung [31, 32, 87], Veränderungen des zerebralen Glukosemetabolismus [123, 198] erhöhte Feuerraten kortikaler Neurone [9] u.a. wurden beschrieben. Diese Veränderungen sind bei medikamentöser Placebobehandlung untersucht [77] und gehen mit reproduzierbaren EEG-Veränderungen einher. Hierbei sind von Hunter et al. [77] Reduktionen der präfrontalen Thetakordanz, die während einer einwöchigen Placeboeinleitungsphase klinischer Pharmastudien auftraten, mit einer stärkeren Reduktion depressiver Symptome während der sich anschließenden pharmakologischen antidepressiven Therapie korreliert worden.

Ein signifikanter Placeboeffekt ist in vorliegender Untersuchung sowohl im Bereich des qEEGs sowie der klinischen Symptomatik nachweisbar. Dieser ist bei der Therapiemethode der rTMS nicht abwegig und wird wie oben beschrieben immer wieder auch in klinischen Studien diskutiert. Als weitere Einflussfaktoren, die den Placeboeffekt

erklären, wurden u.a. der wissenschaftliche Charakter der Studie, die Erzeugung unwillkürlicher Bewegungen (z.B. beim Aufsuchen des optimalen Reiz-ortes), lokale Effekte der Stimulation auf sensible Nervenfasern und Gesichtsmuskulatur, die damit verbundene Aversivität der Methode und die umfangreiche technische Ausrüstung diskutiert [95, 203].

Es muss in Betracht gezogen werden, dass die psychische Anspannung und Erwartungshaltung vor Beginn der Untersuchung, ohne Wissen um die Art der unbekanntem Behandlung, sich auch in der Kortexaktivierung niederschlägt. Ein gewisser „Entspannungseffekt“ nach Gewöhnung an die Behandlungsmethode kann sicherlich auch zur Erklärung des Placeboeffektes herangezogen werden. Auch in unserer Studie wurden die Patienten im Vorfeld und während der Stimulationsphase engmaschig betreut und aufgeklärt, wobei stets darauf geachtet wurde, die Erwartungshaltung nicht verbal zu fördern. Gänzlich vermeiden lässt sich eine individuell möglicherweise sehr hohe Erwartungshaltung jedoch nicht. Dieser Effekt wurde nicht systematisch mit erfasst. Für weitere Studien wäre denkbar und sinnvoll die individuelle Erwartungshaltung der Patienten durch validierte Skalen zu erfassen um einen möglichen Effekt auf klinische und elektrophysiologische Untersuchungen ermitteln zu können. Eine bessere Differenzierung zwischen Placebo- und rTMS-induzierten Effekten wäre auf diese Weise gegeben.

Stimulationsprotokoll

Ein großes Problem bei der Behandlung der Depression mittels rTMS ist die Definition eines effizienten Stimulationsprotokolls. Die letztlich in vorliegender Arbeit aber auch in anderen Studien gefundenen, wenig stark ausgeprägten [14, 61] oder zeitlich limitierten [85, 144] Änderungen der EEG-power könnten auch mit einer ungeeigneten Wahl des Stimulationsprotokolls zusammenhängen.

Die Wahl des optimalen Stimulationsortes spielt eine große Rolle. In den bisher vorliegenden Untersuchungen waren die Studien mit exakter Lokalisation hypoaktiver Areale mittels bildgebenden Verfahren denen mit „ungefährer“ Lokalisation

(sogenannte Approximationsmethoden) nicht wesentlich überlegen. Bei den Approximationsmethoden orientiert sich die Spulenplatzierung z.B. am 10-20-Schema des EEGs oder relativ zum Motorcortex, 5 cm anterior des Ortes des maximalen Summenaktionspotentials. Herwig et al. [71] wiesen jedoch nach, dass nur in ca. 30% der Fälle der DLPFC richtig getroffen wurde. Möglicherweise ließen sich mit derartigen Positionierungsverfahren auch intensivere Effekte auf das EEG nachweisen. Für Studienzwecke, gerade neurophysiologische Effekte der rTMS prüfend, sind für weitere Untersuchungen Neuronavigationsverfahren sinnvoll.

Bereits in der Einleitung wurde auf die deutlich nachweisbaren Unterschiede in der funktionellen Neuroanatomie zwischen Depressiven und gesunden Probanden eingegangen. Dabei zeigen sich, unter anderem in EEG-Untersuchungen, aber auch mit Hilfe bildgebender und neurophysiologischer Verfahren sowie molekularbiologischer Methoden, Unterschiede im zerebralen Aktivierungsmuster. Diese unterscheiden sich auch bei depressiven Patienten im Hinblick auf verschiedene klinische Ausprägungen depressiver Symptomatik. Das Gesamtbild der Depression setzt sich dabei sowohl aus pathologischen seelischen Zuständen wie z.B. Hemmung von Denken und Antrieb und trauriger Verstimmung sowie bestimmten vegetativen und somatischen Symptomen, z.B. der psychomotorischen Retardierung, zusammen. Objektive Parameter, anhand derer der Wirkungserfolg der rTMS, oder auch eine Optimierung anderer Behandlungsoptionen, bei einzelnen Patienten prognostisch besser eingeschätzt werden kann, wären bei dem vielschichtigen Krankheitsbild der Depression äußerst nützlich. Wenn man von erheblichen interindividuellen Unterschieden der zerebralen Aktivierung ausgeht, könnte die Durchführung einer individuellen funktionellen Bildgebung vor einer Magnetstimulation sinnvoll sein. Gleichzeitig ist zu überlegen in wie weit ein Verfahren, das einer komplexen vorangehenden Bildgebung bedarf, sich als einfache Behandlungsoption darstellt. Das qEEG könnte derartige Aussagen eventuell ebenfalls leisten, wenn nach individueller Kortexaktivierung der Stimulationsort und die Frequenz entsprechend moduliert werden würden.

Standardgemäß wird die Stimulationsintensität an einer bestimmten motorischen Antwort orientiert. In unserem Fall wurde die motorische Schwelle als diejenige Intensität

definiert, die in mehr als 50% der applizierten Reize eine motorische Antwort hervorruft. Fraglich ist jedoch ob die Reizschwelle der Nervenzellen im motorischen Kortex (MC) auf die anderer Kortexareale übertragbar ist. Der MC verhält sich anders als benachbarte Kortexregionen. Hier ist unter anderem die Krampfschwelle am niedrigsten [201]. EEG-Studien zeigen zusätzlich eine geringere Reaktivität des PFC als des MC unter rTMS. Diese suggerieren eine Mindeststimulationsintensität im Bereich der motorischen Schwelle [89, 149]. Derzeitige allgemeine Tendenz ist, höhere Intensitäten zu verwenden. Die Mehrheit der Studien, die eine Intensität von 80% der motorischen Schwelle verwendeten, zeigten nur diskrete Effekte [3, 11, 57, 59], Studien die eine höhere Reizstärke verwenden erreichten dagegen oftmals ausgeprägtere antidepressive Wirkungen [40, 46, 53, 151, 165, 189]. Obwohl EEG-Studien zeigen konnten, dass die über dem linken motorischen Kortex applizierte TMS sowohl zu lokalen EEG-Aktivitätsänderungen als auch zu einem nach 20 Sek. beobachtetem Übergreifen dieser auf die rechte Hemisphäre führte [79, 106], schienen die nach links präfrontal applizierten TMS-Formen registrierten EEG-Effekte zu einem relevanten Ausmaß intensitätsabhängig zu sein [91]. Studien, welche die TMS über präfrontalen und motorischen Arealen verglichen [90, 92], fanden trotz einheitlicher Stimulationsintensitäten Unterschiede in den registrierten EEG-Aktivitäten. In beiden Studien konnte Kahkonen et al. zeigen, dass sich die GMFA bei Stimulation des präfrontalen und motorischen Kortex mit identischen Intensitäten unterschied. Die Unterschiede des neuronalen Ansprechens werden von den Autoren mit verschiedenen Effekten auf die Neurotransmitterfunktion erklärt [92]. Da die neurochemische Regulation kortikaler Zellen zwischen verschiedenen Hirnarealen differiert [170] können je nach Stimulationsort unterschiedliche Intensitäten zur Provokation eines ähnlich starken Effektes benötigt werden.

Die optimale Ermittlung der Stimulationsintensität ist bisher noch nicht befriedigend geklärt. Schlussfolgernd aus den bisher vorliegenden Studien müssten höhere Stimulationsintensitäten gewählt werden um ausgeprägtere EEG-Effekte und größere antidepressive Wirksamkeit durch rTMS zu erzielen. Möglicherweise ist eine, auch in unserer Untersuchung, fehlende Überlegenheit der Verum- gegenüber der Placebostimulation auf eine zu niedrig gewählte Stimulationsintensität zurückzuführen.

Trotz des seltenen Auftretens von Nebenwirkungen steigt die Gefahr der Konvulsionen unter Intensitätserhöhung. Um die Gefahr der Anfallsprovokation in einem vertretbaren Rahmen zu halten und die rTMS als sicheres Verfahren gegenüber der EKT deutlich abzugrenzen sind hier jedoch bestimmte Grenzen vorbestimmt [201, 202]. Da die in den Sicherheitsbestimmungen definierten Reizintensitäten innerhalb der klinischen Studien einzuhalten sind, liegen keine Untersuchungen zur antidepressiven Response bei wesentlich höheren Stimulationsintensitäten vor.

4.4 TMS-unabhängige Einflussfaktoren

Ursachen für die Diskrepanz zwischen den in unterschiedlichen Studien (s. Tab. 2) beobachteten Effekten der rTMS auf das EEG sind theoretisch unbegrenzt. Die Studien sind aufgrund der Vielzahl verwendeter unterschiedlicher Studienprotokolle und Stimulationsparameter nicht vergleichbar. Weitere Einflussfaktoren sollen in folgenden Abschnitten diskutiert werden.

Bereits die in den Studien eingeschlossene Patientenkiel ist sehr inhomogen. Klinische Merkmale der Patienten scheinen jedoch gerade die Response auf die Methode zu beeinflussen. Einen Negativprädiktor stellt beispielsweise eine psychotische Depression dar [64], zusätzlich wird auch höheres Lebensalter als Negativprädiktor diskutiert [46]. Aber auch die Begleitmedikation beeinflusst das Behandlungs-outcome und qEEG-Befunde.

Medikation

Unsere Untersuchungen wurden an pharmakologisch vorbehandelten Patienten vorgenommen. Es handelt sich um Verlaufsuntersuchungen, bei denen die Variable „Medikation“ konstant gehalten wurde, die rTMS also „add-on“ angewandt wurde. Obwohl die Dosis der Medikation zwei Wochen vor und während der Stimulation nicht verändert wurde, ist ein Effekt der Psychopharmaka auf die vorliegenden EEG-

Ergebnisse nicht gänzlich auszuschließen. In der Literatur wird beschrieben, dass verschiedene Substanzen, z.B. aus der Gruppe der Benzodiazepine eine Erhöhung der motorischen Schwelle bewirken [34]. Einige unserer Patienten erhielten lediglich bei Bedarf bis zu 1,0 mg Lorazepam. Dies ist in klinischen Studien bei stationär behandelten, schwerer depressiven Patienten nicht umgehbar. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass am Abend und am Morgen vor der rTMS keine Benzodiazepine gegeben wurden, so dass gemessen an der Halbwertszeit der Medikation, kein Einfluss mehr auf die EEG-Analysen stattgefunden haben dürfte. Auch stimmungsstabilisierende Präparate wie Carbamazepin [207] und Lamotrigen [120] wirken in ähnlicher Weise auf die motorische Schwelle und könnten die erwünschte Wirkung des exzitatorischen rTMS-Effekts hemmen, bzw. die hemmende Wirkung verstärken. Diese Phasenprophylaxe war Kontraindikation für den Einschluss in die Studie.

Eine Studie konnte zeigen, dass bei antidepressiv mit Amitriptylin behandelten Patienten eine add-on durchgeführte rTMS rascher zum gewünschten antidepressiven Effekt führte, als eine Monotherapie mit Amitriptylin [165]. Amitriptylin erhielten in der von uns durchgeführten Untersuchung nur zwei Patientinnen, eine Patientin der 20 Hz rTMS- und eine Patientin der Scheinbehandlungsgruppe, beide respondierten, wobei hieraus nicht generell auf einen positiven add-on-Effekt der rTMS geschlossen werden kann. Es wurde auch eine Studie mit Paroxetin und rTMS durchgeführt, wobei sich kein augmentierender rTMS-Effekt nachweisen ließ [159]. In unserer Studie erhielt kein Patient Paroxetin. Eine TMS (im single-pulse-Verfahren appliziert) hatte als add-on-Therapie zu Citalopram und Trazodon eine Responserate von nahezu 67% [25]. Citalopram erhielten in unserer Studie drei Patienten, aus jeder Behandlungsgruppe ein Patient, wobei lediglich der Patient der Scheinbehandlungsgruppe respondierte. Empirisch können wir diesen beobachteten Effekt also nicht bestätigen, was jedoch statistisch keine Aussagekraft besitzt, da aufgrund der niedrigen Fallzahl eine Schichtung der Patienten nach angewandter Medikation nicht möglich war. In der 20 Hz- Gruppe erhielt z.B. ein Patient Maprotilin, einer Reboxetin. Beide Substanzen kamen in den anderen Gruppen nicht zur Anwendung. Nur ein Patient (1 Hz Gruppe) wurde mit Nefazodon behandelt, insgesamt wurden 10 verschiedene antidepressive Substanzen verwendet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es jedoch nicht, die rTMS als add-on Verfahren zu einer spezifischen antidepressiven Medikation zu prüfen, vielmehr den Effekt verschiedener Stimulationen bei konstant medikamentös behandelten Patienten auf Klinik und qEEG zu ermitteln. Die Datenlage lässt somit anhand der kleinen Stichprobe keine Aussagen zu Effekten der rTMS auf eine bestimmte Psychopharmakotherapie zu. Dies muss größeren Studien unter Einbeziehung sehr viel höherer Patientenzahlen und anderen primären outcome-Kriterien vorbehalten bleiben.

Alter und Geschlecht der Patienten

Als weiterer wesentlicher Einflussfaktor auf Stimulationsergebnisse gilt das Patientenalter. Der diskutierte Einfluss wird v. a. durch die im Alter zunehmende präfrontale Atrophie begründet. Untersuchungen zeigten, dass sich im Alter die Distanz zwischen Schädel und PFC in größerem Maße als die zwischen Kalotte und motorischem Kortex ändert [134], weshalb die Erreichbarkeit frontaler kortikaler Neurone durch die rTMS im Alter eingeschränkt sein könnte. In unserer Untersuchung waren die Patienten im Mittel $56,4 \pm 11,1$ Jahre alt, nur sechs Patienten waren älter als 65 Jahre, weshalb diese Einflüsse, obwohl sie nicht systematisch untersucht wurden, eher unwahrscheinlich sind. Statistisch signifikante Altersunterschiede fanden sich zudem zwischen den Gruppen nicht.

Zu Geschlechtsdifferenzen gibt es bezüglich der Wirksamkeit einer rTMS keine Daten in der Literatur. Es liegen jedoch Studienergebnisse zum qEEG und Geschlechtsdifferenzen vor. Bei Frauen konnte eine höhere präfrontale Thetapower als bei Männern nachgewiesen werden [126]. In unsere Studie wurden insgesamt 22 Frauen und 8 Männer eingeschlossen. Eine statistische Analyse von Unterschieden war aufgrund der ungleich verteilten Geschlechter nicht als sinnvoll zu betrachten.

Klinische Einflussfaktoren

Wie bereits im Einleitungsteil erörtert, wird von einigen Autoren das qEEG als Instrument in der Subklassifikation von psychiatrischen Krankheitsbildern, u. a. der Depression betrachtet. Hier wurden Unterschiede im EEG-Muster bei starker begleitender Angstsymptomatik [122], rezidivierenden depressiven Episoden, vaskulär bedingten Störungen [45] und Patienten die besonders gut auf Placebobehandlung ansprachen [77, 110] beschrieben.

Diese Subfaktoren fanden in den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie keine Beachtung. Vaskulär bedingte Störungen wurden in der zerebralen Bildgebung ausgeschlossen. Eine vorherige Placebobehandlung wurde bei keinem der Patienten durchgeführt.

Weiter unberücksichtigt für die statistische Analyse blieben wegen der hohen Schwankungsbreiten und hohen Heterogenität unterschiedliche Charakteristika der depressiven Erkrankung wie z.B. Anzahl der depressiven Episoden, Dauer der aktuellen depressiven Episode. Lediglich vier der Patienten hatten eine erste depressive Episode, alle anderen mehr als drei, was aber zwischen drei und 20 Episoden variierte. Auch die Frage nach rezidivierenden depressiven Störungen als möglicher Negativprädiktor muss also größeren Studien vorbehalten bleiben, stellt aber einen interessanten Ansatzpunkt dar. In wie weit der antidepressive Effekt der rTMS durch eine Konsolidierung der depressionstypischen Veränderungen in der Informationsverarbeitung gehemmt wird, bleibt offen. Möglicherweise ist die Einflussnahme in einem früheren Stadium der Depression besser möglich, da eine Verfestigung depressionstypischer Veränderungen in der Informationsverarbeitung auf neuronaler Ebenen noch nicht stattgefunden hat [73].

Auch das Ausmaß frontaler Dysfunktionen spielt für die Response auf die rTMS eine Rolle. Klinische Hinweise für frontale Dysfunktionen ergeben sich, nach Walter et al. aus der psychopathologischen Querschnittssymptomatik, Lebensalter (kompensatorischer „Shift“ der kortikalen Aktivität von frontalen zu parietookzipitalen Arealen), prämorbidem Leistungsfähigkeit, Dauer der Erkrankung, Medikation und Testleistung. So profitierten Patienten z.B. besonders von hochfrequenter TMS über dem linken

DLPFC wenn zuvor gute Leistungen in bestimmten Tests (Mirror drawing test, Kopfrechnen) erzielt wurden [43, 67, 199].

In jeder Hinsicht sind weitaus größere Fallzahlen notwendig um einzelne klinische Einflussfaktoren in ihrer Bedeutung für Respons und rTMS induzierte qEEG-Änderungen zu definieren.

4.5 Prognostische Bedeutung des EEGs

Bereits in der Einleitung wurde auf die deutlich nachweisbaren Unterschiede in der funktionellen Neuroanatomie zwischen depressiven und gesunden Probanden eingegangen. Dabei zeigen sich, u. a. im EEG Unterschiede im zerebralen Aktivierungsmuster. Auch die unterschiedliche Art der klinischen Manifestation depressiver Symptome führt zu Differenzen in diesem Muster. Das Gesamtbild der Depression setzt sich sowohl aus pathologischen seelischen Zuständen wie z.B. Hemmung von Denken und Antrieb und trauriger Verstimmung, als auch bestimmten vegetativen und somatischen Symptomen, z.B. der psychomotorischen Retardierung zusammen. U. a. wurde ein hoher Respons auf rTMS besonders bei depressiven Patienten die an Schlafstörungen leiden beschrieben [16].

Objektive Parameter, anhand derer der Effekt einer rTMS oder auch anderer Behandlungsoptionen prognostisch besser eingeschätzt werden kann, wären bei diesem vielschichtigen Krankheitsbild äußerst nützlich. Das qEEG könnte hierbei in der Subklassifikation der Depression nützlich sein, beispielsweise korreliert die Schwere der Symptomatik mit Parametern der Thetaaktivität, und eventuell auch als prognostischer Parameter fungieren. Für weitere Studien ist die Ermittlung von rTMS-Effekten auf bestimmte zerebrale Aktivierungsmuster von Bedeutung. Hierzu sollten zunächst bei gesunden Probanden rTMS-Effekte auf das EEG geprüft werden. Aus der hohen Varianz der EEG-Daten könnte geschlussfolgert werden, dass depressive Patienten hohe interindividuelle Differenzen in der kortikalen Aktiviertheit aufweisen, so dass für weitere Untersuchungen Gruppen depressiver Patienten mit ähnlichen

Aktivierungsmustern gebildet werden müssen, um den Effekt unterschiedlicher rTMS-Stimulationsverfahren messen zu können. Darüberhinaus wären Kombinationen mit bildgebenden Verfahren eventuell für eine optimale Therapieplanung notwendig. Wie bereits in Abschnitt 4.3 diskutiert bleibt zu prüfen ob die Durchführung von Kohärenzanalysen, GMFA oder zeitlich hochauflösenden EEGs eine bessere Deutung der rTMS-induzierten Effekte und Optimierung von Stimulationsparametern zulässt.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen im qEEG bei je 10 Patienten mit einer Major Depression unter zwei verschiedenen rTMS-Behandlungsmethoden (20 Hz über LDLPFC, 1 Hz über RDLPFC) sowie einer Placebobehandlung verglichen.

Sowohl bei der hochfrequenten Verum- als auch Placebostimulation fand sich klinisch die gleiche Anzahl an respondierenden Patienten. Gruppenunterschiede konnten klinisch weder für den Schweregrad der Depression noch für die psychomotorische Beeinträchtigung ermittelt werden.

Die Auswertung der qEEG-Analysen im Verlauf und im Gruppenvergleich ergaben Hinweise dafür, dass abhängig von der Stimulationsart, wenn auch diskrete, so doch reproduzierbare qEEG-Effekte bei den Patienten durch rTMS erzeugt werden können. Der deutlichste Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen zeigte sich bei Betrachtung der langsamen Frequenzen. So konnte durch hochfrequente Stimulation eine Abnahme der Deltaaktivität, nach Placebostimulation jedoch ein Anstieg beobachtet werden, was sich auch in Unterschieden der prä-post-Differenzen der Deltapower widerspiegelte. Dieser zeigte sich sowohl zwischen 1 Hz- und Placebostimulationsgruppe als auch zwischen 20 Hz- und Placebogruppe, nicht jedoch zwischen den Verumbedingungen. Weiterhin nahm auch die Thetapower in der Placebogruppe im Verlauf zu, was zu signifikanten Gruppenunterschieden in den prä-post-Differenzen zwischen den Verum- und der Placebobedingung, nicht zwischen beiden Verumgruppen führte. Die Effekte waren unmittelbar am Stimulationsort aber auch in davon entfernten Kortexregionen nachweisbar.

Der generelle Unterschied zwischen Verumstimulationsformen und Scheinbehandlung lag somit im Anstieg der langsamen Frequenzen in der Placebogruppe, während sich in den Verumgruppen ein gegenteiliger Effekt darstellen liess.

Voruntersuchungen an gesunden Probanden zeigten einen inversen Effekt: einen Anstieg der Deltapower nur nach realer (10 Hz) nicht nach Placebostimulation. Den Unterschied der Stimulationsfrequenzen nicht berücksichtigend, scheint es bei depressiven Patienten unter Vorbehalt somit zu gegensätzlichen kortikalen Aktivierungsprozessen im Verlauf einer rTMS zu kommen.

Die Scheinbehandlung hatte in unserer Studie einen deutlichen, wenn auch gegenläufigen Effekt auf das EEG. Die klinische Symptomatik unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant, so dass Placeboeffekte zu diskutieren sind. Diese scheinen mit EEG-Veränderungen einherzugehen, wie auch schon pharmakologische Voruntersuchungen zeigen konnten.

Bei Betrachtung der allgemeinen Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen und Klinik waren Abhängigkeiten nur für die Deltapower ermittelbar, deren Änderung negativ mit der Änderung der psychomotorischen Beeinträchtigung korrelierte. Somit scheint z.B. eine Abnahme der psychomotorischen Beeinträchtigung eine Zunahme der Deltapower zu bewirken oder umgekehrt, was sich mit Ergebnissen aus einer EKT-Studie deckt.

Die getroffenen Aussagen werden durch die geringe Fallzahl relativiert. Eine Aussage zum prädiktiven Wert des qEEGs und den Therapieverlauf bei rTMS ist deshalb anhand vorliegender Ergebnisse nicht möglich und bedarf der Analyse weit größerer Patientenzahlen.

Nahezu alle Studien, die sich mit rTMS und den hervorgerufenen Veränderungen beschäftigen betonen die Notwendigkeit einer individuellen Anpassung von Stimulationsparametern, was jedoch in der Planung der einzelnen Studien bisher wenig Berücksichtigung fand. In dem komplexen und vielschichtigen Krankheitsbild der Depression ist die Erforschung, nicht zuletzt aufgrund der großen sozialmedizinischen Relevanz und Prävalenz der Erkrankung, von Faktoren, die zu einer Therapieoptimierung führen könnten, ein erstrebenswertes Ziel.

Das qEEG könnte sich zur Subklassifikation von Krankheitsbildern anwenden lassen und obwohl hier noch keine Aussage über einen eventuellen prädiktiven Wert getroffen werden kann, ist dies nach Überprüfung in größer angelegten Studien durchaus denkbar. Um die Wertigkeit von qEEG-Analysen als Verlaufsparemeter einer rTMS-Behandlung zu ermitteln, sind aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der z.T. von psychopathologischen Faktoren abhängigen EEG-Parameter bei Depressionen künftig Studien an gesunden Probanden noch weiter zu optimieren und größere Gruppen depressiver Patienten mit ähnlichen psychopathologischen Merkmalen und ähnlichen EEG-Aktivierungsmustern zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Abercrombie, H., Schaefer, S., Larson, C., Oakes, T., Lindgren, K. and Holden, J., Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients, *Neuroreport*, 9 (1998) 3301-7.
- 2 American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, B&T, 4. Auflage, ISBN-10: 0890420254 (1994).
- 3 Avery, D., Claypole, K., Robinson, L., Neumaier, J., Dunner, D., Scheele, L., Wilson, L. and Roy-Byrne, P., Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data, *J Nerv Ment Dis*, Vol. 187, 1999, pp. 114-7.
- 4 Barker, A., Jalinous, R. and Freeston, I., Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, *Lancet*, 1 (1985) 1106-7.
- 5 Batuev, A. and Iovleva, N., Changes in spectral coherent characteristics of EEG in the early postpartum period in mothers with anxious and depressed mood, PMID: 15252704 *Research Center Psychophysiology of Mother and Child* (2003).
- 6 Ben-Shachar, D., Belmaker, R., Grisaru, N. and Klein, E., Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines, *J Neural Transm*, 104 (1997) 191-7.
- 7 Ben-Shachar, D., Gazawi, H., Riboyad-Levin, J. and Klein, E., Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain., *Brain Res*, 816 (1999) 78-83.
- 8 Bench, C., Friston, K., Brown, R., Scott, L., Frackowiak, R. and Dolan, R., The anatomy of melancholia- focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression, *Psychol Med*, 22 (1992) 607-15.
- 9 Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B. and Lopiano, L., Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus, *Nat Neurosci*, 7 (2004) 587-8.
- 10 Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J., Omeo, S., Curra, A., Gilio, F., Modugno, N. and Manfredi, M., Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man., *Exp Brain Res.*, 122 (1998) 79-84.
- 11 Berman, R., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A., Hoffmann, R., Hu, X., Charney, D. and Boutros, N., A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression, *Biol Psychiatry*, 47(4) (2000) 332-7.
- 12 Bohning, D., Shastri, A. and Mc Connell, K., A combined TMS/fMRT study of intensity dependent TMS over motor cortex, *Biol Psychiatry*, 45 (1999) 385-94.
- 13 Bortolomasi, M., Minelli, A., Fuggetta, G., Perini, M., Comencini, S., Fiaschi, A. and Manganotti, P., Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients., *Psychiatr Res*, 150 (2007) 181-6.
- 14 Boutros, N., Berman, R., Hoffman, R., Miano, A., Campbell, D. and Ilmoniemi, R., Electroencephalogram and repetitive transcranial magnetic stimulation, *Depress Anxiety*, 12(3) (2000) 166-9.

- 15 Boutros, N., Gueorguieva, R., Hoffman, R., Oren, D., Feingold, A. and Berman, R., Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression, *Psychiatry Res*, 113(3) (2002) 245-54.
- 16 Brakemeier, E., Luborzewski, I., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N. and Bajbouj, M., Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*, 41 (2007) 395-403.
- 17 Brasil-Neto, J., de Araujo, D., Teixeira, W., Araujo, V. and Boechat-Barros, R., Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment., *Arq Neuropsiquiatr.*, 62(1) (2004) 21-5.
- 18 Bruder, G., Fong, R., Tenke, C., Leite, P., Towey, J., Stewart, J., McGrath, P. and Quitkin, F., Regional Brain Asymmetries in Major Depression with or without an Anxiety Disorder: A Quantitative Electroencephalographic Study, *Biol Psychiatry*, 41 (1997) 939-48.
- 19 Bruder, G., Tenke, C., Warner, V., Nomura, Y., Grillon, D., Hille, J., Leite, P. and Weissmann, M., Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders, *Biol Psychiatry*, 57(4) (2005) 328-35.
- 20 Buchsbaum, M., Holcomb, H. and De Lisi, L., Anteroposterior gradient in glucose use in schizophrenia and affective disorders, *Biol Psychiatry*, 41 (1984) 1159-66.
- 21 Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E., Hallett, M. and Cohen, L., Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, 48 (1997) 1398-403.
- 22 Chen, W., Mima, T., Siebner, H., Oga, T., Hara, H., Satow, T., Begum, T., Nagamine, T. and Shibasaki, H., Low frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas, *Clinical Neurophysiology*, 114(9) (2003) 1628-37.
- 23 Cohrs, S., Tergau, F., Korn, J., Becker, W. and Hajak, G., Suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation elevates thyroid-stimulating hormone in healthy male subjects, *J Nerv Ment Dis*, 189 (2001) 393-7.
- 24 Conca, A., Konig P, Hausmann A., Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand*, 101(3) (2000) 246-8.
- 25 Conca, A., Swoboda, E., Konig, P., Koppi, S., Beraus, W., Kunz, A., Fritzsche, H. and Weiss, P., Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment, *Hum Psychopharmacol*, 15(6) (2000) 429-38.
- 26 Cook, I. and Leuchter, A., Prefrontal changes and treatment response prediction in depression, *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6 (2001) 113-20.
- 27 Counter, S., Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89 (1993) 341-8.
- 28 Coutin-Churchman, P., Anez, Y., Uzcategui, M., Alvarez, L., Vergara, F., Mendez, L. and Fleitas, R., Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting., *Clin Neurophysiol*, 114(12) (2003) 2294-306.
- 29 Davidson, R., Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion, *Brain Cogn* (1992) 125-51.

- 30 Davidson, R., Chapman, J. and Chapman, L., Task-dependent EEG asymmetry discriminates between depressed and non-depressed subjects, *Psychophysiology*, 24 (1987) 585.
- 31 De la Fuente-Fernandez, R., Phillips, A., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D., Ruth, T. and Stoessl, A., Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward, *Behav Brain Res*, 136 (2002) 359-62.
- 32 De la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. and Stoessl, A., Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease, *Science*, 293 (2001) 1164-6.
- 33 Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H. and Kayser, J., Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker or depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients, *Neuropsychobiology* (2000).
- 34 Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Meglio, M., Cioni, B., Tamburrini, G., Tonali, P. and Rothwell, J., Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex., *Clin Neurophysiol*, 111(5) (2000) 794-9.
- 35 Dilling, H., Mombour, W. and Schmidt, M., Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien., Huber, Bern, Auflage: 5., durchges. u. erg. A. (Dez. 2004); ISBN-10: 3456841248 (2004).
- 36 Dolan, F., Bench, C. and Liddle, P., Dorsolateral prefrontal dysfunction in the major psychoses: symptoms or disease specify, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56 (1993) 1290-4.
- 37 Drevets, W., Prefrontal cortical amygdalar metabolism in major depression, *Ann NY Acad Sci*, 877 (1999) 614-37.
- 38 Dunn, R., Willis, M., Benson, B., Repella, J., Kimbrell, T., Ketter, T., Speer, A., Osuch, E. and Post, R., Preliminary findings of uncoupling of flow and metabolism in unipolar compared with bipolar affective illness and normal controls, *Psychiatr Res*, 140 (2005) 181-98.
- 39 Ende, G., Demirakca, T. and Tost, H., The biochemistry of dysfunctional emotions: proton MR spectroscopic findings in major depressive disorder., *Prog Brain Res*, 156 (2006) 481-501.
- 40 Epstein, C., Figel, G., Mc Donald, W., Amazon-Leece, J. and Figel, L., Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients, *Psychiatric Annals*, 28 (1998) 36-9.
- 41 Erhardt, A., Sillaber, I., Welt, T., Muller, M., Singewald, N. and Keck, M., Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphinesensitized rats during abstinence, *Neuropsychopharmacology*, 29 (2004) 2074-80.
- 42 Eschweiler, G., Physikalische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. In G. Eschweiler, B. Wild and M. Bartels (Eds.), *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie*, Steinkopf, Darmstadt, 2003, pp. 143-150.
- 43 Eschweiler, G., Wegerer, C. and Schlotter, W., Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) in major depression, *Psychiatry Res*, 99 (2000) 161-72.
- 44 Evers, S., Bockermann, I. and Nyhuis, P., The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event related potential study, *Neuroreport*, 12(13) (2001) 2915-8.

-
- 45 Fabre, I., Galinowski, A., Oppenheim, C., Gallarda, T., Meder, J., De Montigny, C., Olie, J. and Poirier, M., Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial., *Int J Geriatr Psychiatry* (2004) 833-42.
- 46 Figiel, G., Epstein, C., McDonald, W., Amazon-Leece, J., Figiel, L., Saldivia, A. and Glover, S., The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10 (1998) 20-5.
- 47 First, M., *Structured clinical interview for DSM IV (SCID)*, American Psychiatric Press (1995).
- 48 Fitzgerald, P., Brown, T., Marston, N., Daskalakis, Z., De Castella, A. and Kulkarni, J., Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial., *Arch Gen Psychiatry*, 60 (2003) 1002-8.
- 49 Fregni, F., Santos, C., Mychkowski, M., Rigolino, R., Gallucci-Neto, J., Barbosa, E., Balente, K., Pascual-Leone, A. and Marcolin, M., Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (2004) 1171-4.
- 50 Fugetta, G., Pavone, E., Fiaschi, A. and Manganotti, P., Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: A combined EEG and TMS study, *Hum Brain Mapp*, Epub ahead of print (2007).
- 51 Gallhofer, B. and Jantscher, M., Quantitative Wach-Elektroenzephalographie, *Z. EEG-EMG*, 25 (1994) 1-15.
- 52 Garcia-Toro, M., Pascual-Leone, A., Romera, M., Ganzalez, A., Mico, J. and Ibarra, O., Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication -resistant depression, *J Affective Disord*, 64 (2001) 271-5.
- 53 Garcia-Toro, M., Pascual-Leone, A., Romera, M., Ganzalez, A., Mico, J. and Ibarra, O., Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71 (2001) 546-8.
- 54 George, M. and Belmaker, R., *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*, American Psychiatric Press (2000).
- 55 George, M., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A., Oliver, N. and Li, X., A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression, *Biol Psychiatry*, 99 (2000) 161-72.
- 56 George, M., Stallings, L., Speer, A., Nahas, Z., Spicer, K., Vincent, D., Bohing, D., Cheng, K., Molloy, M., Teneback, C. and Risch, S., Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely, *Hum Psychopharmacol.*, 14 (1999) 161-70.
- 57 George, M., Wassermann, E., Kimbrell, T., Little, J., Williams, W., Danielson, A., Greenberg, B., Hallett, M. and Post, R., Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial, *Am J Psychiatry*, 154 (1997) 1752-6.
- 58 George, M., Wassermann, E., Kimbrell, T., Little, J., Williams, W., Danielson, A., Greenberg, B., Hallett, M. and Post, R., Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial., *Am J Psychiatry*, 156(4) (1999) 669-70.

- 59 George, M., Wassermann, E., Williams, W., Callahan, A., Ketter, T., Basser, P., Hallett, M. and Post, R., Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression, *Neuroreport*, 6 (1995) 1853-6.
- 60 Gordon, B., Lesser, R., Rance, N., Hart, J.J., Webber, R., Uematsu, S. and Fisher, R., Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75 (1990) 371-77.
- 61 Graf, T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U., Noss, R., Fisch, H. and Schlaepfer, T., High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep., *Psychiatry Res.*, 107(1) (2001) 1-9.
- 62 Gratton, G., Coles, M. and Donchin, E., A new method for off-line removal of ocular artifact, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55 (1983) 468-484.
- 63 Griskova, I., Ruksenas, O., Dapsys, K., Herpertz, S. and Hoepfner, J., The effects of 10Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects, *Neurosci Lett.*, 419 (2007) 162-7.
- 64 Grunhaus, L., Dannon, P., Schreiber, S., Dolberg, O., Amiaz, R., Ziv, R. and Lefkifker, E., Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study, *Biol Psychiatry*, 47 (2000) 314-24.
- 65 Hamilton, M., Development of a rating scale for primary depression illness, *Soc Clin Psychol*, 4 (1961) 561-71.
- 66 Hausmann, A., Pascual-Leone, A., Kemmler, G., Rupp, C., Lechner-Schoner, T., Kramer-Reinstadler, K., Walpoth, M., Mechtcheriakov, S., Conca, A. and Weiss, E., No deterioration on cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial, *Clin Psychiatry*, 65 (2004) 772-82.
- 67 Hempel, A., Giesel, F., Eschweiler, G., Schönknecht, P., Essig, M. and Schröder, J., Frontale Dysfunktion und TMS, *Nervenheilkunde*, 22 (2003) 200-3.
- 68 Henninghausen, A correction method for DC drift artefacts, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86 (1993) 199-204.
- 69 Henriques, J. and Davidson, R., Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects, *J Abnorm Psychol*, 96 (1990) 22-31.
- 70 Herwig, U., Lampe, Y., Juengling, F., Wunderlich, A., Walter, H., Spitzer, M. and Schönfeld-Lecuona, C., Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data, *Journal of Psychiatric Research*, 2003 (2002) 267-75.
- 71 Herwig, U., Padberg, R., Unger, J., Spitzer, M. and Schönfeld-Lecuona, C., Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of "standard" coil positioning, *Biol Psychiatry*, 50 (1999) 58-61.
- 72 Höflich, B., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S. and Möller, H., Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Drug-Resistant Major Depression- A Report of Two Cases, *Human Psychopharmacology*, 8 (1993) 361-5.
- 73 Holtzheimer, P., Russo, J., Claypoole, K., Roy-Byrne, P. and Avery, D., Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation, *Depress Anxiety*, 19 (2004) 24-30.

- 74 Höppner, J., Gierow, W., Schläfke, D., Ernst, K., Herpertz, S. and Richter, J., Alpha power asymmetry in patients with depressive disorders. A quantitative EEG study., *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 13 (2006) 79-82.
- 75 Höppner, J., Schulz, M., Mau, R., Irmisch, W., Schläfke, D. and Richter, J., Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 253 (2003) 103-9.
- 76 Hunter, A., Cook, I. and Leuchter, A., The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder., *Psychiatr Clin North Am*, 30 (2007) 105-24.
- 77 Hunter, A., Leuchter, A., Morgan, M. and Cook, I., Changes in Brain-function (Quantitative EEG Cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression, *Am J Psychiatry*, 163 (2006) 1426-32.
- 78 Ikeda, T., Kurosawa, M., Uchikawa, C., Kitayama, S. and Nukina, N., Modulation of monoamine transporter expression and function by repetitive transcranial magnetic stimulation, *Biochem Biophys Res Commun*, 327 (2005) 218-24.
- 79 Ilmoniemi, R., Virtanen, Ruohonen, Karhu, J., Aronen and Katila, Neural responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity, *Neuroreport*, 8 (1997) 3537-3540.
- 80 Iosifescu, D., Greenwald, S., Delvin, P., Alpert, J., Hamil, S. and Fava, m., Frontal EEG predicts clinical response to SSRI treatment in major depressive disorder, poster presented at the 44th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) (2004).
- 81 Isogawa, K., Fujikimi, M., Akiyoshi, J., Tsutsumi, T., Kodama, K., Matsushita, H. and Tanaka, Y., Anxiolytic suppression of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced anxiety in the rats, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2005).
- 82 Iyer, M., Schleper, N. and Wassermann, E., Priming Stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, *Neurosci*, 23 (2003) 10867-72.
- 83 Izumi, S., Takase, M., Arita, M., Masakado, Y., Kimura, A. and Chino, N., Transcranial magnetic stimulation-induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103 (1997) 319-22.
- 84 Jandl, M., Bittner, R., Sack, A., Weber, B., Gunther, T., Pieschl, D., Kaschka, W. and Maurer, K., Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open label study, *J Neural Transm*, 112(7) (2005) 955-67.
- 85 Jing, H. and Takigawa, M., Observation of EEG coherence after repetitive transcranial magnetic stimulation, *Clin Neurophysiol*, 111(9) (2000) 1620-31.
- 86 Juckel, G., Mendlin, A. and Jacobs, B., Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression., *Neuropsychopharmacology*, 21 (1999) 391-8.
- 87 Kaasinen, V., Aalto, S., Nagren, K. and Rinne, J., Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans, *Am J Psychiatry*, 159 (2002) 2352-6.
- 88 Kahkonen, S., Kesäniemi, M., Nikouline, V., Karhu, J., Ollikainen, M., Holi, M. and Ilmoniemi, R., Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG, *Neuroimage*, 14 (2001) 322-28.

-
- 89 Kahkonen, S., Komssi, S., Wilenius, J. and Ilmoniemi, R., Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression, *Psychopharmacology*, 18 (2005).
- 90 Kahkonen, S., Komssi, S., Wilenius, J. and Ilmoniemi, R., Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity dependent EEG-responses in humans, *Neuroimage*, 24 (2004) 955-60.
- 91 Kahkonen, S., Komssi, S., Wilenius, J. and Ilmoniemi, R., Reactivity of the prefrontal cortex as a function of TMS stimulus intensity. An EEG Study, in *Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism*, VDE Verlag Berlin (2002) 1082-3.
- 92 Kahkonen, S., Wilenius, J., Komssi, S. and Ilmoniemi, R., Distinct differences in cortical reactivity of motor and prefrontal cortices to magnetic stimulation, *Clin Neurophysiol*, 115 (2004) 583-8.
- 93 Kano, M., Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M. and Mano, Y., Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum, *Neuro Sci*, 217 (2004) 73-81.
- 94 Kano, M., Matsuoka, T., Iida, H. and Nakajima, T., The topographical features of EEGs in patients with affective disorders, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 83 (1992) 124-129.
- 95 Kaptchuk, T., Goldman, P., Stone, D. and Stason, W., Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*, 54 (2000) 786-92.
- 96 Keck, M. and Hosboer, F., Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders, *Peptides*, 22 (2001) 835-44.
- 97 Keck, M., Welt, T., Muller, M., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F. and Sillaber, I., Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system, *Neuropharmacology*, 43 (2002) 101-9.
- 98 Kimbrell, T., Little, J., Dunn, R., Frye, M., Greenberg, B., Wassermann, E., Repella, J., Danielson, A., Willis, M., Benson, B., Speer, A., Osuch, E., George, M. and Post, R., Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism., *Biol Psychiatry*, 46(12) (1999) 1603-13.
- 99 Klein, E., Kolsky, Y., Puyerosky, M., Koren, D., Chistyakov, A. and Feinsod, M., Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study., *Biol Psychiatry*, 46 (1999) 1451-4.
- 100 Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D. and Feinsod, M., Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study, *Arch Gen Psychiatry*, 56 (1999) 315-20.
- 101 Kleinjung, T., Eichhammer, P., Langguth, B., Jacob, P., Marienhagen, J., Hajak, G., Wolf, S. and Strutz, J., Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus., *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132 (2005) 566-9.
- 102 Klimesch, W., Sauseng, P. and Gerloff, C., Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency, *Eur J Neurosci*, 17(5) (2003) 1129-33.

-
- 103 Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S. and Evans, K., Pre-Treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine outcome, *Pharmacopsychiatry*, 33 (2000) 201-5.
- 104 Koerselman, F., Laman, D., van Duijn, M. and Willems, M., A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression, *J Clin Psychiatry*, 66 (2004) 543.
- 105 Kohn, Y., Freedman, N., Lester, H., Krausz, Y., Chisin, R., Lerer, B. and Bonne, O., 99mTc-HMPO SPECT Study of Cerebral Perfusion after Treatment with Medication and Electroconvulsive Therapy in Major Depression, *J Nucl Med*, 48 (2007) 1273-8.
- 106 Komssi, S., Aronen, Huttunen, Kesäniemi, Soinnie, Nikouline, Ollikainen, Roine, Karhy, Savolainen and Ilmoniemi, R., Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation, *Clinical Neurophysiology*, 113 (2002) 175-184.
- 107 Koren, D., Shefer, O., Chistyakov, A., Kaplan, B., Feinsod, M. and Klein, E., Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study., *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(4) (2001) 424-30.
- 108 Lehmann, D. and Skrandies, W., Segmentation of EEG potential fields, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38 (1980) 27-32.
- 109 Leroux, J., *The emotional brain*, New York: Simon&Schuster (1996).
- 110 Leuchter, A., Morgan, M., Cook, I., Dunkin, J., Abrams, M. and Witte, E., Pretreatment neurophysiological and clinical characteristics of placebo responders in treatment trials for major depression, *Psychopharmacology*, 177 (2004) 15-22.
- 111 Li, L., Yin, Z. and Huo, X., The influence of low-frequency rTMS on EEG of rats., *Neurosci Lett.*, 412 (2007) 143-7.
- 112 Li, X., Nahas, Z., Kozel, F., Anderson, B., Bohning, D. and George, M., Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions, *Biol Psychiatry* (2004) 882-90.
- 113 Lisanby, S., Luber, B., Schroeder, C., Osman, M., Schroeder, C., Jalinous, R., Amassian, V., Arezo, J. and Sackheim, H., Intracerebral measurement of rTMS and ECS induce voltage in vivo, *Biol Psychiatry*, 43 (1998) 100.
- 114 Lisanby, S.H. and Belmaker, R.H., Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS), *Depress Anxiety*, 12 (2000) 178-87.
- 115 Little, J., Kimbrell, T., Wassermann, E., Grafman, J., Figueras, S., Dunn, R., Danielson, A., Repella, J., George, M. and Post, R., Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report., *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13 (2000) 119-24.
- 116 Loo, C., Mitchell, P., Croker, V., Malhi, G., Wen, W., Gandevia, S. and Sachdev, P., Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression., *Psychol Med*, 33(1) (2003) 7-13.
- 117 Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P., McDarmont, B., Parker, G. and Gandevia, S., Double blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression, *Am J Psychiatry*, 156 (1999) 946-8.

-
- 118 Loo, C., Sachdev, P., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P., Croker, V. and Malhi, G., High (15Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients, *Psychol Med*, 33 (2003) 997-1006.
- 119 Maeda, F., Keenan, J., Tormos, J., Topka, H. and Pascual-Leone, A., Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation, *Clin Neurophysiol*, 111 (2000) 800-5.
- 120 Manganotte, P., Bongiovanni, L., Zanette, G., Turazzini, M. and Fiaschi, A., Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation, *Am J Psychiatry*, 153 (1999) 174-82.
- 121 Martin, J., Barbanoj, M., Perez, V. and Sacristan, M., Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder., *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (2003).
- 122 Matousek, EEG patterns in various subgroups of endogenous depression, *International journal of Psychophysiology*, 10 (1991) 239-243.
- 123 Mayberg, H., Depression II: localization of pathophysiology, *Am J Psychiatry*, 2002 (2002) 1979.
- 124 Minussi, C., Bonato, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Gennarelli, M., Paqualetti, P., Tura, G., Ventriglia, M. and Rossini, P., Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression, *Clin Neurophysiol*, 116(5) (2005) 1062-71.
- 125 Misawa, S., Kuwabara, S., Shibuya, K., Mamada, K. and Hattori, T., Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia., *J Neurol Sci*. (2005).
- 126 Morgan, M., Witte, E., Cook, I., Leuchter, A., Abrams, M. and Siegman, B., Influence of Age, Gender, Health Status and Depression on quantitative EEG, *Neuropsychobiology*, 52 (2005) 71-76.
- 127 Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B. and Hallett, M., Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior, *Clin Neurophysiol*, 111 (2000) 1002-7.
- 128 Müller, M., Holsboer, F. and Keck, M., Genetic modification of corticosteroid receptor signalling, *Neuropeptides*, 36 (2002) 117-31.
- 129 Müller, M. and Keck, M., Genetically engineered mice for studies of stress-related clinical conditions, *J Psychiatry Res*, 36 (2001) 53-76.
- 130 Müller, M., Keil, A., Gruber, T. and Elbert, T., Processing of affective pictures modulates right-hemispheric gamma band EEG activity, *Clinical Neurophysiology*, 110 (1999) 1913-20.
- 131 Müller, M., Toschi, N., Kresse, A., Post, A. and Keck, M., Long-term repetitive magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain, *Neuropsychopharmacology*, 23 (2000) 205-15.
- 132 Nadeau, S., McCoy, K., Crucian, G., Greer, R., Rossi, F., Bowers, D., Goodman, W., Heilman, K. and Triggs, W., Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 15 (2002) 159-75.

-
- 133 Nahas, Z., Kozel, F., Li, X., Anderson, B. and George, M., Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy, *Bipolar Disord.*, 5(1) (2003) 40-7.
- 134 Nahas, Z., Kozel, F., Mirzki, D., Memon, M., Miller, K., Yamanaka, K., Anderson, B., Chae, J., Bohing, D., Mintzer, J. and George, M., Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study, *Depress Anxiety*, 19 (2004) 249-56.
- 135 Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D., Shastri, A., Lorberbaum, J., Teneback, C., Mc Connell, K., Vincent, D., Li, X., George, M. and Bohning, D., Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI, *Biol Psychiatry*, 50 (2001) 712-20.
- 136 Navarro, V., Gasto, C., Lomena, F., Torres, X., Mateos, J., Portella, M., Masana, G. and Marcos, T., Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression, *British journal of psychiatry*, 184 (2004) 306-311.
- 137 Nemeroff, C., Prevalence and management of treatment-resistant depression, *J Clin Psychiatry*, 68 (2007) 17-25.
- 138 Nestler, E. and Carlezon, W., The mesolimbic dopamine reward circuit in depression., *Biol Psychiatry*, 59 (2006) 1151-9.
- 139 Newton, Kalechstein, Hardy, Cook, Nextor, Ling and Leuchter, Association between quantitative EEG and neurocognition in methamphetamine dependent volunteers, *Clinical Neurophysiology*, 115 (2004) 194-198.
- 140 Nieber, D. and Schlegel, S., Relationships between psychomotor retardation and EEG power spectrum in major depression, *Neuropsychobiology*, 25 (1992) 20-3.
- 141 Nofzinger, E., Buysse, D., Germain, A., Price, J., Meltzer, C., Miewald, J. and Kupfer, D., Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression, *Arch Gen Psychiatry*, 62(4) (2005) 387-96.
- 142 Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J. and Frederickson, B., Response styles and the duration of episodes of depressed mood, *J Abnorm Psychol*, 102 (1993) 20-8.
- 143 Ohnishi, T., Hayashi, T., Okabe, S., Nonaka, I., Matsuda, H., Iida, H., Imabayashi, E., Watabe, H., Miyake, Y., Ogawa, M., Teramoto, N., Ohta, Y., Ejima, N., Sawada, T. and Ugawa, Y., Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys, *Biol Psychiatry*, 55 (2004) 484-9.
- 144 Okamura, H., Jing, H. and Takigawa, M., EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation., *J Clin Neurophysiol.*, 18(4) (2001) 318-25.
- 145 Oldfield, R., The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory, *Neuropsychologia*, 9 (1971) 110-111.
- 146 Oliviero, A., Strens, L., Di Lazzaro, V., Tonali, P. and Brown, P., Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human, *Exp Brain Res.*, 149(1) (2003) 107-13.
- 147 Ottowitz, W., Dougherty, D. and Savage, C., The neuronal network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder. Implication for application of the medical disease model to psychiatric disorders., *Harv Rev Psychiatry*, 10 (2002) 86-99.

-
- 148 Padberg, F., di Michele, F., Zwanzger, P., Romeo, E., Bernardi, G., Schule, C., Baghai, T., Ella, R., Pasini, A. and Rupprecht, R., Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression, *Neuropsychopharmacology*, 28 (2003) 874-8.
- 149 Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N. and Möller, H., Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression: Relation between Efficacy and Stimulation Intensity, *Neuropsychopharmacology*, 27 (2002) 638-45.
- 150 Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C. and Greenberg, B., Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS, *Psychiatr Res*, 88 (1999) 163-71.
- 151 Pascual-Leone, A. and Catala, M., Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood, *Neurology*, 42 (1996) 647-51.
- 152 Pascual-Leone, A., Cohen, L., Shotland, L., Dang, N., Pikus, A., Wassermann, E., Brasil-Neto, J., Walls-Sole, J. and Hallett, M., No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, 41 (1992) 697-702.
- 153 Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F. and Catala, M., Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression, *Lancet*, 348 (1996) 233-7.
- 154 Pascual-Leone, A., Tormos, J., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C. and Catala, M., Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation, *J Clin Neurophysiol.*, 15 (1998) 333-43.
- 155 Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. and Hallett, M., Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex, *Brain*, 117 (1994) 847-58.
- 156 Paus, T., Jech, R., Thompson, C., Comeau, R., Peters, T. and Evans, A., Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex, *J Neurosci*, 17 (1997) 3178-84.
- 157 Pivik, R., Broughton, R., Coppola, R., Davidson, R., Fox, N. and Nuwer, N., Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts, *Psychophysiology*, 6 547-8.
- 158 Post, R., DeLisi, L., Holcomb, H., Uhde, T., Cohen, R. and Buchsbaum, M., Glucose utilization in the temporal cortex of affective ill patients: positron emission tomography, *Biol Psychiatry*, 225 (1987) 545-53.
- 159 Poulet, E., Brunelin, J., Boeue, C., Lerond, J., D'Amato, T., Dalery, J. and Saoud, M., Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment, *Eur Psychiatry*, 19 (2004) 382-3.
- 160 Pridmore, S. and Belmaker, R., Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders, *Psychiatry Clin Neurosci*, 53 (1999) 541-8.
- 161 Randall, *Frequency Analysis*, Bruel & Kjaer (1987).
- 162 Reid, S., Duke, L. and Allen, J., Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors, *Psychophysiology*, 35 (1998) 398-404.

- 163 Root, J., Wong, P. and Kinsbourne, M., Left hemisphere specialization for response to positive emotional expressions: a divided output methodology, *Emotion*, 6 (2006) 473-83.
- 164 Rosa, M., Odebrecht, M., Riganotti, S. and Marconlin, M., Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures, *Rev Bras Psiquiatr*, 26 (2004) 131-4.
- 165 Rumi, D., Gattaz, W., Rigonatti, S., Rosa, M., Fregni, F., Rosa, M., Mansur, C., Myczkowski, M., Moreno, R. and Marcolin, M., Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study, *Biol Psychiatry*, 57 (2005) 162-6.
- 166 Saba, G., Verdon, C., Kalalou, K., Rocamora, J., Dumortier, G., Benadhira, R., Stamatiadis, L., Vicaut, E., Lipski, H. and Januel, D., Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: A double blind sham controlled study., *Psychiatr Res* (2005).
- 167 Sachs, G., Anderer, P., Dantendorfer, K. and Salteu, B., EEG mapping in patients with social phobia, *Psychiatr Res*, 131 (2004) 237-47.
- 168 Sakkas, P., Mihalopolou, P., Mourzouhou, P., Psarros, C., Masdrakis, V., Politis, A. and Christodoulou, G., Induction of mania by rTMS: report of two cases, *Eur Psychiatry*, 18 (2003) 196-8.
- 169 Saletu, B., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G. and Pascual-Marqui, R., EEG topography and tomography in diagnosis and treatment of mental disorders: evidence for a key-lock principle., *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 (2002) 97-106.
- 170 Saper, C., Brain stem modulation of sensation, movement and consciousness., *Principles of neural sciences*; Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. New York, McGraw-Hill, 4 (2000) 889-909.
- 171 Schaffer, C., Davidson, R. and Saron, C., Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects, *Biol Psychiatry*, 18 (1983) 753-762.
- 172 Schlegel, S., Aldenhoff, J., Eissner, D., Lindner, P. and Nickel, O., Regional cerebral blood flow in depression: association with psychopathology, *J Affect Disord*, 17 (1989) 211-8.
- 173 Schulze-Rauschenbach, S., Harms, U., Schlaepfer, T., Maier, W., Falkai, P. and Wagner, M., Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression, *r J Psychiatry*, 186 (2005) 410-6.
- 174 Schuttner, D. and van Honk, J., A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression, *J Psychiatry Neurosci*, 30 (2005) 81-2.
- 175 Schuttner, D., van Honk, J., D'Alfonso, A., Postma, A. and de Haan, E., Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood., *Neuroreport*, 12(3) (2001) 445-7.
- 176 Schuttner D, van Honk, J., D'Alfonso AA, Peper JS, Panksepp J., High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans., *Neurosci Lett*, 336(2) (2003) 73-6.
- 177 Shagass, Electrical activation of the brain, *Handbook of Psychophysiology*; Greenfield NS, Sternbach RA (eds), NY: Holt, Rinehart & Winston (1971) 263-328.

-
- 178 Shajahan, P., Glabus, M., Steele, J., Doris, A., Anderson, K., Jenkins, J., Gooding, P. and Ebmeier, K., Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression, *rog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 (2002) 945-54.
- 179 Shestyuk, A., Deldin, P., Brand, J. and Deveney, C., Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression, *Biol Psychiatry.*, 57(10) (2005) 1089-96.
- 180 Siebner, H., Peller, M., Bartenstein, P., Willoch, F., Rossmeier, C., Schwaiger, M. and Conrad, B., Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study, *Hum Brain Mapp*, 12 (2001) 157-67.
- 181 Siebner, H., Peller, M. and Willoch, F., Lasting cortical activation after rTMS of the motor cortex, *Neurology*, 54 (2000) 956-63.
- 182 Siebner, H. and Rothwell, J., Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity, *Exp Brain Res.*, 148(1) (2003) 1-16.
- 183 Silfverskiold, P., Rosen, I., Risberg, J. and Gustafson, L., Changes in psychiatric symptoms related to EEG and cerebral blood flow following electroconvulsive therapy in depression, *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236 (1987) 195-201.
- 184 Sobin, C., Mayer, L. and Endicott, J., The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 10 (1998) 85-92.
- 185 Stern, W., Tormos, J., Press, D., Pearlman, C. and Pascual-Leone, A., Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19 (2007) 179-86.
- 186 Strafella, A., Paus, T., Barrett, J. and Dagher, A., Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus., *J Neurosci*, 21 (2001) RC157.
- 187 Strens, L., Oliviero, A., Bloem, B., Gerschlager, W., Rothwell, J. and Brown, P., The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence, *Clin Neurophysiol.*, 113(8) (2002) 1279-85.
- 188 Stubbemann, W., Leuchter, A., Cook, I., Shurman, B., Morgan, M., Gunay, I. and Gonzalez, S., Pretreatment neurophysiologic function and ECT response in depression, *J ECT*, 20 (2004) 142-4.
- 189 Szuba, M., O'Reardon, J., Rai, A., Snyder-Kastenber, J., Amsterdam, J. and Gettes, D., Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression, *Biol Psychiatry*, 50 (2001) 22-7.
- 190 Tekell, J., Hoffmann, R., Hendrickse, W., Greene, R., Rush, A. and Armitage, R., High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression, *Clin EEG Neurosci*, 36(1) (2005) 25-35.
- 191 Thut, G., Theoret, H., Pfennig, A., Ives, J., Kampmann, F., Northoff, G. and Pascual-Leone, A., Differential effects of low-frequency rTMS at the occipital pole on visual -induced alpha desynchronisation and visual evoked potentials, *Neuroimage*, 18 (2003) 334-47.

-
- 192 Tops, M., Wijers, A., van Staveren, A., Bruin, K., Den Boer, J., Meijman, T. and Korf, J., Acute cortisol administration modulates EEG alpha asymmetry in volunteers: relevance to depression, *Biol Psychiatry*, 69 (2) (2005) 181-93.
- 193 Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P. and Rothwell, J., Are there after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses, *Clin Neurophysiol*, 112 (2001) 2138-45.
- 194 Towle, V., Bolanos, J., Suarez, D., Tan, K., Grzeszczuk, R., Levin, D., Dakmur, R., Frank, S. and Spire, J., The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86 (1993) 1-6.
- 195 Tucker, D., Stenslie, C., Roth, R. and Shearer, S., Right frontal activation and right hemisphere performance, *Arch Gen Psychiatry*, 38 (1981) 169-174.
- 196 Vallance, A., A systematic review comparing the functional neuroanatomy of patients with depression who respond to placebo to those who recover spontaneously: is there a biological basis for the placebo effect in depression? *J Affect Disord*, 98 (2007) 177-85.
- 197 Videbeck, Pet measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review, *Acta Psychiatr Scand*, 101 (2000) 11-20.
- 198 Volkow, N., Wang, G., Ma, Y., Fowler, J., Zhu, W., Maynard, L., Telang, F., Vaska, Ding, Y., Wong, C. and Swanson, J., Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers, *J Neurosci*, 23 (2003) 1161-8.
- 199 Walter, H. and Wolf, R., Von der Hypofrontalität zur dynamischen frontalen Dysfunktion, *Nervenheilkunde*, 21 (2002) 392-9.
- 200 Walter, H., Wolf, R., Spitzer, M. and Vasic, N., Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance controlled fMRI-study, *J Affect Disord*, Epub ahead of print (2006).
- 201 Wassermann, E., Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108 (1998) 1-16.
- 202 Wassermann, E., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K. and Hallett, M., Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101 (1996) 412-417.
- 203 Wassermann, E. and Lisbany, S., Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review, *Clin Neurophysiol*, 112 (2001) 1367-77.
- 204 Yildiz-Yesiloglu, A. and Ankerst, D., Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis., *Psychiatry Res*, 147 (2006) 1-25.
- 205 Yukimasa, T., Yoshimura, R., Tamagawa, A., Uozumi, T., Shinkai, K., Ueda, N., Tsuji, S. and Nakamura, J., High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors, *Pharmacopsychiatry*, 39 (2006) 52-9.
- 206 Zanardini, R., Gazzoli, A., Ventriglia, M., Perez, J., Bignotti, S., Rossini, P., Gennarelli, M. and Bocchio-Chiavetto, L., Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients, *J Affect Disord*, 91 (2006) 83-6.

- 207 Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. and Paulus, W., Motor Excitability Changes under Antiepileptic Drugs, *Adv Neurol*, 81 (1999).
- 208 Zwanzger, P., Ella, R., Keck, M., Rupprecht, R. and Padberg, F., Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression, *Biol Psychiatry*, 51 (2002) 602-3.

7 Anhang

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 3	Patientenmerkmale
Tab. 4	MARS und HDRS
Tab. 5	Alphapower in μV^2 , Verlaufsanalyse (Wilcoxon) unmittelbar nach der ersten Stimulation und outcome
Tab. 6	Frontaler Alpha-Assymmetrie-Index
Tab. 7	Betapower in μV^2 , Verlaufsanalyse (Wilcoxon) unmittelbar nach der ersten Stimulation und outcome
Tab. 8	Thetapower in μV^2 , Verlaufsanalyse (Wilcoxon) unmittelbar nach der ersten Stimulation und outcome
Tab. 9	Deltapower in μV^2 , Verlaufsanalyse (Wilcoxon) unmittelbar nach der ersten Stimulation und outcome
Tab. 10	Gruppenvergleich Alphapower
Tab. 11	Gruppenvergleich Betapower
Tab. 12	Gruppenvergleich Thetapower
Tab. 13	Gruppenvergleich Deltapower
Tab. 14	Differenzvergleich Alphapower
Tab. 15	Differenzvergleich Betapower
Tab. 16	Differenzvergleich Thetapower
Tab. 17	Differenzvergleich Deltapower
Tab. 18	Korrelationsanalyse Alphapower
Tab. 19	Korrelationsanalyse Betapower
Tab. 20	Korrelationsanalyse Thetapower
Tab. 21	Korrelationsanalyse Deltapower

Tab. 22 Korrelationsanalyse Alpha-Asymmetrie-Index

Tab. 3 **Patientenmerkmale**

M männlich, W weiblich

Pat.-Nr	Stimulationsart.	Alter	Geschlecht	Zeit seit 1. Episode	Anzahl der Episoden	Dauer der aktuellen Episode	Medikation
1	20 Hz	69	W	32 J	8	1 Mo	Trimipramin
2	1 Hz	56	W	30 J	7	2 Mo	Amitryptilin
3	Placebo	67	M	6 J	2	3 Mo	Doxepin
4	1 Hz	34	W	6 J	12	3 Mo	Venlafaxin
5	1 Hz	37	W	15J	6	2 Wo	Doxepin
6	20 Hz	57	W	12 J	5	2 Mo	Venlafaxin
7	20 Hz	55	W	28 J	11	4 Mo	Trimipramin
8	Placebo	60	W	7 J	6	6 Mo	Venlafaxin
9	20 Hz	72	W	6 Mo	1	6 Mo	Amitryptilin
10	20 Hz	67	W	3 J	3	4 Mo	Citalopram
11	1 Hz	61	W	14 J	6	2 Wo	Mirtazapin
12	20 Hz	58	W	31 J	12	2 Mo	Reboxetin
13	1 Hz	49	W	3 Mo	1	3 Mo	Citalopram
14	1 Hz	58	M	13 J	4	2 Mo	Trimipramin
15	1 Hz	49	W	7 J	6	6 Mo	Venlafaxin
16	1 Hz	43	M	1 Mo	1	1 Mo	Nefazodon
17	20 Hz	57	W	13 J	3	1 Mo	Mirtazapin
18	Placebo	61	W	33 J	6	1 Mo	Mianserin
19	Placebo	74	W	1 J	1	1 J	Venlafaxin
20	1 Hz	70	W	18 J	4	1 Mo	Venlafaxin
21	20 Hz	64	M	10 J	4	6 Wo	Maprotilin
22	20 Hz	56	M	9 J	4	3 Mo	Trimipramin
23	Placebo	58	W	7 J	5	2 Mo	Citalopram
24	Placebo	43	M	23 J	20	6 Mo	Venlafaxin
25	Placebo	52	W	9 J	3	4 Mo	Mirtazapin
26	20 Hz	61	W	16 J	5	2 Mo	Mirtazapin
27	Placebo	63	W	3 J	8	10 Mo	Clomipramin
28	Placebo	30	M	2 J	4	2 Mo	Trimipramin
29	1 Hz	63	W	9 J	4	1 Mo	Trimipramin
30	20 Hz	48	M	2 J	2	7 Mo	Trimipramin

Tab. 4 HDRS und MARS

Gruppenwerte (baseline und outcome), Gruppenvergleich sowie Verlaufsanalyse (t-Test)

	Stimulation			20 Hz/1 Hz	20 Hz / PLX	1 Hz / PLX
	20 Hz	1 Hz	Sham	t / p	t / p	t / p
HDRS 1	22,0 ± 4,6	21,5 ± 5,0	24,7 ± 4,6	0,24/0,817	-1,33/0,201	-1,50/0,150
HDRS 10	14,3 ± 8,1	16,5 ± 8,7	13,3 ± 7,9	-0,58/0,566	0,28/0,783	0,86/0,399
t / p	3,02/0,015	1,48/0,174	4,78/0,001			
MARS 1	36,3 ± 6,1	35,3 ± 4,6	37,9 ± 3,4	0,42/0,682	-0,72/0,479	-1,44/0,167
MARS 10	30,6 ± 6,6	30,7 ± 6,3	34,2 ± 6,7	-0,03/0,973	-1,21/0,243	-1,20/0,246
t / p	6,98/0,000	2,73/0,023	1,96/0,082			

Tab. 5 Frontaler Alpha-Asymmetrie-Index (Gruppen- und Verlaufsvergleich)

AI-Formel: $(\text{power left} - \text{power right}) / (\text{power left} + \text{power right})$

negativer AI rechts-, positiver AI links-seitige Dominanz

	20 Hz	1 Hz	PLC	20 Hz / 1 Hz		20 Hz / PLX		1 Hz / PLX	
				Z	p	Z	p	Z	P
AI prä	0,024 ± 0,118	-0,025 ± 0,076	-0,015 ± 0,189	-0,74	0,497	0,000	1,000	-0,57	0,604
AI post	-0,016 ± 0,121	-0,041 ± 0,103	-0,016 ± 0,101	-0,49	0,661	-0,08	0,971	-0,74	0,497

Tab. 6 Alphaspower in μV^2 (frontal, zentral, parietal)

Verlaufsanalyse (Wilcoxon) zwischen den qEEGs baseline (prä 1), unmittelbar nach der ersten Stimulation an Tag 1 (post 1) und outcome (post 10)

	prä 1	post 1	post 10	Z (prä 1 - post 1)	p (prä 1 - post 1)	Z (prä 1 - post 10)	p (prä 1 - post 10)
20 Hz							
Frontal	8,1 ± 5,5	7,4 ± 4,4	6,5 ± 3,9	-0,97	0,333	-1,48	0,139
Zentral	6,1 ± 4,8	7,5 ± 6,4	5,6 ± 4,9	-0,87	0,386	-0,56	0,575
Parietal	10,5 ± 5,6	8,4 ± 4,8	8,9 ± 5,6	-1,28	0,201	-1,27	0,203
1 Hz							
Frontal	5,8 ± 2,8	8,6 ± 4,5	5,2 ± 3,8	-2,31	0,021*	-0,30	0,767
Zentral	4,9 ± 5,6	5,7 ± 4,8	4,2 ± 3,6	-1,26	0,209	-0,65	0,515
Parietal	10,9 ± 5,4	12,4 ± 4,4	8,5 ± 6,0	-1,00	0,314	-0,53	0,594
Placebo							
Frontal	7,4 ± 4,4	8,0 ± 4,6	8,8 ± 4,6	-0,46	0,646	-1,58	0,114
Zentral	7,4 ± 5,4	7,4 ± 5,6	7,9 ± 5,5	-0,15	0,878	-0,56	0,575
Parietal	10,8 ± 6,8	9,5 ± 5,7	10,7 ± 5,6	-0,97	0,333	-0,05	0,959

Tab. 7 Betapower in μV^2 (frontal, zentral, parietal)

Verlaufsanalyse (Wilcoxon) zwischen den qEEGs baseline (prä 1), unmittelbar nach der ersten Stimulation an Tag 1 (post 1) und outcome (post 10)

	prä 1	post 1	post 10	Z (prä 1 - post 1)	p (prä 1 - post 1)	Z (prä 1 - post 10)	p (prä 1 - post 10)
20 Hz							
Frontal	11,1 ± 5,2	12,0 ± 5,6	10,8 ± 6,9	-0,76	0,445	-0,15	0,878
Zentral	8,0 ± 4,0	9,7 ± 5,1	8,3 ± 6,6	-2,00	0,047*	-0,66	0,508
Parietal	12,3 ± 4,7	12,4 ± 5,8	11,0 ± 7,9	-0,36	0,721	-0,87	0,386
1 Hz							
Frontal	11,4 ± 4,7	12,8 ± 5,9	12,8 ± 6,0	-1,36	0,173	-1,48	0,139
Zentral	9,7 ± 4,4	11,1 ± 5,2	10,3 ± 5,1	-2,07	0,038*	-0,06	0,53
Parietal	14,7 ± 5,8	14,2 ± 5,8	15,2 ± 7,3	-0,18	0,859	-0,53	0,594
Placebo							
Frontal	13,2 ± 14,9	13,2 ± 16,0	25,6± 21,0	-0,15	0,878	-1,89	0,059
Zentral	10,1 ± 10,0	10,9 ± 13,4	24,1 ± 19,7	-0,66	0,508	-2,29	0,022*
Parietal	14,2 ± 15,2	12,9 ± 13,5	30,5 ± 26,8	-1,38	0,169	-1,27	0,203

Tab. 8 Thetapower in μV^2 (frontal, zentral, parietal)

Verlaufsanalyse (Wilcoxon) zwischen den qEEGs baseline (prä 1), unmittelbar nach der ersten Stimulation an Tag 1 (post 1) und outcome (post 10)

	prä 1	post 1	post 10	Z (prä 1 – post 1)	p (prä 1 – post 1)	Z (prä 1 – post 10)	p (prä 1 – post 10)
20 Hz							
Frontal	4,6 ± 3,8	3,9 ± 2,2	3,6 ± 2,3	-0,97	0,333	-1,07	0,285
Zentral	4,4 ± 4,8	2,6 ± 1,6	2,2 ± 1,4	-1,48	0,139	-1,38	0,169
Parietal	4,9 ± 4,4	4,6 ± 3,6	3,7 ± 2,7	-0,36	0,721	-1,17	0,241
1 Hz							
Frontal	2,7 ± 2,6	2,9 ± 2,1	2,2 ± 1,7	-1,60	0,110	-0,53	0,594
Zentral	1,9 ± 1,9	2,1 ± 1,4	1,8 ± 1,7	-1,12	0,260	-0,53	0,594
Parietal	2,7 ± 2,1	3,4 ± 2,4	3,3 ± 3,1	-1,36	0,173	-0,65	0,515
Placebo							
Frontal	6,0 ± 5,2	5,6 ± 4,6	6,4 ± 3,8	-0,26	0,799	-0,76	0,445
Zentral	3,7 ± 3,8	3,0 ± 2,2	5,5 ± 4,5	-0,05	0,959	-2,60	0,009**
Parietal	5,1 ± 5,0	4,0 ± 2,5	6,1 ± 3,3	-0,15	0,878	-0,86	0,386

Tab. 9 Deltapower in μV^2 (frontal, zentral, parietal)

Verlaufsanalyse (Wilcoxon) zwischen den qEEGs baseline (prä 1), unmittelbar nach der ersten Stimulation an Tag 1 (post 1) und outcome (post 10)

	prä 1	post 1	post 10	Z (prä 1 – post 1)	p (prä 1 – post 1)	Z (prä 1 – post 10)	p (prä 1 – post 10)
20 Hz							
Frontal	4,7 ± 6,2	4,9 ± 7,3	4,7 ± 7,5	-0,05	0,959	-0,97	0,333
Zentral	2,7 ± 4,2	2,6 ± 4,2	1,7 ± 1,5	-1,38	0,169	-0,46	0,646
Parietal	4,0 ± 5,2	3,9 ± 5,5	3,2 ± 4,8	-1,38	0,169	-2,29	0,022*
1 Hz							
Frontal	2,2 ± 1,3	2,2 ± 1,6	1,6 ± 0,7	-0,66	0,508	-1,78	0,074
Zentral	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,8	0,9 ± 0,6	-0,87	0,386	-1,38	0,169
Parietal	1,7 ± 1,1	1,9 ± 1,1	1,6 ± 0,9	-1,38	0,169	-0,05	0,959
Placebo							
Frontal	5,4 ± 7,2	6,0 ± 8,4	4,2 ± 3,0	-1,24	0,214	-1,24	0,214
Zentral	2,6 ± 3,3	3,1 ± 4,5	3,5 ± 3,6	-1,24	0,214	-2,58	0,011*
Parietal	3,7 ± 4,2	4,4 ± 5,5	5,0 ± 4,8	-1,00	0,314	-2,31	0,021*

Tab. 10 Gruppenvergleich Alphaspower

		20 Hz	1 Hz	PLX	20 Hz / 1 Hz		20 Hz / PLX		1 Hz / PLX	
					Z	p	Z	p	Z	P
Frontal	Pr 1	8,1 ± 5,5	5,8 ± 2,8	7,4 ± 4,4	-0,69	0,497	-0,04	0,971	-0,69	0,497
	Pr 3	7,0 ± 5,3	4,7 ± 3,5	7,8 ± 3,9	-0,90	0,400	-0,87	0,393	-1,31	0,211
	Po 1	7,4 ± 4,4	8,6 ± 4,5	8,0 ± 4,6	-0,70	0,497	-0,00	1,000	-0,24	0,842
	Po 2	7,1 ± 4,4	7,2 ± 4,3	7,3 ± 3,7	-0,16	0,905	0,04	0,971	-0,00	1,000
	Po 3	6,5 ± 3,9	5,2 ± 3,8	8,8 ± 4,6	-0,65	0,549	-1,29	0,218	-1,39	0,182
Parietal	Pr 1	10,5 ± 5,6	10,9 ± 5,4	10,8 ± 6,8	-0,29	0,780	0,00	1,000	0,00	1,000
	Pr 3	10,4 ± 6,6	8,2 ± 5,2	10,0 ± 4,9	-1,23	0,243	-0,15	0,912	-1,06	0,315
	Po 1	8,4 ± 4,8	12,4 ± 4,4	9,5 ± 5,7	-1,73	0,095	-0,31	0,796	-0,98	0,356
	Po 2	8,3 ± 2,6	10,8 ± 6,5	10,5 ± 6,6	-0,66	0,549	-0,30	0,796	-0,41	0,720
	Po 3	8,9 ± 5,6	8,6 ± 6,0	10,7 ± 5,6	-0,33	0,780	-0,65	0,529	-0,82	0,447
Zentral	Pr 1	6,1 ± 4,8	4,9 ± 5,6	7,4 ± 5,4	-0,90	0,400	-0,53	0,631	-1,06	0,315
	Pr 3	8,9 ± 5,6	3,0 ± 3,2	6,8 ± 5,3	-1,39	0,182	-0,98	0,353	-2,04	0,043
	Po 1	6,7 ± 6,4	4,0 ± 3,5	7,8 ± 6,0	-0,98	0,356	-0,53	0,631	-1,55	0,133
	Po 2	7,5 ± 6,4	5,7 ± 4,8	7,4 ± 5,6	-0,65	0,549	-0,04	0,971	-0,65	0,549
	Po 3	5,6 ± 4,9	4,2 ± 3,6	7,9 ± 5,5	-0,74	0,497	-1,32	0,190	-1,47	0,156

Tab. 11 Gruppenvergleich Betapower

		20 Hz	1 Hz	PLX	20Hz / 1Hz		20 Hz / PLX		1 Hz / PLX	
					Z	p	Z	p	Z	p
Frontal	Pr 1	11,1± 5,2	11,4± 4,7	13,2± 14,9	-0,41	0,720	-0,38	0,739	-0,82	0,447
	Pr3	15,6± 15,8	11,7± 5,5	18,9± 20,8	-0,08	0,968	-0,11	0,912	-0,08	0,968
	Po1	12,0± 5,6	12,8± 5,9	13,2± 16,0	-0,25	0,842	-0,91	0,481	-1,06	0,315
	Po 2	10,2± 7,8	13,2± 6,1	24,7± 25,5	-1,06	0,315	-1,51	0,143	-0,65	0,549
	Po 3	10,8± 6,9	12,8± 6,0	25,6± 21,0	-0,65	0,549	-1,59	0,123	-1,14	0,278
Parietal	Pr 1	12,3± 4,7	14,7± 5,8	14,2± 15,2	-1,31	0,211	-0,98	0,393	-1,31	0,211
	Pr3	15,9± 17,0	13,7± 6,1	18,8± 20,5	-0,94	0,356	-0,30	0,796	0,53	0,604
	Po1	12,4 ± 5,8	14,2± 5,8	12,9± 13,5	-1,06	0,315	-0,76	0,481	-1,31	0,211
	Po 2	10,7± 7,9	15,1± 6,7	26,5± 27,5	-1,39	0,182	-1,36	0,190	-0,49	0,661
	Po 3	11,0± 7,9	15,1± 7,3	30,5± 26,8	-1,23	0,243	-1,81	0,075	-0,98	0,356
Zentral	Pr 1	8,0± 4,0	9,7± 4,4	10,1± 10,0	-1,27	0,211	-0,08	0,971	-0,69	0,497
	Pr3	11,8± 12,3	9,4± 4,8	15,6± 18,5	-0,33	0,780	-0,04	0,971	-0,12	0,905
	Po1	9,7± 5,1	11,1± 5,2	10,9± 13,2	-0,82	0,447	-0,76	0,481	-1,22	0,243
	Po 2	8,4± 6,8	11,5± 5,6	22,4± 25,3	-0,98	0,356	-1,36	0,190	-0,41	0,720
	Po 3	8,3± 6,6	10,3± 5,1	24,1± 19,7	-0,82	0,447	-1,59	0,123	-1,31	0,211

Tab. 12 Gruppenvergleich Thetapower

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Thetapower zeigte sich über der frontalen (**p<0,01) und parietalen (*p<0,05) Region zum Untersuchungszeitpunkt „post 10“ zwischen der 1 Hz- und Placebogruppe.

		20 Hz	1 Hz	PLX	20Hz / 1Hz		20 Hz / PLX		1 Hz / PLX	
					Z	p	Z	p	Z	p
Frontal	Pr 1	4,6 ± 3,8	2,7 ± 2,6	6,0 ± 5,2	-1,55	0,133	-0,45	0,648	-1,88	0,065
	Pr3	3,3 ± 2,0	2,1 ± 1,4	6,8 ± 4,6	-1,55	0,133	-2,01	0,043	-2,94	0,002
	Po1	3,9 ± 2,2	2,9 ± 2,1	5,6 ± 4,5	-1,23	0,243	-0,38	0,739	-1,06	0,315
	Po 2	4,0 ± 2,3	3,0 ± 2,1	5,5 ± 4,4	-1,06	0,318	-0,38	0,739	-1,22	0,243
	Po 3	3,6 ± 2,3	2,2 ± 1,7	6,4 ± 3,8	-1,72	0,095	-1,71	0,089	-2,61	0,008
Parietal	Pr 1	4,9 ± 4,4	2,7 ± 2,1	5,1 ± 5,0	-1,14	0,278	-0,04	0,971	-1,40	0,182
	Pr3	4,4 ± 4,4	2,5 ± 2,3	4,3 ± 1,8	-1,31	0,211	-0,38	0,739	-2,04	0,043
	Po1	4,6 ± 3,7	3,4 ± 2,4	4,0 ± 2,5	-0,57	0,604	-0,23	0,853	-0,65	0,549
	Po 2	4,7 ± 3,7	3,5 ± 2,6	5,1 ± 4,6	-0,41	0,720	-0,08	0,971	-0,49	0,661
	Po 3	3,7 ± 2,7	3,3 ± 3,1	6,1 ± 3,3	-0,74	0,497	-1,49	0,143	-1,88	0,065
Zentral	Pr 1	4,4 ± 4,8	1,9 ± 1,9	3,7 ± 3,8	-1,55	0,133	-0,23	0,853	-1,31	0,211
	Pr3	3,2 ± 3,8	1,5 ± 1,3	3,9 ± 2,6	-1,22	0,243	-1,36	0,190	-2,53	0,010
	Po1	2,6 ± 1,6	2,1 ± 1,4	3,0 ± 2,2	-0,98	0,356	-0,45	0,684	-1,14	0,278
	Po 2	2,9 ± 1,9	2,2 ± 1,6	3,8 ± 2,9	-0,98	0,356	-0,61	0,579	-1,22	0,243
	Po 3	2,2 ± 1,4	1,8 ± 1,7	5,5 ± 4,5	-1,14	0,278	-1,93	0,052	-2,04	0,043

Tab. 13 Gruppenvergleich Deltapower

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Deltapower in μV^2 zeigte sich über allen untersuchten Regionen zum Untersuchungszeitpunkt „post 10“ zwischen der 1 Hz- und Placebogruppe. (frontal und parietal * $p < 0,05$, zentral ** $p < 0,01$)

		20 Hz	1 Hz	PLX	20Hz / 1Hz		20 Hz / PLX		1 Hz / PLX	
					Z	p	Z	p	Z	p
Frontal	Pr 1	4,7 ± 6,2	2,2 ± 1,3	5,4 ± 7,2	-1,36	0,190	-0,16	0,905	-1,31	0,211
	Pr3	5,0 ± 7,9	1,7 ± 0,8	4,3 ± 3,6	-1,13	0,280	-0,94	0,356	-2,12	0,035
	Po1	4,9 ± 7,3	2,2 ± 1,6	6,0 ± 8,4	-1,21	0,247	-0,49	0,661	-1,39	0,182
	Po 2	9,5 ± 7,7	8,0 ± 8,4	9,0 ± 8,8	-0,46	0,684	0,00	1,000	-0,65	0,549
	Po 3	4,7 ± 7,5	1,6 ± 0,7	4,2 ± 3,0	-1,06	0,315	-1,51	0,133	-2,45	0,013
Parietal	Pr 1	4,0 ± 5,2	1,7 ± 1,1	3,7 ± 4,2	-1,13	0,280	-0,16	0,905	-1,22	0,243
	Pr3	3,6 ± 5,4	1,2 ± 0,7	4,8 ± 5,6	-1,44	0,165	-0,61	0,549	-2,04	0,043
	Po1	3,9 ± 5,5	1,9 ± 1,1	4,4 ± 5,5	-0,61	0,579	-0,16	0,905	-1,22	0,243
	Po 2	9,7 ± 8,4	6,7 ± 7,5	6,1 ± 6,4	-1,44	0,165	-1,43	0,156	-0,08	0,968
	Po 3	3,2 ± 4,8	1,6 ± 0,9	5,0 ± 4,8	-0,15	0,912	-1,27	0,211	-2,37	0,017
Zentral	Pr 1	2,7 ± 4,2	1,2 ± 0,7	2,6 ± 3,3	-0,98	0,353	-0,16	0,905	-0,90	0,400
	Pr3	1,6 ± 1,2	0,8 ± 0,4	3,9 ± 4,8	-1,29	0,218	-1,10	0,278	-2,61	0,008
	Po1	2,6 ± 4,2	1,1 ± 0,8	3,1 ± 4,5	-1,13	0,280	-0,33	0,780	-1,22	0,243
	Po 2	7,8 ± 6,7	5,2 ± 6,3	4,8 ± 5,2	-1,36	0,190	-1,31	0,211	-0,49	0,661
	Po 3	1,7 ± 1,5	0,9 ± 0,6	3,5 ± 3,6	-0,83	0,436	-1,43	0,156	-2,61	0,008

Tab. 14 **Differenzen der Alphaspower**

zwischen baseline (prä Tag 1) und outcome (post Tag 10) qEEG für die frontale, zentrale und parietale Region.

	Diff-frontal	Diff-zentral	Diff-parietal
20 Hz	1,6 ± 2,9	0,4 ± 4,7	1,5 ± 4,4
1 Hz	0,6 ± 4,8	0,7 ± 5,4	2,4 ± 8,7
PLX	-1,3 ± 4,2	-0,5 ± 4,7	0,1 ± 3,5
	Z / p	Z / p	Z / p
Vgl 20 Hz / 1 Hz	-0,82 / 0,447	-0,08 / 0,905	-0,12 / 0,905
Vgl 20 Hz / PLX	-1,96 / 0,052	-0,76 / 0,481	-0,76 / 0,481
Vgl 1 Hz / PLX	-0,90 / 0,400	-0,08 / 0,968	-0,82 / 0,447

Tab. 15 **Differenzen der Betapower**

zwischen baseline (prä Tag 1) und outcome (post Tag 10) qEEG für die frontale, zentrale und parietale Region.

	Diff-frontal	Diff-zentral	Diff-parietal
20 Hz	0,3 ± 4,3	-0,4 ± 4,2	1,4 ± 5,4
1 Hz	-1,4 ± 2,1	-0,6 ± 3,3	-0,5 ± 3,6
PLX	-12,4 ± 17,3	-14,0 ± 16,9	-16,3 ± 27,3
	Z / p	Z / p	Z / p
Vgl 20 Hz / 1 Hz	-0,57 / 0,604	-0,57 / 0,604	-0,49 / 0,661
Vgl 20 Hz / PLX	-0,30 / 0,796	-1,66 / 0,105	-1,06 / 0,315
Vgl 1 Hz / PLX	-0,82 / 0,447	-1,80 / 0,079	-0,82 / 0,447

Tab. 16 **Differenzen der Thetapower**

zwischen baseline (prä Tag 1) und outcome (post Tag 10) qEEG für die frontale, zentrale und parietale Region

	Diff-frontal	Diff-zentral	Diff-parietal
20 Hz	0,9 ± 2,4	2,2 ± 3,7	1,2 ± 2,6
1 Hz	0,5 ± 1,8	-0,6 ± 2,7	0,2 ± 1,6
PLX	-0,4 ± 4,7	-1,8 ± 1,4	1,0 ± 4,9
	Z / p	Z / p	Z / p
Vgl 20 Hz / 1 Hz	-0,41 / 0,720	-0,82 / 0,182	-1,39 / 0,182
Vgl 20 Hz / PLX	-1,81 / 0,075	-3,40 / 0,000**	-1,55 / 0,123
Vgl 1 Hz / PLX	-1,55 / 0,133	-2,37 / 0,017*	-0,49 / 0,661

Tab. 17 **Differenzen der Deltapower**

zwischen baseline (prä Tag 1) und outcome (post Tag 10) qEEG für die frontale, zentrale und parietale Region.

	Diff-frontal	Diff-zentral	Diff-parietal
20 Hz	-0,1 ± 1,1	1,0 ± 3,4	0,8 ± 0,9
1 Hz	-0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,9	0,2 ± 1,5
PLX	0,2 ± 4,8	-0,8 ± 0,8	-1,1 ± 1,4
	Z / p	Z / p	Z / p
Vgl 20 Hz / 1 Hz	-0,82 / 0,447	-0,33 / 0,780	-1,63 / 0,113
Vgl 20 Hz / PLX	-1,59 / 0,123	-2,95 / 0,002	-2,34 / 0,019
Vgl 1 Hz / PLX	-1,31 / 0,211	-1,47 / 0,156	-2,53 / 0,010

Tab. 18 Korrelationsanalyse Alphapower

Korrelation zwischen Änderung (baseline outcome) der Klinik (HDRS, MARS) und der Alphapower (frontal, parietal, zentral)

		Frontal	Parietal	Zentral
MARS	Korrelationskoeffizient	,011	-,023	-,138
	Signifikanz (2-seitig)	,957	,904	,474
HDRS	Korrelationskoeffizient	,094	-,060	,027
	Signifikanz (2-seitig)	,629	,755	,888

Tab. 19 Korrelationsanalyse Betapower

Korrelation zwischen Änderung (baseline outcome) der Klinik (HDRS, MARS) und der Betapower (frontal, parietal, zentral)

		Frontal	Zentral	Parietal
MARS	Korrelationskoeffizient	-,153	-,142	-,297
	Sig. (2-tailed)	,427	,463	,118
HDRS	Korrelationskoeffizient	,025	-,031	,067
	Sig. (2-tailed)	,898	,874	,729

Tab. 20 Korrelationsanalyse Thetapower

Korrelation zwischen Änderung (baseline outcome) der Klinik (HDRS, MARS) und der Thetapower (frontal, parietal, zentral)

		Frontal	Parietal	Zentral
MARS	Korrelationskoeffizient	-,133	-,057	,090
	Sig. (2-seitig)	,491	,770	,642
HDRS	Korrelationskoeffizient	,027	-,015	-,173
	Sig. (2-seitig)	,888	,937	,368

Tab. 21 Korrelationsanalyse Deltapower

Korrelation zwischen Änderung (baseline outcome) der Klinik (HDRS, MARS) und der Deltapower (frontal, parietal, zentral)

		Frontal	Parietal	Zentral
MARS	Korrelationskoeffizient	-,433(*)	,219	,048
	Signifikanz (2-seitig)	,019	,253	,803
HDRS	Korrelationskoeffizient	,276	-,190	-,047
	Signifikanz (2-seitig)	,147	,324	,809

Tab. 22 Korrelationsanalyse Alpha-Asymmetrie-Index

Korrelation zwischen Änderung (baseline – outcome) der Klinik (HDRS, MARS) und dem Alpha-Asymmetrie-Index Tag 1 prä (AI_PR) und Tag 10 post (AI_PO)

		MARS_DIFF	HDRS_DIFF
AI_PR	Korrelationskoeffizient	,045	-,142
	Sig. (2-tailed)	,817	,463
AI_PO	Korrelationskoeffizient	,149	-,101
	Sig. (2-tailed)	,441	,604

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. S. Herpertz für die Vergabe des Promotionsthemas und die Möglichkeit der wissenschaftlichen Tätigkeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Rostock.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Fr. PD Dr. med. J. Höppner für die stets hervorragende Betreuung, anregenden Diskussionen, Motivation und Hartnäckigkeit bedanken. Die Zusammenarbeit werde ich stets in allerbesten Erinnerung behalten.

THESEN

1. Es ist bekannt, dass durch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eine frequenz- und intensitätsabhängige Modulation kortikaler Aktivität möglich ist. Die hochfrequente rTMS wirkt dabei fazitätierend, die niedrigfrequente rTMS inhihierend.
2. Die rTMS führt über lokale zerebrale Effekte hinaus auch zu übergreifenden intra- und interhemisphäriellen Aktivitätsänderungen.
3. Das quantitative EEG (qEEG) erlaubt die Aufzeichnung regionaler kortikaler Exzitabilität in hoher zeitlicher Auflösung und eignet sich zur Registrierung rTMS-induzierter Effekte.
4. Patienten mit einer Major Depression zeigen in funktionell bildgebenden Verfahren und im qEEG gegenüber gesunden Kontrollprobanden Hinweise auf Hypoaktivitäten im Bereich des präfrontalen Kortex. Die rTMS über diesen Hirnarealen wird als wirksame Methode bei der Behandlung depressiver Symptome diskutiert.
5. Nahezu alle Studien, die sich mit der rTMS als Therapieverfahren beschäftigen, betonen die Notwendigkeit einer individuellen Anpassung von Stimulationsparametern, was jedoch in der Planung der bisherigen Studien kaum Berücksichtigung findet.
6. In vorliegender Arbeit wird postuliert, dass die aktive hochfrequente rTMS über dem linken und die aktive niedrigfrequente rTMS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) der Placebostimulation als Add-on Therapie bei der Major Depression überlegen ist. Dieser Effekt wirkt sich sowohl auf die Stimmungslage als auch auf psychomotorische Begleitsymptome bei depressiven Patienten aus.
7. Diese Hypothesen lassen sich im Ergebnis weder für die hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC, noch für die niedrigfrequente rTMS über dem rechten DLPFC bestätigen.
8. Darüber hinaus wird erwartet, dass die rTMS frequenz- und lokalisationsabhängig zu Änderungen der kortikalen Aktivität gemessen anhand des EEG führt, was prädiktiven Wert für einen antidepressiven Effekt der Behandlung besitzen könnte. Die EEG-Veränderungen korrelieren mit der klinischen Besserung.
9. Vorliegende Studie bietet Hinweise für reproduzierbare lokale und stimulationsübergreifende Effekte aller Stimulationsformen auf langsame Frequenzanteile im EEG: die hochfrequente rTMS führt zu einer Abnahme der Deltaaktivität im qEEG. Nach Placebostimulation kommt es zum gegenteiligen Effekt, einem Anstieg langsamer EEG-Aktivitäten (Theta- und Deltaaktivität).
10. Beide aktiven Stimulationsformen unterscheiden sich diesbezüglich von der Placebobedingung. Somit liegt der generelle Unterschied zwischen den aktiven

Stimulationsformen und der Scheinbehandlung in der Auswirkung auf die Aktivität langsamer EEG-Frequenzen.

11. Im Hinblick auf die allseits reproduzierbaren EEG-Veränderungen und den fehlenden Unterschied zwischen den Stimulationsformen auf die depressive Symptomatik müssen hohe Placeboeffekte diskutiert werden.
12. Wie auch aus pharmakologischen Voruntersuchungen bekannt ist, gehen Placeboeffekte allgemein mit Veränderungen zerebraler Funktionen einher. Die registrierbaren EEG-Veränderungen nach Placebostimulation müssen somit als biologischer Placeboeffekt gewertet werden.
13. Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen und Klinik sind nur für die Deltapower ermittelbar, deren Änderung negativ mit der Änderung der psychomotorischen Beeinträchtigung korreliert, was sich mit den Ergebnissen aus einer Elektrokrampftherapiestudie deckt.
14. Es zeigen sich keine Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderung und Respons auf die rTMS-Formen.
15. Die getroffenen Aussagen werden durch die geringe Fallzahl relativiert.
16. Eine Aussage zum prädiktiven Wert des qEEGs auf den Therapieverlauf bei der rTMS ist deshalb anhand vorliegender Ergebnisse noch nicht möglich und bedarf der Analyse weit größerer Patientenzahlen.
17. Um die Wertigkeit von qEEG-Analysen als Verlaufparameter einer rTMS zu ermitteln, sind aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der z.T. von psychopathologischen Faktoren abhängigen EEG-Parameter bei Depressionen künftig Studien an gesunden Probanden weiter zu optimieren und darüber hinaus größere Gruppen depressiver Patienten mit ähnlichen psychopathologischen Merkmalen und ähnlichen EEG-Aktivierungsmustern zu untersuchen.
18. Perspektivisch wäre zu prüfen, ob es therapeutisch sinnvoll ist, depressive Patienten anhand ihres individuellen EEG-Aktivierungsmusters unterschiedlichen rTMS-Formen zuzuordnen und damit die Anzahl der Responder auf die Methode zu erhöhen. Diese Fragestellung muss größer angelegten Studien vorbehalten bleiben.

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben. Alle benutzten fremden Quellen wurden als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist noch keiner anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt worden.

Bochum, Juni 2008

Lebenslauf

- 05.05.1979 geb. in Lahn-Gießen
- 1986-1990 Wiesengrundschule Leihgestern
1990-1992 Ludwig-Uhlandschule Gießen
- 1995-1996 einjähriger Aufenthalt als Austauschschülerin an der Forest-Grove High School, Oregon, USA
- 1992-1998 Liebigschule Gießen, Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
- 1998-2005 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
- 09/2000 Ärztliche Vorprüfung
 - 08/2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 03/2004 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 05/2005 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2001-2002 Studium an der Universität Aarhus, Dänemark im Rahmen eines ERASMUS-Stipendiums
- 08-11/2004 Unterassistentin am Kantonsspital Nidwalden, Stans, Schweiz im Rahmen des Praktischen Jahres, Abteilung für Innere Medizin
- 12/2004 Posterpräsentation auf dem Kongress der DGPPN 2004, Berlin
- Abstract „Veränderungen im quantitativen EEG unter der rTMS bei depressiven Patienten“, Der Nervenarzt Supp. 2 (2004) Abstract Nr. 0950*
- 05/2005 Approbation als Ärztin
- 10/2005- 09/2007 Assistenzärztin am St.-Johannes-Hospital, Arnsberg; Abteilung für Innere Medizin, Chefarzt Dr. med. H. Schnell
- seit 09/2007 Assistenzärztin am Knappschaftskrankenhaus Bochum, Klinikum der Ruhruniversität Bochum, Abteilung für Innere Medizin, Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schmiegel

Bochum, Juni 2008