

**„Einfluss einer Serie hochfrequenter repetitiver  
Transkranieller Magnetstimulation auf Stimmung und affektive  
Symptome bei gesunden männlichen Probanden“**

der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

zur  
Erlangung des Doktorgrades Dr.med.

vorgelegt von  
Dominika Dygon  
aus  
Schmiedeberg



Als Dissertation genehmigt  
von der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Vorsitzender des Promotionsorgans: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schüttler

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. J. Kornhuber

Gutachter: Herr PD Dr. med. B. Lenz

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Dezember 2013

# INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG .....	1
ABSTRACT .....	3
1. VORWORT .....	5
2. THEORIE UND GRUNDLAGEN .....	7
2.1. Repetitive Transkranielle Magnetstimulation.....	7
2.2. Stand der wissenschaftlichen Forschung.....	10
2.3. Definition Stimmung, Emotion und Affekt.....	15
2.4. Ziele der rTMS-Studie.....	16
3. METHODIK UND MATERIAL .....	17
3.1. Kollektiv .....	17
3.1.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	17
3.1.2. Probandenkollektiv und Randomisierung.....	18
3.1.3. Betreuung.....	18
3.1.4. Demographische Datenerhebung .....	19
3.1.4.1. Händigkeits-Test.....	19
3.1.4.2. AUDIT .....	20
3.1.4.3. FTND.....	20
3.2. Studienablauf .....	21
3.3. Repetitive Transkranielle Magnetstimulation.....	23
3.3.1. Versuchsaufbau.....	23
3.3.2. Stimulationstechnik.....	26
3.3.3. Dosisanpassung.....	26
3.4. Klinische Beurteilung .....	27
3.4.1. Beck-Depressions-Inventar .....	27
3.4.2. Visuelle Analogskala .....	29
3.5. Qualitätskontrolle der Verblindung .....	30
3.6. Statistische Analyse.....	31
4. ERGEBNISSE .....	33
4.1. Demographische Daten .....	33
4.2. Klinische Beurteilung .....	34
4.2.1. Beck-Depressions-Inventar .....	34
4.2.2. Visuelle Analogskala .....	36

4.3.	Stimulation.....	38
4.3.1.	Dosisanpassung.....	38
4.3.2.	Nebenwirkungen und Compliance.....	39
4.4.	Qualitätskontrolle der Verblindung.....	39
5.	DISKUSSION.....	41
5.1.	Probandenkollektiv.....	41
5.2.	Studienablauf.....	43
5.3.	Stimulation.....	45
5.4.	Klinische Beurteilung.....	48
5.4.1.	Beck-Depressions-Inventar.....	48
5.4.2.	Visuelle Analogskala.....	49
5.5.	Qualitätskontrolle und Verblindung.....	52
5.6.	Zusammenfassung und Ausblick.....	52
6.	Literatur-Verzeichnis.....	54
7.	Internet-Adressen-Verzeichnis.....	62
8.	Verzeichnis der Abkürzungen.....	63
9.	Tabellen-Verzeichnis.....	64
10.	Abbildungs-Verzeichnis.....	64
11.	Anhang.....	65
11.1.	Händigkeits-Test.....	65
11.2.	AUDIT.....	66
11.3.	FTND.....	68
11.4.	BDI.....	69
11.5.	VAS.....	73
11.6.	Zusätzliche Bilder.....	74
11.6.1.	Latexhaube.....	74
11.6.2.	Stimulationsspule.....	74
12.	Danksagung.....	75

## ZUSAMMENFASSUNG

### 1. Hintergrund und Ziele:

Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein nicht-invasives Verfahren, mit dessen Hilfe man kortikale Aktivität beeinflussen kann. Aufgrund dieses Effektes wird die rTMS zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. In zahlreichen Studien konnte bei depressiven Patienten ein positiver Einfluss der rTMS auf Stimmung und weitere Symptome nach mehrtägiger Stimulation nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu finden sich bei gesunden Probanden keine einheitlichen Ergebnisse über die Wirkung von rTMS auf Stimmung und affektive Symptome. Die Studien an Gesunden sind hauptsächlich mit einer einmaligen Stimulation durchgeführt worden. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob eine neuntägige, hochfrequente rTMS im Bereich des linken Dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) bei gesunden, männlichen Probanden eine positive Auswirkung auf die Stimmung und affektive Symptome hat.

### 2. Methoden:

Es wurde ein Kollektiv aus 44 gesunden, männlichen Probanden in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen (Verum- und Placebogruppe) randomisiert. Beide Gruppen wurden an neun aufeinanderfolgenden Tagen mit hochfrequenter rTMS (25 Hz) behandelt (insgesamt 6.750 Impulse), wobei bei der Placebogruppe eine Shampule verwendet wurde. Stimuliert wurde im Bereich des linken DLPFC mit einer Stimulationsdosis von mindestens 100% der Motorischen Schwelle (MT). Die Beurteilung der affektiven Parameter wurde mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventars (BDI) und selbst konstruierten Visuellen Analogskalen (VAS) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse und Beobachtungen:

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikante Reduktion der BDI-Summenwerte in der Verumgruppe (GLM,  $F(1,239; 26,024) = 12,095$ ,  $p < 0,001$ ), wohingegen in der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren (GLM,  $F(2,42) = 2,342$ ,  $p = 0,109$ ). Die explorative Analyse der einzelnen BDI-Subitems zeigte im Prä-Post-Vergleich und im Vergleich der beiden Gruppen ebenfalls signifikante Veränderungen.

Allerdings zeigte sich entgegen unserer Hypothesen lediglich bei der Auswertung des VAS-Items „guter Dinge - trübsinnig“ ein signifikanter Gruppenunterschied im

Sinne einer Verschlechterung in Richtung „trübsinnig“ an Tag 5 direkt nach Stimulation ( $p = 0,0111$ ) in der Verumgruppe.

#### 4. Praktische Schlussfolgerung:

Unsere Studie zeigt, dass eine neuntägige, hochfrequente rTMS bei gesunden, männlichen Probanden einen positiven Einfluss auf Stimmung und affektive Symptome, gemessen an der Auswertung des BDIs, hat. Diese Ergebnisse konnten bei der Analyse der selbst erarbeiteten VAS, entgegen unserer Hypothesen, nicht bestätigt werden.

Um die Auswirkung der rTMS auf affektive Symptome bei Gesunden weiter zu belegen, wäre der Einsatz anderer etablierter Skalen zur Beurteilung affektiver Symptome sinnvoll. Andererseits wäre eine Abwandlung des Studiendesigns, besonders des Kollektivs sinnvoll, um die Ergebnisse auf eine breitere Probandengruppe übertragen zu können.

## **ABSTRACT**

### **1. Background and Aims:**

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive method, which can influence cortical activity. Because of this effect, rTMS is used for treatment of psychiatric disorders. In numerous studies on patients with depression, a positive influence of rTMS on mood was detected after several days of stimulation. In contrast, studies on healthy volunteers found inconsistent results on the effect of rTMS. The studies on healthy subjects have been conducted mainly with a single cortical rTMS. The aim of this study was to investigate whether a series over nine-days of high-frequency rTMS in the region of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in healthy male volunteers has a positive effect on mood and affective symptoms

### **2. Methods:**

A collective of 44 healthy male volunteers was included in the study and randomized into two groups (active treatment and placebo group). Both groups were treated for nine consecutive days, with a series of high-frequency rTMS (25 Hz) (in total 6750 pulses), in which a shamcoil was used in the placebo group. Stimulation was applied at the location of the left DLPFC with a stimulation dose of at least 100% of the motor threshold (MT). The assessment of affective parameters was performed using the Beck Depression Inventory (BDI) and self-designed visual analogue scales (VAS).

### **3. Results and Observations:**

The statistical analysis showed a significant reduction of the BDI sum values in the active treatment group (GLM,  $F(1.239, 26.024) = 12.095$ ,  $p < 0.001$ ), whereas in the placebo group, no significant differences were observed (GLM,  $F(2.42) = 2.342$ ,  $p = 0.109$ ). Explorative analyses of the BDI-subitems within and between the two groups were also able to detect significant changes.

However, contrary to our hypotheses the evaluation of the VAS revealed only a significant difference between the active treatment and placebo group in the VAS "lively - gloomy" where a deterioration in direction "gloomy" on day 5 immediately after stimulation ( $p = 0.0111$ ) in the treatment group occurred

#### 4. Conclusions:

Our study shows that a nine-day, high-frequency rTMS in healthy male volunteers has a positive effect on mood and affective symptoms, measured by the analysis of BDI. Contrary to our expectations, these results could not be confirmed by the analysis of our self-constructed VAS.

To verify the effects of rTMS in healthy volunteers, we recommend the use of other established assessment scales able to detect affective symptoms. Also, a modification of the study design, particularly the collective, would be useful to apply the results to a wider population.

## 1. VORWORT

"Die Welt gehört denen, die zu ihrer Eroberung ausziehen, bewaffnet mit Sicherheit und guter Laune." - Charles Dickens

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass glückliche und zufriedene Menschen erfolgreicher im Leben sind, als es bei unglücklichen Personen der Fall ist (Lyubomirsky et al., 2005). Subjektiv hat man unterdessen das Gefühl, dass die Bevölkerung immer unzufriedener wird und die sozialen sowie beruflichen Anforderungen an den Einzelnen zu steigen scheinen. Darüber hinaus titelte der Stern im Jahr 2005 „Volkskrankheit Depression“ und wies darauf hin, dass viele Bürger in Deutschland unter der Diagnose Depression mit dem Kernsymptom gedrückter Stimmung leiden. Die Chance auf Erfolg und Glück wird erschwert.

Es stellt sich die Frage, ob es Wege gibt, mit deren Hilfe man die Stimmung und Zufriedenheit von einzelnen Personen und damit auch ihre Lebensführung auf positive Art und Weise beeinflussen kann. Bekannt sind solche Möglichkeiten schon seit vielen Jahrzehnten bei depressiven Patienten. Hier werden Behandlungsansätze wie Psychopharmaka und Psychotherapie erfolgreich eingesetzt (Blais et al., 2013). Immer öfter werden diese Therapiearten jedoch auch durch Stimulationsverfahren wie Elektrokonvulsionstherapie (EKT), Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) und die Transkranielle Magnetstimulation ergänzt (Möller et al., 2005; Folkerts et al., 2003; Berry et al., 2013).

Seit Jahren wird auch diskutiert, welchen Einfluss antidepressive Behandlungsansätze bei Gesunden haben. Hinsichtlich dieser sogenannten Neuro-Enhancement-Bewegung konnten jedoch noch keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden. Unter Neuro-Enhancement (engl. enhance = verbessern) versteht man den Versuch, kognitive Fähigkeiten und Leistungen durch bestimmte Vorgänge bzw. Substanzen zu steigern. Als solche leistungssteigernde Substanzen werden in diesem Zusammenhang alltägliche Stoffe wie Koffein, aber auch Medikamente wie Antidementiva und Antidepressiva bezeichnet. Der Zweck des Neuro-Enhancement wird aktuell jedoch noch sehr kritisch betrachtet, denn nicht nur legale Medikamente, sondern auch illegale Drogen wie Amphetamine können zur Leistungssteigerung verwendet werden. Die Grenze zum „Hirndoping“ schwimmt dadurch (Heyn, 2012).

Studien zeigen, dass Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bei Gesunden keinen positiven Effekt haben, unerwünschte

Nebenwirkungen treten allerdings genauso häufig auf wie bei Depressiven (Repantis, 2009). Wie sich allerdings die oben erwähnten biologischen Stimulationsverfahren bei gesunden Individuen auswirken, ist dabei noch nicht hinreichend geklärt, da ihr Einsatz bei solchen Personen teilweise sehr kritisch betrachtet werden muss. Bei den bisherigen Analysen über die TMS findet man hierzu verschiedene, widersprüchliche Ergebnisse.

Biologische Verfahren wie EKT und VNS weisen ein breites Nebenwirkungsspektrum auf und ihr Einsatz an gesunden Individuen kommt wegen zahlreicher Risiken nicht in Frage. Bei der VNS muss zum Beispiel zunächst ein invasiver Eingriff stattfinden und es können im Verlauf eventuell irreversible Probleme wie Heiserkeit oder Schluckbeschwerden auftreten (Spuck et al., 2007). Nebenwirkungen im kognitiven Bereich finden sich besonders häufig bei der EKT. Viele Patienten klagen nach einer Behandlung über retro- und anterograde Gedächtnisstörungen. Zudem muss bei beiden Verfahren eine Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, welche ihre eigenen Komplikationen impliziert (Folkerts et al., 2003).

Im Gegensatz dazu ist die Transkranielle Magnetstimulation ein nicht invasives Verfahren, bei dem schwerwiegende Risiken durch Kontrolle der Kontraindikationen fast gänzlich ausgeschlossen werden können. Damit wäre die Transkranielle Magnetstimulation prinzipiell für einen Einsatz an gesunden Individuen geeignet. Jedoch sind die existierenden Aussagen über ihren Einfluss auf die Veränderung der Stimmung bei Gesunden sehr gegensätzlich. Bisherige Studien, bei denen gesunde Probanden einmalig mit TMS stimuliert wurden, haben keine einheitlichen Ergebnisse hervorgebracht. Welche Effekte eine Stimulationsserie über mehrere Tage bei Gesunden bewirkt, wurde unseres Wissens bisher nicht untersucht.

Eine solche Studie, die sich mit den Auswirkungen von mehrtägiger Transkranieller Magnetstimulation auf Stimmung und affektive Symptome beschäftigt, wurde erstmals im Jahr 2009 an der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Unsere gemeinsame, aus der Studie hervorgehende Publikation zum Einfluss von repetitiver Transkranieller Magnetstimulation auf Affektivität (Schaller et al., 2011) stellt auch die Basis für die vorliegende Dissertation dar.

## 2. THEORIE UND GRUNDLAGEN

### 2.1. *Repetitive Transkranielle Magnetstimulation*

Bei der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um eine Technik, die zum ersten Mal Mitte der 80er Jahre vorgestellt wurde und mit der auf nicht invasive Weise Gehirnzellen stimuliert werden können (Barker et al., 1985). Mittels einer Magnetspule wird ein magnetisches Feld erzeugt, die dabei entstehenden magnetischen Impulse können so an bestimmte Gehirnareale abgegeben werden und können dort „ein elektrisches Feld induzieren, um Nervenzellen zu reizen.“ (Siebner und Ziemann in Ziemann & Siebner, 2007, S. 28). Grundlage für die Wirkung der TMS sind zwei elektromagnetische Effekte: Der erste Effekt beschreibt die Erzeugung eines Magnetfeldes durch die Verwendung eines elektrischen Wechselstromes (Ampèresches Gesetz), der zweite Effekt ist die Entstehung von elektrischem Strom unter Verwendung eines magnetischen Wechselfeldes (Faraday'sches Gesetz). Durch die an der Kopfhaut platzierte Metallspule wird mit Hilfe eines elektrischen Wechselstroms in der Spule ein magnetisches Wechselfeld erzeugt, welches senkrecht zu der Orientierung des Stromflusses in der Spule ist. Im Weiteren kann das Magnetfeld ungehindert durch die Kopfhaut in den Schädel eindringen und induziert dort erneut elektrische Aktivität im Gehirn. Die Richtung des Stromflusses im Gehirn verläuft dabei parallel zu derjenigen in der Spule, ist aber entgegengesetzt zu dieser gerichtet (Burt et al., 2002).

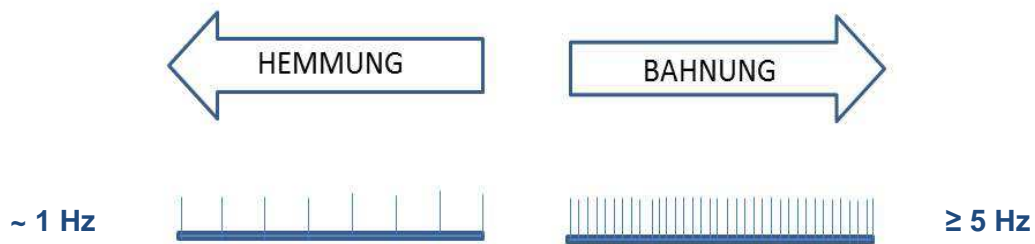
Man geht davon aus, dass es durch den kurzzeitigen Magnetfeldaufbau zu Potentialänderungen im Hirngewebe mit einer Depolarisation bzw. Hyperpolarisation von Nervenzellen kommt und somit Aktionspotenziale ausgelöst werden können. In verschiedenen Studien zeigen sich Hinweise, dass des Weiteren eine Anregung von Stoffwechselprozessen und Durchblutung im Gehirn stattfindet (Burt et al., 2002). Am besten untersucht sind die Mechanismen bei der Transkraniellen Magnetstimulation des primären motorischen Kortex. Trotz intensiver Bemühungen existieren jedoch noch zahlreiche offene Fragen, welche genauen neurophysiologischen Abläufe nach Transkranieller Magnetstimulation stattfinden und wie sich die Ergebnisse über den primären motorischen Kortex auf andere kortikale Regionen übertragen lassen (Siebner und Ziemann in Ziemann & Siebner, 2007, S. 28; Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 501).

Die Transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht invasives Verfahren, welches bei korrekter Ausführung und Beachtung der Sicherheitsrichtlinien nur geringe

Nebenwirkungen aufweist. Zu den häufigsten unerwünschten Folgen der TMS zählen Missempfindungen im Bereich der Kopfhaut direkt bei der Stimulation sowie Kopfschmerzen und „Muskelkater“-ähnliche Beschwerden im Bereich der Gesichtsmuskulatur nach Stimulation. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise selbstlimitierend oder lassen sich bei Bedarf rasch mit rezeptfreien Analgetika wie Ibuprofen beheben. Ebenfalls müssen epileptische Krampfanfälle als ein seltenes, aber schwerwiegendes Risiko der TMS aufgezählt werden. Begünstigt werden solche epileptischen Krampfanfälle durch eine vorbestehende Schädigung des Gehirns, weshalb Hirnerkrankungen unter anderem zu den Kontraindikationen der rTMS gehören (Paulus und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 52-53). Insgesamt ist das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Beachtung der Sicherheitsrichtlinien jedoch „sehr unwahrscheinlich“ (Brandt et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S. 216).

Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine besondere Form der Magnetstimulation. Im Gegensatz zur Einzelstimulation, bei der mit Hilfe von Einzelimpulsen kurzzeitig ein Magnetfeld erzeugt wird, wird bei der rTMS das Magnetfeld über eine längere Dauer und „in einem bestimmten zeitlichen Muster wiederkehrend (repetitiv) verabreicht“ (Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 500). Üblicherweise besteht die rTMS aus einer Reizserie von vielen hintereinander ausgeführten Einzelreizen. Eine Beeinflussung der Gehirnstrukturen, wie oben erwähnt, über mehrere Minuten bis hin zu Stunden nach der Stimulation kann nur durch die repetitive TMS erreicht werden (Flöel et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S. 568). Bei der Anwendung von rTMS müssen aber im Vergleich zur Einzelimpuls-TMS neben den allgemeinen Kontraindikationen auch zusätzlich definierte Grenzwerte für Impulsanzahl, Stimulationsintensität und -frequenz eingehalten werden, um das Risiko von gravierenden Nebenwirkungen zu minimieren (Paulus und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 52).

Bei der rTMS kann man eine langsame Wiederholungsrate der Einzelimpulse mit  $\leq 1$  Hz (niederfrequente bzw. low-frequency (LF)-rTMS) von einer schnellen mit  $> 1$  Hz (hochfrequente bzw. high-frequency (HF)-rTMS) unterscheiden (Burt et al., 2002; Gershon et al., 2003). Die Auswirkungen der Transkraniellen Magnetstimulation hängen zum großen Teil von der jeweiligen Frequenz dieser Einzelreize ab (siehe Abbildung 1: Konventionelle rTMS). Es zeigt sich überwiegend, dass eine Stimulation mit niederfrequenter rTMS zu einer Reduktion der kortikalen Erregbarkeit führt, während hochfrequente rTMS eine Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit verursacht und die Durchblutung in stimulierten Gehirnarealen fördert (Baeken et al., 2006; Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 502).



**Abbildung 1:** Konventionelle rTMS (nach Lang u. Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 500)

Weiterhin können bei der TMS im Allgemeinen zeitliche und örtliche Effekte differenziert werden: Bezüglich des Zeitfaktors finden sich dabei zwei Arten von Stimulationseffekten: Zum einen die „akuten Stimulationseffekte[n], die unmittelbar während der Verabreichung der rTMS auftreten, und [zum anderen die sogenannten] Konditionierungseffekte[n], welche den Zeitpunkt der Stimulation überdauern“ (Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 500) und damit eine Art Langzeitwirkung darstellen.

Auch bei dem Ort der Stimulationsausbreitung können zwei Varianten unterschieden werden. Man grenzt hierbei lokale Stimulationseffekte, die im direkt von der rTMS stimulierten Bereich stattfinden von „systemischen Effekten ab, die in mit dem stimulierten Kortex verbundenen Hirnregionen hervorgerufen werden“ (Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 500). Durch die axonale Verbindung von Gehirnzellen kann demnach eine einzelne Stimulation nicht nur den eigentlichen Stimulationsort reizen, sondern auch nachgeschaltete Zellen anhaltend beeinflussen. Diese Erkenntnisse werden unter anderem dazu genutzt, um bei Untersuchungen eine bestimmte Hirnfunktion und ihr korrelierendes Verhalten zu erzeugen und zu formen, bestimmte Kognitionen zu erforschen oder Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen zu therapieren. Man geht beispielsweise davon aus, dass durch die hemmende Wirkung einer niederfrequenten rTMS ein sogenannter „Läsionseffekt“ entsteht, der sich je nach stimuliertem Kortexareal in einer verschlechterten Aufgabenlösung oder auch einer eingeschränkten motorischen Bewegung auswirken kann (Lang und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 504). Durch die Wirkung der hochfrequenten rTMS können wiederum bestimmte Hirnareale in ihrer Erregbarkeit gesteigert werden. Dies ist auch eine Grundlage für mögliche Therapieansätze bei Patienten, die einen Apoplex erlitten haben. Durch die nachhaltige Modulierung von neuronalen Verbindungen im Gehirn können die durch einen Schlaganfall geschädigten Bereiche umgangen bzw. neu organisiert werden (Flöel et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S. 567-576).

## **2.2. *Stand der wissenschaftlichen Forschung***

Die Transkranielle Magnetstimulation wird in den Fachgebieten Neurologie und Psychiatrie seit Jahren intensiv beforscht und besitzt hierbei therapeutischen und diagnostischen Nutzen. So wird sie zum Beispiel bei der Behandlung von Patienten mit Tinnitus oder bei Demenz- und Apoplex-Patienten erforscht und eingesetzt (Kreuzer et al., 2011; Lenz et al., 2009; Zwanzger et al., 2009). In der Neurologie entwickelte sich die TMS zu einem standardisierten Mittel bei der Diagnostik und Prognose von Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), Migräne oder bei Epilepsien (Buchner und Noth, 2005, S. 77).

In der Psychiatrie wird die rTMS zur Behandlung von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie und Posttraumatischer Belastungsstörung (Avery et al., 2006; Mobascher et al., 2009; Boggio et al., 2010) beforscht und therapeutisch eingesetzt.

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine psychiatrische Krankheit, die sowohl mit Wahnvorstellungen, Denkstörungen, Halluzinationen und Ich-Störungen (sog. Plus-Symptomatik) als auch mit Antriebshemmung und gedrückter Stimmung (sog. Minus-Symptomatik) einhergehen kann. Zur medikamentösen Behandlung der Schizophrenie werden in der Regel Antipsychotika/Neuroleptika eingesetzt. Jedoch finden sich regelmäßig Patienten, die nicht ausreichend auf die medikamentöse Therapie ansprechen. Vor allem die akustischen Halluzination erweisen sich oft als therapieresistente Symptome der Schizophrenie (Eichhammer und Hajak in Ziemann & Siebner, 2007, S. 622). Zur Behandlung solcher Patienten versucht man sich die hemmende bzw. aktivierende Wirkung der rTMS zu Nutze zu machen. Plus-Symptome können möglicherweise durch eine Behandlung mit niederfrequenter rTMS „gehemmt“ werden. Bisherige Studien beziehen sich hier vor allem auf die akustischen Halluzinationen, die in einigen Studien nach repetitiven Transkraniellen Magnetstimulationen einen signifikanten Rückgang aufwiesen; Wahnsymptomatik wurde dadurch nicht beeinflusst (Jandl, 2010). Entsprechend wird der hochfrequenten rTMS als Therapiemöglichkeit der Negativ-Symptome eine positive, möglicherweise aktivierende Wirkung zugesprochen (Mobascher et al., 2009).

Seit 1992 nutzt man die rTMS vor allem zur Behandlung depressiver Patienten als Erweiterung der bekannten Therapieverfahren wie Antidepressiva, Psychotherapie, Elektrokonvulsionstherapie und Lichttherapie. Viele Studien haben sich mit dem Effekt von Transkranieller Magnetstimulation auf Stimmung und Antrieb bei depressiven Patienten beschäftigt und konnten in der überwiegenden Mehrzahl der

Fälle eine positive Auswirkung auf depressive Symptome nachweisen (Dell'Osso et al., 2011).

So untersuchten Avery et al. (2005) die Wirkung von rTMS bei medikamentös-therapieresistenten, depressiven Patienten anhand einer placebo-kontrollierten Studie. Eingeschlossen wurden 68 geschlechtlich gemischte Patienten im Alter von 21 bis 65 Jahren. Zur Beurteilung der Stimmung und depressiver Symptome wurde die Hamilton-Depressions-Skala (HDRS oder HAMD) sowie das Beck-Depressions-Inventar (BDI) genutzt, welche vor der ersten Stimulation sowie nach 5, 10 und 15 Stimulationen abgefragt wurde. Zudem wiederholte man die HDRS eine Woche nach der letzten Stimulation. Zeigte sich eine Verbesserung der HDRS-Werte von  $\geq 50\%$ , wurde der Test nach weiteren 7 Tagen erneut wiederholt. Die Stimulation wurde an der Stelle des linken Dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) mit einer Stimulationsstärke von 110% der Motorischen Schwelle (MT) durchgeführt. Die Stimulationen fanden an 15 Tagen mit einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz statt (insgesamt 24.000 Impulse). Es zeigte sich nach Abschluss der Studie eine signifikante Verbesserung des BDI-Summenwertes nach mehrtägiger, hochfrequenter Stimulation von depressiven Patienten bei der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Rumi et al. (2005) analysierten ebenfalls anhand einer placebo-kontrollierten Studie die augmentative Wirkung von rTMS bei depressiven Patienten, die eine Vormedikation mit Amitriptylin einnahmen. In die Studie wurden 46 Patienten eingeschlossen, darunter 39 Frauen und 7 Männer. Zur klinischen Auswertung wählten sie die HAMD, die Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS), Visuelle Analogskalen (VAS) und die Clinical Global Impression Skala (CGI), welche einmal wöchentlich abgefragt wurden. Die Stimulationen fanden im Bereich des linken DLPFC mit 120% der MT statt, bei der Placebogruppe nutzte man eine Shamspule (engl. sham = Schein). Die Behandlung mit rTMS wurde an 20 Tagen mit einer Stimulationsfrequenz von 5 Hz durchgeführt (insgesamt 25.000 Impulse). Zusammenfassend zeigte sich, dass bei depressiven Patienten, die Amitriptylin einnehmen, nach Behandlung mit mehrtägiger, hochfrequenter rTMS im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome und der Stimmung auftrat.

Die Daten der vielen klinischen Einzelstudien zur rTMS-Behandlung von depressiven Patienten wurden in mehreren Meta-Analysen ausgewertet, die ebenso vorwiegend eine positive Wirkung von rTMS auf die Stimmung bei depressiven Patienten bestätigen konnten.

Burt et al. (2002) analysierten 35 Studien, in denen der linke DLPFC mit hochfrequenter rTMS bzw. der rechte DLPFC mit niederfrequenten rTMS stimuliert wurde. Sie konnten eine gewisse, kurzfristige Wirksamkeit von rTMS im Sinne einer Verringerung der depressiven Symptomatik nachweisen. Gershon et al. (2003) konnten zeigen, dass in den meisten Studien eine Verum-rTMS der Placebo-rTMS überlegen war.

Im Gegensatz dazu folgerten Martin et al. (2003) aus ihren Auswertungen, dass die bis dato vorhandenen Studien zu ungenau waren, um eine effektive Wirkung von rTMS bei Depression nachweisen zu können, zumal ihrer Meinung nach viele vorhergehende Studien von niedriger Studienqualität gewesen seien.

Dell'Osso et al. (2011) untersuchten anhand einer Literaturrecherche 15 meta-analytische Studien aus den Jahren 2001 – 2011 und prüften die Wirksamkeit und Sicherheit von rTMS. Die Analyse der früheren Studien zeigte gemischte Ergebnisse, jedoch ließ sich bei Betrachtung der aktuelleren Studien eine positive Wirksamkeit von rTMS auf depressive Symptome belegen. Ausschlaggebend für diesen Sachverhalt sind laut Dell'Osso et al. (2011) eine höhere Studienqualität und die effektivere Auswahl von Stimulationsparametern in neueren Studien, wie zum Beispiel längere Stimulationsdauern von über zwei Wochen.

Im Vorfeld hatten sich Brakemeier et al. (2006) mit der Frage befasst, welche Voraussetzungen notwendig sind, um einen antidepressiven Effekt nach Transkranieller Magnetstimulation hervorrufen zu können. Sie schlossen in ihre Studie 70 depressive Patienten ein, die an 10 Tagen im Bereich des linken DLPFC mit 20 Hz und einer Stimulationsintensität von 100% der MT stimuliert wurden (insgesamt 20.000 Impulse). Die antidepressive Wirkung wurde mit BDI und HAMD vor der ersten Stimulation, nach 5 und nach 10 Stimulationen beurteilt. Aus den Ergebnissen folgerten sie, dass vor allem bestehende, schwerwiegende Schlafstörungen der Patienten für das Ansprechen auf rTMS von Bedeutung sind und somit für unterschiedliche Studienergebnisse ursächlich sein können.

Neben den Studien an depressiven Patienten wurden in der Vergangenheit auch zahlreiche Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Hierbei beschäftigten sich die Autoren insbesondere mit dem Einfluss von rTMS auf kognitive und affektive Symptome bei Gesunden (Guse et al., 2010; Pascual-Leone et al. 1996; George et al., 1996; Dearing et al. 1997). Die Ergebnisse dieser Studien an Gesunden sind jedoch nicht einheitlich, teilweise auch widersprüchlich. So ließen sich in den Studien zum Beispiel in Bezug auf Stimmung ebenso positive wie auch negative, teils auch keine Effekte von rTMS nachweisen.

George et al. (1996) untersuchten die Veränderung von Stimmung und Hormonen nach rTMS anhand einer geschlechtlich gemischten Gruppe von gesunden männlichen und weiblichen Probanden. Zur klinischen Beurteilung wählten sie eine Version des National Institute of Mental Health (NIMH) und den Positive Affect and Negative Affect Schedule (PANAS). Um zudem den Einfluss des möglichen Stimulationsortes beurteilen zu können, wurde jeder Proband an verschiedenen Gehirnarealen stimuliert. George et al. (1996) stimulierten am linken, rechten und mittleren PFC sowie am okzipitalen Kortex und am Zerebellum jeweils mit einer Stimulationsstärke von 120% der MT. Die 5 Stimulationen fanden im Abstand von 2 Tagen statt, stimuliert wurde mit einer Frequenz von 5 Hz (insgesamt 500 Impulse pro Sitzung). Die klinische Beurteilung wurde an jedem Stimulationstag 30, 60, 90 und 180 Minuten nach der Stimulation sowie um 17.00 Uhr des Folgetages durchgeführt. George et al. (1996) stellten schließlich fest, dass eine hochfrequente Stimulation des rechten PFC bei einem geschlechtlich gemischten Kollektiv mit einer Verbesserung der selbstbeurteilten Zufriedenheit einhergeht, während die Stimulation des linken PFC eine leichte Verschlechterung der Traurigkeit bewirkt.

Baeken et al. (2006 und 2008) wiederum untersuchten den Einfluss von rTMS ausschließlich bei gesunden Frauen anhand zweier placebo-kontrollierter Studien. In beiden Studien wurden zur Beurteilung der Stimmungsveränderung VAS sowie eine niederländische Version des Profile of Mood States (POMS) Fragebogens genutzt. In der zweiten Studie nutzten sie zusätzlich den PANAS. Die Stimulation fand in der ersten Studie im Bereich des linken DLPFC statt (Baeken et al., 2006). In der zweiten Studie wurde der Effekt der Stimulationen entweder im Bereich des linken oder des rechten DLPFC ausgewertet (Baeken et al., 2008). In beiden Studien wurde eine Stimulationsstärke von 110% der MT appliziert, die Stimulation fand jeweils an nur einem Tag statt und die Stimulationsfrequenz betrug 10 Hz (insgesamt 1.560 Impulse). Für die Placebostimulation wurde die Spule in einem Winkel von 90° an den Kopf der Probanden gehalten, wodurch es zu keiner wirksamen Stimulation kommen sollte. Die klinische Beurteilung wurde direkt im Anschluss zur Stimulation sowie 30 Minuten nach Stimulation durchgeführt. In beiden Studien konnte von Baeken et al. (2006 und 2008) kein Effekt durch eine einmalige, hochfrequente repetitive Transkranielle Magnetstimulation auf die Stimmung bei gesunden Frauen nachgewiesen werden.

Weiterhin prüften Mosimann et al. (2000) die Auswirkung von rTMS auf die Stimmung von gesunden Männern anhand einer placebo-kontrollierten Studie. Die Veränderungen wurden hier durch VAS erfasst, einmal vor der Stimulation und einmal 20 Minuten nach Stimulation. Die Stimulationen wurden im Bereich des

linken PFC mit 120% der MT durchgeführt, die Stimulationsfrequenz betrug 20 Hz (insgesamt 1.600 Impulse). Jeder Proband wurde innerhalb von 2-3 Tagen einmal Verum- und einmal Placebo-stimuliert. Bei der Placebostimulation wurde die Stimulationsspule in einem Winkel von 90° an den Kopf der Probanden gehalten. Mosimann et al. (2000) konnten in ihrer Studie keinen Effekt von einmaliger hochfrequenter rTMS auf die Stimmung von gesunden Männern nachweisen.

Jenkins et al. (2002) untersuchten die Wirkung von niederfrequenter rTMS bei gesunden, männlichen und weiblichen Probanden. Zur Beurteilung der Stimmung wählten sie BDI, HAMD, PANAS und POMS, welche vor der ersten Stimulation und direkt im Anschluss nach den Stimulationen durchgeführt wurden. Die Stimulationen wurden hier im Bereich des linken und rechten DLPFC durchgeführt, wobei jeder Proband innerhalb von 7 Tagen einmal links und einmal rechts mit 100% der MT stimuliert wurde, die Frequenz der Impulse betrug 1 Hz (insgesamt 1.000 Stimuli). Es konnte in dieser Studie keine Wirkung einer einmaligen niederfrequenten rTMS im Bereich des linken oder rechten DLPFC auf die Stimmung von gesunden (männlichen und weiblichen) Probanden nachgewiesen werden.

Bei den bisherigen Studien zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Studien an gesunden und der Studien an depressiven Probanden. Ursächlich dafür könnten die verschieden gestalteten Studiendesigns der einzelnen Studien sein, die sich unter anderem im Probandenkollektiv, in der Stimulationshäufigkeit, -frequenz und -stärke sowie auch in Stimulationsorten unterscheiden. Ebenso wurden in den einzelnen Studien nicht jedes Mal dieselben klinischen Tests benutzt, was sich ebenfalls in einer erschwerten Vergleichbarkeit der Ergebnisse auswirkt. Studien, die an depressiven Patienten durchgeführt wurden, konnten überwiegend zeigen, dass sich rTMS positiv auf die Stimmung von Depressiven auswirkt (Avery et al., 2005; Rumi et al., 2005; Burt et al., 2002; Dell'Osso et al., 2011). Diese Ergebnisse sind auch Grundlage für die schon oben erwähnte, mittlerweile im klinischen Alltag etablierte Behandlung depressiver Patienten mit rTMS. All jene Studien, die an depressiven Patienten durchgeführt wurden und signifikante Ergebnisse erbracht haben, zeigen eine Übereinstimmung im Studiendesign: Neben dem uniformen Probandenkollektiv aus Depressiven wurden die Patienten in diesen Studien auch immer über mehrere Tage mit rTMS behandelt.

Gemeinsam ist den Studien mit gesunden Teilnehmern entgegen derer an depressiven Patienten, dass die Probanden nur einmalig bzw. nur an einem Tag an einem bestimmten Stimulationsort mit rTMS stimuliert wurden. Hier konnten

meistens keine Auswirkungen auf die Stimmung der Studienteilnehmer nachgewiesen werden (Baeken et al., 2006 und 2008; Mosimann et al., 2000; Jenkins et al., 2002).

### **2.3. Definition Stimmung, Emotion und Affekt**

In den Studien zur Auswirkung von rTMS auf affektive Stimmung werden die Begriffe Stimmung, Emotion und Affekt oft parallel verwendet. Diese Ausdrücke sind klassische Beurteilungsbereiche der psychopathologischen Befunderhebung. „Die Grenze zwischen Psychopathologie und gesundem Erleben ist in diesem Bereich [allerdings] besonders unscharf“ (Das AMDP-System, 2007, S. 87). So gibt es keine standardisierten Einheiten oder Werte, die Stimmung, Emotion und Affekt skalieren können, die Faktoren sind stark von den Gefühlen der einzelnen Person abhängig. Im Prinzip können die drei Begriffe klar definiert werden: Affekt schließt dabei die Begriffe Stimmung und Emotion ein (Petty et al., 1991), wobei Stimmung und Emotionen voneinander abgegrenzt werden. Bei Stimmung handelt es sich um eine Reaktion, die durch eine geringere Intensität, aber gleichzeitig auch durch eine längere Dauer charakterisiert ist. Stimmung ist nicht objektgerichtet und hat keinen notwendigen Auslöser als Ursache. Man kann hier Aussagen unterscheiden wie „gut oder schlecht gelaunt“. Im Gegensatz dazu versteht man unter Emotionen Gefühlserlebnisse, die von höherer Intensität, aber dabei von kürzerer Dauer sind und einen klaren Objektbezug aufweisen. Dieser Objektbezug wird wahrgenommen, es werden kognitive Elemente wie „Ärger, Freude, Traurigkeit usw.“ und charakteristische Verhaltensweisen wie zum Beispiel Lachen oder Weinen ausgelöst (Morris et al., 1987).

Besonders der rTMS wird, wie oben erwähnt, immer wieder die Tatsache zugesprochen, dass sie „Stimmung, emotionales Verhalten und emotionsabhängige kognitive Leistungen experimentell [zu] beeinflussen“ kann (Großheinrich et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S. 488). Da in den bisherigen Studien, die sich mit den Auswirkungen der rTMS auf Stimmung, Emotion und Affekt befassen, diese Begriffe stets parallel verwendet werden, wird auch im Folgenden keine eindeutige Unterscheidung dieser Begriffe unternommen.

## **2.4. Ziele der rTMS-Studie**

Bisherige Studien hatten insgesamt gezeigt, dass sich bei mehrtägiger und vor allem hochfrequenter Stimulation von depressiven Patienten im Bereich des linken DLPFC ein positiver Effekt auf die Stimmung und affektive Symptome nachweisen lässt (Burt et al. 2002; Gershon et al., 2003; Avery et al., 2005; Rumi et al., 2005; Dell'Osso et al., 2011). Bei einmaliger Stimulation von gesunden Probanden war wiederum in den meisten Fällen kein positiver Effekt auf die Stimmung erkennbar (Mosimann et al, 2000; Jenkins et al., 2002; Baeken et al., 2006 und 2008).

Angelehnt an diese Ergebnisse stellte sich uns die Frage, ob eine mehrtägige rTMS bei Gesunden signifikante Effekte bewirken kann. Eine Studie, in der gesunde Probanden über mehrere Tage stimuliert wurden, ist bislang unserem Wissen nach noch nicht durchgeführt worden.

Diese Studie wurde in der Annahme entworfen, dass eine mehrtägige, hochfrequente rTMS im Bereich des linken DLPFC bei gesunden, männlichen Individuen positive Auswirkungen auf die Stimmung und affektive Symptome zeigt (Schaller et al., 2011).

## 3. METHODIK UND MATERIAL

### 3.1. *Kollektiv*

#### 3.1.1. **Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Aufgrund der Inhomogenität in vorhergehenden Analysen wurde in der vorliegenden Studie beschlossen, das Probandenkollektiv und somit potentielle, einflussnehmende Variablen wie Geschlecht und Alter möglichst homogen zu gestalten:

So wurden ausschließlich Probanden des männlichen Geschlechts innerhalb einer engen Altersspanne in die Studie eingeschlossen. Um bei diesem möglichst homogenen Kollektiv einen einheitlich guten Gesundheitszustand der Probanden zu gewährleisten, führten wir Einschluss- und Ausschlusskriterien ein, welche unter Berücksichtigung der Kontraindikationen für rTMS sowie der Deklaration von Helsinki und der ICH-GCP-Richtlinien (Guideline for Good Clinical Practice der International Conference of Harmonisation) erstellt wurden (Weltärztebund 2008; European Medicines Agency 2006).

#### Einschlusskriterien für die Studie:

- freiwillige Studienteilnahme
- Vorliegen der Einwilligungs- und Geschäftsfähigkeit
- ausreichende Fertigkeiten der deutschen Sprache
- Geschlecht männlich
- Alter > 18 und < 35 Jahre

#### Ausschlusskriterien für die Studie:

- relevante körperliche Erkrankungen (beeinträchtigende und bedeutende kardiovaskuläre, hepatische, renale, gastrointestinale, metabolische oder andere systemische Krankheiten)
- neurologisch-psychiatrische Erkrankungen (zum Beispiel organische Psychosen, Krampfleiden (dissoziativ oder epileptisch), Migräne, geistige Retardierung, Parkinsonerkrankung oder affektive Störungen)
- Alter < 18 oder > 35 Jahre
- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- Metallteile oder andere magnetisierbare Teile im Kopf
- Schrittmacher oder andere implantierte Stimulatoren im Körper

Keine Ausschlusskriterien dagegen waren z.B. amalgamhaltige Zahnfüllungen, Ohrringe bzw. ähnlicher metallischer Körperschmuck (Paulus und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 52).

Die Anwerbung der Probanden erfolgte durch öffentliche Aushänge in Erlangen sowie den studentischen Emailverteiler der Universität Erlangen-Nürnberg.

Bei allen Teilnehmern wurde zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine sorgfältige standardisierte Befragung durchgeführt, welche anschließend durch eine ausführlich körperliche, internistische und neurologische Untersuchung ergänzt wurde. Zudem kontrollierten wir vor Studieneinschluss bei jedem Probanden die Blutwerte, um pathologische Laborparameter mit möglichem Einfluss auf Affektivität und kognitive Prozesse ausschließen zu können.

### **3.1.2. Probandenkollektiv und Randomisierung**

Wir schlossen ein Probandenkollektiv in der Größe von  $N = 45$  Probanden in die vorliegende rTMS-Studie ein, wobei ein Proband nach dem ersten Studientag die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückzog. Das Gesamtkollektiv der männlichen Probanden wurde in zwei gleichgroße Gruppen, einer Verum- und einer Placebogruppe, zu jeweils  $N = 22$  Probanden aufgeteilt. Alle Probanden hatten bis dahin keine Vorerfahrung mit rTMS-Behandlung. Zur Randomisierung der Teilnehmer in Verum- und Placebogruppe nutzten wir das Randomisierungsprogramm RANCODE 3.6. professional (IDV, Gauting, Deutschland).

### **3.1.3. Betreuung**

Während der gesamten Studie kümmerten sich feste Betreuer, jeweils ein Testleiter und ein Studienleiter, um die Probanden.

Der Testleiter stand dabei im direkten täglichen Kontakt mit dem Probanden, wusste jedoch nicht über dessen Gruppenzugehörigkeit (Verum- oder Placebogruppe) Bescheid. Er wurde am ersten Tag fest zugeteilt und führte das Erstgespräch, sowie Anamnese und körperliche Untersuchung durch. Im Studienablauf übernahm der Testleiter zum einen die klinische Beurteilung und die testpsychologische Untersuchung des Probanden, die an drei Studientagen durchgeführt wurde, zum anderen war er auch für die Betreuung während der täglichen Stimulationen

zuständig. So ermittelte der Testleiter am ersten Stimulationstag bei dem Probanden die Motorische Schwelle. Bei den darauffolgenden Stimulationen befragte der Testleiter den Probanden nach Nebenwirkungen und der Möglichkeit, eine Dosisanpassung durchführen zu können.

Der Studienleiter war für den Versuchsaufbau während der Stimulation zuständig. Er wusste über die randomisierte Zuteilung der jeweiligen Probanden Bescheid, wechselte entsprechend die Stimulationsspule, Verum- oder Shamspule, passend zu dem jeweiligen Probanden und stellte die Applikationsdosis ein. Um den Kontakt zwischen Probanden und Studienleiter aus Verblindungszwecken so gering wie möglich zu halten, befand sich der Studienleiter ebenso wie der Magnetsimulator während der gesamten Stimulation hinter einer Trennwand.

### **3.1.4. Demographische Datenerhebung**

Neben den anamnestisch erhobenen Fakten in Bezug auf den jeweiligen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurden in einem Eingangsfragebogen Parameter ermittelt, die Informationen über die demographischen Daten der Probanden liefern sollten. Hierbei wurde besonders Wert gelegt auf biometrische Maße wie Alter, Größe und Gewicht sowie die Händigkeit der Probanden, die mit dem Händigkeits-Test nach Shimizu erfasst wurde (Shimizu & Endo, 1983). Des Weiteren war auch ein möglicher Alkohol- bzw. Nikotinkonsum der Probanden von Interesse, welchen wir mit Hilfe des AUDIT- und des FTND-Fragebogen ermittelten (Babor et al., 2001; Fagerström & Schneider, 1989).

#### **3.1.4.1. Händigkeits-Test<sup>1</sup>**

Beim Händigkeits-Test nach Shimizu (Shimizu & Endo, 1983) handelt es sich um einen kurzen Fragebogen, der von Shimizu im Jahr 1983 entwickelt wurde. Bei diesem Test soll geprüft werden, ob ein Proband Rechts-, Links- oder Beidhänder ist. Zu diesem Zweck werden alltägliche Hausarbeiten und Aktionen aufgezählt und es wird ermittelt, mit welcher Hand der Befragte diese Handlungen normalerweise ausführt. Daneben werden auch die Entwicklung im Kindesalter sowie erbliche Faktoren abgefragt. Die einzelnen Antworten sind mit einem Punktesystem versehen, bei dessen Summierung sich eine Zuteilung der Händigkeit ergibt. Eine Punktzahl < -12 Punkte spricht, der Testauswertung folgend, für einen

---

<sup>1</sup> siehe Anhang 11.1. Händigkeits-Test

Rechtshänder, Punkte zwischen -12 und +7 entsprechen Beidhändern und ein Summenwert > +7 Punkte deutet auf eine Linkshändigkeit hin (Shimizu & Endo, 1983).

### **3.1.4.2. AUDIT<sup>2</sup>**

Der AUDIT (Abkürzung: engl. Alcohol Use Disorders Identification Test) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher den alltäglichen Alkoholkonsum einer Person abklärt (Babor et al., 2001). Der Fragebogen wurde als Screeningtest von der World Health Organization (WHO) entwickelt und gibt die Möglichkeit, innerhalb kürzester Zeit das Risiko eines Patienten für ein bestehendes Alkoholproblem bzw. für riskanten Alkoholkonsum einschätzen zu können.

Mit dem Test sollen die wichtigsten Suchtkriterien anhand einer fünfteiligen Abstufung vom Probanden selbst beantwortet werden. Zu den Suchtkriterien gehören u.a. Craving (Verlangen, die Droge zu nehmen), körperliche Entzugssymptome, zunehmende Vernachlässigung von Beruf und Hobbys, beständiger Substanzgebrauch trotz schädlicher Konsequenzen sowie eine verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Alkoholkonsums. Nach Beantwortung der einzelnen Fragen ergibt sich ein Summenwert für den jeweiligen Probanden. Ein Ergebnis < 8 Punkte spricht für einen gesunden Umgang mit Alkohol. Ein Summenwert bis 15 Punkte deutet auf einen übermäßigen Alkoholkonsum hin, bei einem Summenwert von 15 bis 19 Punkten kann man von einer ernsthaften Problematik mit Alkohol ausgehen, so dass eine mögliche Beratung/Therapie indiziert wäre. Ein Summenwert > 20 Punkte ist ein dringender Hinweis auf eine Alkoholabhängigkeit, welche genauer abgeklärt werden sollte (Babor et al., 2001).

### **3.1.4.3. FTND<sup>3</sup>**

Mit dem FTND (Abkürzung: engl. Fagerström Test for Nicotine Dependence) soll jeder Raucher nach der Beantwortung sechs einfacher Fragen seinen persönlichen Suchtfaktor für Nikotin ablesen können (Fagerström & Schneider, 1989). Karl Fagerström, der diesen Test entwickelte, ist ein schwedischer Psychologe, der sich mit der Nikotinabhängigkeit und deren Beforschung beschäftigt.

In dem Test unterscheidet Fagerström vier verschiedene Abhängigkeitsstufen: geringe, mittlere, starke und sehr starke Abhängigkeit. Auch hier werden verschiedene Faktoren der Suchtkriterien abgefragt. Verschiedene Indikatoren

---

<sup>2</sup> siehe Anhang 11.2. AUDIT-Fragenbogen

<sup>3</sup> siehe Anhang 11.3. FTND-Fragebogen

zeigen den Grad der individuellen Abhängigkeit an. Neben der Anzahl des täglichen Zigarettenkonsums sind auch frühmorgendliches Rauchen oder mehrfache erfolglose Abstinenzversuche in der Vergangenheit hinweisend auf eine starke Nikotinabhängigkeit. Nach Auswertung der sechs Fragen ergibt sich ebenfalls ein Summenwert, wobei 0-2 Punkte als sehr niedrige und 8-10 Punkte als sehr hohe Werte für Nikotinabhängigkeit gelten (Bleich et al., 2002).

### 3.2. Studienablauf

Die vorliegende rTMS-Studie wurde sowohl anhand der aktuellen GCP-Richtlinien (engl. Good Clinical Practice) der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) als auch gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (überarbeitete Fassung 2008) gestaltet. Vor Studienbeginn wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Universität Erlangen-Nürnberg genehmigt und jeder Proband bestätigte schriftlich am ersten Studientag seine freiwillige Teilnahme an der Studie mit einer Einwilligungserklärung.

Das Studienprotokoll sah vor, dass jeder Proband über 9 Tage täglich eine rTMS-Serie erhielt. Zu Beginn der Studie, an Tag 5 und an Tag 10 wurden die klinische Beurteilung und neuropsychologische Testung durchgeführt.

Der Studienablauf war für beide Probandengruppen gleich und mit jedem einzelnen Probanden wurde zu Beginn der Studie die Bedeutung einer zuverlässigen Koordination und korrekten Durchführung des Zeitplans besprochen (siehe Tabelle 1: Zeitplan der rTMS-Studie).

	Tag												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
rTMS:		(x)	(x)	(x)	(x)		(x)		(x)	(x)	(x)	(x)	
Klinische Beurteilung:													
BDI	(a)					(b)		(c)					(d)
VAS	(a)					(b)		(c)					(d)
Verblindung						(b)		(c)					(d)

**Tabelle 1:** Zeitplan der rTMS-Studie

Der Proband kam an zehn aufeinander folgenden Tagen täglich in die Studienambulanz.

Tag 1: Jeder Proband wurde über Ziele und Bedeutung der Studie sowie die damit zusammenhängenden, möglichen Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Auf die Aufklärung folgten Anamnese, körperliche Untersuchung und Blutentnahme. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung konnte der Proband in die Studie eingeschlossen werden.

Vor der ersten Stimulation wurden die Ausgangswerte der klinischen Beurteilung und der testpsychologischen Untersuchung erhoben **(a)**.

Am Ende von Tag 1 wurde schließlich die erste rTMS durchgeführt **(x)**.

Tag 2 – 4: Tägliche repetitive Transkranielle Magnetstimulation bei jedem Probanden **(x)**.

Tag 5: An Tag 5 wurde die klinische Beurteilung von jedem Probanden zweizeitig durchgeführt. Zunächst beantworteten die Probanden die Selbstbeurteilungsfragebögen und -skalen **(b)**, daraufhin fand die Stimulation statt **(x)**. Direkt nach dieser wurde die vorhergehende Testung mittels Selbstbeurteilungsfragebögen und -skalen erneut wiederholt **(c)**, um mögliche kurzfristige Effekte, die direkt nach der Stimulation auftreten, zu erfassen.

Zudem wurde an Tag 5 mit der Datenerhebung zur Qualitätskontrolle der Verblindung begonnen.<sup>4</sup>

Tag 6 – 9: Tägliche repetitive Transkranielle Magnetstimulation bei jedem Probanden **(x)**.

Tag 10: Am letzten Tag fand die Abschlusstestung statt **(d)**. Diese führten wir einen Tag nach der letzten Stimulation durch, um mögliche langfristige Effekte zu erfassen.

---

<sup>4</sup> siehe Kapitel 3.5. Qualitätskontrolle der Verblindung

### **3.3. Repetitive Transkranielle Magnetstimulation**

#### **3.3.1. Versuchsaufbau**

Während der Stimulationen waren neben dem Probanden immer sein jeweiliger Testleiter und ein Studienleiter anwesend. Das Betreuungspersonal der rTMS-Studie war dabei in Erster Hilfe geschult und unter anderem in der Erkennung und Behandlung von epileptischen Anfällen und medizinischen Notfällen ausgebildet.

Der Versuchsaufbau im Stimulationsraum wurde an jedem Studientag und bei jedem Probanden gleich arrangiert, um ein einheitliches Setting zu gewährleisten (siehe Aufbau II). An Tag 1 wurden für die eigentliche Stimulation zunächst Vorkehrungen getroffen, weshalb wir hier zuerst einen abgewandelten Aufbau wählten (siehe Aufbau I).

Aufbau I: Vor Beginn der rTMS-Sitzungen musste bei den Teilnehmern die individuelle Stimulationsstärke ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurde die Motorische Schwelle (engl. motoric threshold, MT) bestimmt. Die Motorische Schwelle ist als die geringste Dosisstärke definiert, bei der eine eindeutige motorische Reaktion auftritt. Zur Bestimmung dieser versuchte der Testleiter, mit zunehmenden Dosisstärken eine visuell erkennbare motorische Reaktion im Bereich des rechten Musculus abductor pollicis brevis mit Einzelreizen auszulösen, die er im Bereich des linken motorischen Kortex applizierte. Die Stelle im Bereich des linken motorischen Kortex, an der reproduzierbare Reaktionen auftraten, wurde schließlich markiert. Wir definierten den Stimulationsort des linken DLPFC wie in vorhergehenden Studien als einen Punkt 5 cm rostral der oben beschriebenen Stelle des linken motorischen Kortex, an der reproduzierbare motorische Reaktionen ausgelöst werden konnten (Avery et. al, 2005; Rumi et al, 2005).

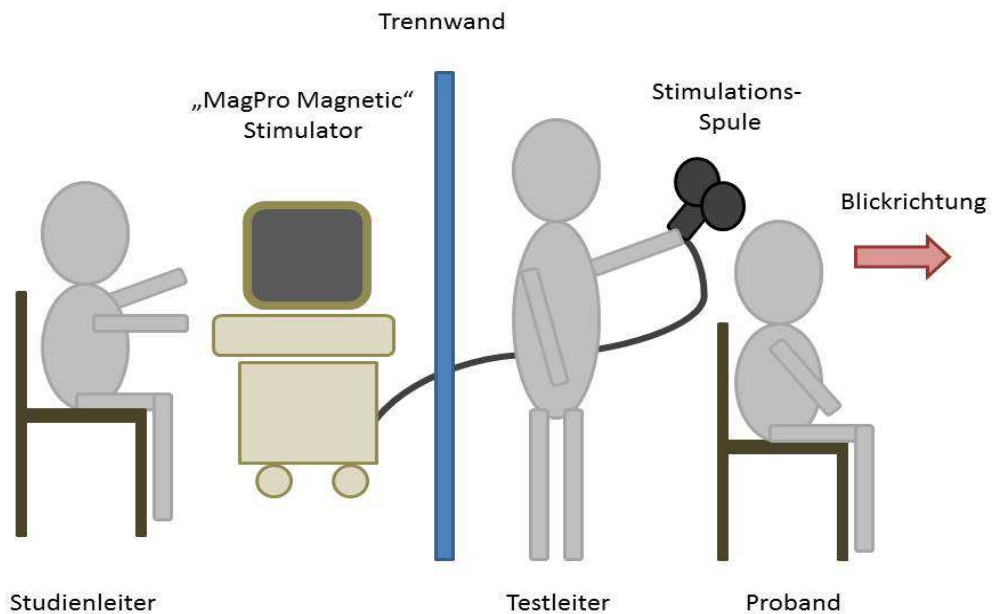
Um an allen Studientagen die korrekte Stimulationsausrichtung sicher zu stellen, trug jeder Proband eine speziell an ihn durch Markierungen (Nasenrücken, Ohransatz, Nackenübergang) angepasste Latexhaube, auf der der ermittelte Stimulationspunkt exakt gekennzeichnet wurde.<sup>5</sup>

Die korrekte Verblindung gewährleisteten wir, indem wir den Proband vor einer Trennwand entgegengesetzt zum Stimulationsgerät platzierten, so

---

<sup>5</sup> siehe Anhang 11.6.1. Latexhaube

dass der Magnetstimulator und die Stimulationsspule für ihn nicht sichtbar waren (siehe Abbildung 2: Versuchsaufbau – Aufbau I).



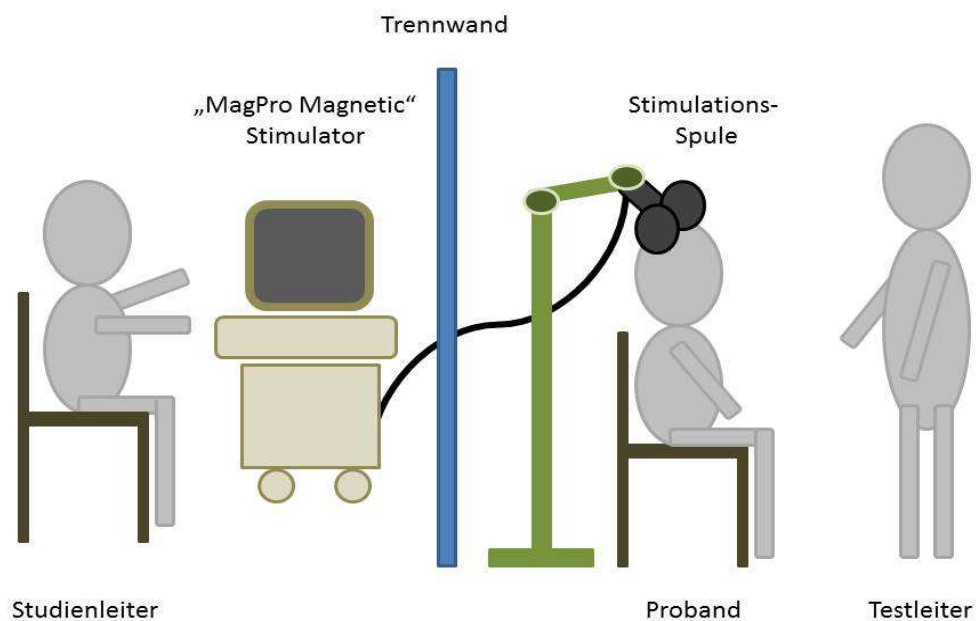
**Abbildung 2:** Versuchsaufbau – Aufbau I

Aufbau II: Für den zweiten Versuchsaufbau wechselte der Testleiter seine Position und begab sich in Blickrichtung des Probanden, um während der Stimulation das Gespräch zwecks Dosisanpassung<sup>6</sup> führen zu können bzw. um bei möglicherweise auftretenden Komplikationen eingreifen zu können. Gleichzeitig montierte wiederum der Studenleiter die dem Probanden durch Randomisierung zugewiesene Verum- oder Shamspule an das Stimulationsgerät. Zudem stellte der Studenleiter die individuelle Stimulationsdosis ein. In der Verumgruppe begannen wir am ersten Tag mit einer Dosis von 100% der MT oder der vom Probanden maximal tolerierten Dosis zu stimulieren. Bei der Placebogruppe kam eine Shamspule zum Einsatz. Diese war für die bisher mit der rTMS-Behandlung nicht vertrauten Testleiter optisch nicht von der Verumspule zu unterscheiden und imitierte auch deren akustische Effekte. Das Magnetfeld wird jedoch bei dieser Shamspule so stark reduziert, dass die Stimulation das kortikale Gewebe nicht erreicht und die Behandlung

<sup>6</sup> siehe Kapitel 3.3.3. Dosisanpassung

somit als Placebostimulation gewertet werden kann (Eschweiler et al. 2003).

Im zweiten Versuchsaufbau wurde die Spule nicht wie vorher manuell gehalten, sondern in eine Haltevorrichtung eingespannt, damit über die gesamte Stimulationsdauer die gleiche Stimulationsposition beibehalten werden konnte. Die Spule wurde direkt über dem markierten Stimulationspunkt (DLPFC links) flach auf die Kopfhaut aufgesetzt, entlang einer geraden Linie in Richtung Nasenrücken ausgerichtet und mittels Haltevorrichtung fixiert (siehe Abbildung 3: Versuchsaufbau – Aufbau II).



**Abbildung 3:** Versuchsaufbau – Aufbau II

Aufbau II wurde täglich in gleichem Ablauf wiederholt, wobei an jedem Stimulationstag erneut die Stimulationsdosis besprochen wurde und wir eine schrittweise Erhöhung der Dosis anstrebten.

Die Probanden wurden während der vorliegenden Studie mit einer hochfrequenten rTMS (25 Hz) behandelt. An einem Studientag erhielt jeder Proband eine serielle, repetitive Magnetstimulation mit 50 Impulsen pro Durchlauf und 15 Durchläufen (insgesamt  $\pm$  750 Impulse pro Tag). Zwischen den einzelnen Durchläufen wurde eine Pause von 8 Sekunden eingehalten. Für die gesamte Studie ergab sich eine Anzahl von 6.750 Einzelimpulsen bei jedem einzelnen Teilnehmer.

### 3.3.2. Stimulationstechnik

Die Stimulation wurde mit dem „MagPro Magnetic“ Stimulator der Firma Dantec (Skovlunde, Dänemark) und dem dazugehörigen Computerprogramm MagTrig durchgeführt. Wir verwendeten zur Abgabe der Impulse in der Verumgruppe eine MCF-125 Rundspule der Firma Tonica Elektronik (Farum, Dänemark). Da es sich bei unserer rTMS-Studie um eine placebo-kontrollierte Studie handelte, nutzten wir zusätzlich zur Verumspule eine entsprechende Shamspule der obengenannten Firma. Äußerlich ähneln sich beide Stimulationsspulen stark, so dass es für eine nicht eingewiesene Person nicht möglich ist, Verum- und Shamspule zu differenzieren.<sup>7</sup> Zudem erzeugen beide Spulen ähnliche akustische Effekte (ein „Klick“-Geräusch bei jedem einzelnen Impuls), so dass sie auch akustisch nicht voneinander zu unterscheiden sind. Der tatsächliche Unterschied zwischen beiden Stimulationsspulen besteht jedoch in ihrer Fähigkeit, ein echtes Magnetfeld zu verbreiten. Während bei Anwendung der Verumspule ein solches ungehindert abgegeben wird, wird das Magnetfeld durch eine Abschirmung in der Shamspule weitestgehend abgeschwächt und in einer nicht mehr wirksamen Stärke an den Probanden weitergegeben.

### 3.3.3. Dosisanpassung

Bisherige Studien hatten Hinweise darauf ergeben, dass bei der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation mit einer größeren Anzahl an Stimulationsimpulsen und einer höheren Stimulationsintensität eine stärkere Wirkung in Bezug auf stimmungsverändernde Effekte erzielt werden kann (Gershon et al., 2003). Um die Wahrscheinlichkeit für eventuelle Effekte zu vergrößern, entschlossen wir uns dazu, die Ausgangsapplikationsdosis unter Absprache mit den Studienteilnehmern stetig zu erhöhen. An jedem Stimulationstag wurde der Proband über mögliche Nebenwirkungen vom Vortag befragt und die subjektive Beeinträchtigung durch die angewandte Dosis wurde mit dem Ziel besprochen, die Intensität der Stimulation wenn möglich vorsichtig zu steigern. Durch die Kommunikation zu Beginn jeder täglichen rTMS konnten wir auch direkt auf individuelle Beschwerden reagieren und im Falle von Nebenwirkungen die Stimulationsdosis unverändert beibehalten oder gegebenenfalls verringern. Prinzipiell wurde jedoch bei allen Probanden darauf geachtet, über die gesamte Studiendauer eine Dosiserhöhung zu erzielen.

---

<sup>7</sup> siehe Anhang 11.6.2 Stimulationsspule

Nach Absprache einer möglichen Dosisänderung zwischen Proband und Testleiter wurde die eigentliche Dosiseinstellung vom Studienleiter übernommen.

### **3.4. *Klinische Beurteilung***

In der vorliegenden rTMS-Studie sollten mögliche Veränderungen der Stimmung und affektiver Symptome durch eine neuntägige, serielle Stimulation festgestellt werden. Zu diesem Zweck wurden zur Beurteilung der Studienteilnehmer zwei unterschiedliche Weisen der Selbstbeurteilung gewählt. Beide Arten dieser klinischen Beurteilung, einerseits ein standardisierter Fragebogen, andererseits selbst konstruierte Visuelle Analogskalen, wurden an drei verschiedenen Tagen der Studie durchgeführt. Am ersten Tag erfassten wir die Ausgangswerte jedes einzelnen Probanden, an Tag 5 und an Tag 10 wurden die Tests erneut wiederholt, um Stimmungsveränderungen und Veränderungen affektiver Symptome im Verlauf zu erfassen.

#### **3.4.1. Beck-Depressions-Inventar<sup>8</sup>**

Zur klinischen Beurteilung der Studienteilnehmer nutzten wir das standardisierte Beck-Depressions-Inventar (BDI) in der deutschen Version (Beck et al., 1987). Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, mit dessen Hilfe man depressive Symptome erfassen kann. Entwickelt wurde das BDI im Jahr 1961 von Beck, Ward, Mendelson, Mock und Erbaugh und verbreitete sich seither über den englischsprachigen Raum in der ganzen Welt. Zuerst „als standardisiertes Interview konzipiert“ (Hautzinger et al., 1994, S. 7), setzte sich im weiteren Verlauf die Form des BDIs als Fragebogen durch, so dass das Inventar mittlerweile seit über 40 Jahren in der psychiatrischen Diagnostik einen festen Stellenwert hat und vor allem wegen seines Aufbaus als Selbstbeurteilungsfragebogen regelmäßig eingesetzt wird.

Das BDI misst die Schwere einer Depression, indem es anhand von 21 Subitems einzelne, affektive Symptome mit ihren unterschiedlichen Ausprägungsgraden abfragt. Die 21 BDI-Items setzen sich aus Symptomen zusammen, die in klinischen Studien besonders von Personen mit einer depressiven Erkrankung überdurchschnittlich oft genannt werden.

---

<sup>8</sup> siehe Anhang 11.4. BDI-Fragebogen

Jedem BDI-Item sind Antwortmöglichkeiten in vier Ausprägungsgraden von 0 bis 3 zugeordnet. Hierbei sind die Aussagen zu den einzelnen Items in einfachen Sätzen gehalten, die sich entsprechend der Formulierungen 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung und 3 = starke Ausprägung orientieren.

Die 21 Items des BDI lauten wie folgt:

- A) Traurige Stimmung
- B) Pessimismus
- C) Versagen
- D) Unzufriedenheit
- E) Schuldgefühle
- F) Strafbedürfnis
- G) Selbsthass
- H) Selbstanklagen
- I) Selbstmordideen
- J) Weinen
- K) Reizbarkeit
- L) Sozialer Rückzug
- M) Entschlussunfähigkeit
- N) Negatives Körperbild
- O) Arbeitsunfähigkeit
- P) Schlafstörungen
- Q) Ermüdbarkeit
- R) Appetitverlust
- S) Gewichtsverlust
- T) Hypochondrie
- U) Libidoverlust

Die maximalen Summenwerte des BDIs liegen zwischen 0 und 63 Punkten. Erreicht ein Proband über 18 Punkte, so gilt der Punktwert als klinisch relevant für eine Depression. Eine Punktzahl zwischen 11 und 17 kann auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hindeuten. Ein Punktwert unter 11 wird hierbei als unauffällig betrachtet (Hautzinger et al., 1994).

In der Originalversion des BDIs werden die Probanden gefragt, wie sie sich in den letzten Wochen inklusive des Testtages gefühlt haben. Im Gegensatz dazu änderten wir die Testinstruktion für diese rTMS-Studie dahingehend, dass wir die

Studienteilnehmer direkt nach der Stimulation an Tag 5 und an Tag 10 aufforderten, nur die letzten fünf vergangenen Tage in ihre Selbstbeurteilung mit einzubeziehen.

### 3.4.2. Visuelle Analogskala<sup>9</sup>

Als weiteres Testinstrument nutzten wir zur klinischen Beurteilung Visuelle Analogskalen (VAS). VAS waren in bisherigen rTMS-Studien regelmäßig zur Anwendung gekommen (Rumi et al., 2005; Baeken et al., 2006 und 2008; Mosimann et al., 2000).

Erwähnt und beschrieben wurden VAS zum ersten Mal Anfang des 20. Jahrhunderts von Hayes und Patterson (1921) zur Beurteilung von Arbeitern durch ihre Vorgesetzten, damals noch unter dem Namen „grafische Ratingskalen“ (Funke, 2004, S. 9). Im Jahr 1923 befasste sich Freyd ausführlicher mit den Vor- und Nachteilen von VAS und schließlich entwickelte sich im Laufe der Zeit, nicht zuletzt durch Veröffentlichung von Aitken 1969, ein großes Interesse für diese Art der Befragung (Funke, 2004).

Bei der Beurteilung von Probanden durch VAS handelt es sich um eine Möglichkeit, individuelle Empfindungen und Einstellungen durch Skalen messen zu können. So werden VAS hierzu besonders häufig in den Bereichen der Schmerztherapie und Schmerzforschung eingesetzt, da man so die subjektive Wahrnehmung von Schmerz besser in inter- und intrapersonelle Relation setzen kann. Aber auch andere Empfindungsbereiche, wie zum Beispiel Emotionen, werden regelmäßig mit VAS beurteilt (Funke, 2004).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, durch den zusätzlichen Einsatz von VAS auch mögliche diskrete Stimmungsveränderungen erkennen zu können, die ein standardisierter Fragebogen, wie das BDI, eventuell nicht erfassen kann.

VAS bestehen in der Regel aus einer 100 Millimeter langen, horizontalen Linie, deren beide Enden mit gegensätzlichen Punkten beschrieben werden. Auch bei der vorliegenden Studie wurden die VAS auf diese Weise gestaltet, beide Eckpunkte wurden mit antithetischen Adjektiven beschriftet.



**Abbildung 4:** Visuelle Analogskala (Funke, 2004)

---

<sup>9</sup> siehe Anhang 11.5. VAS

Für die Erstellung der VAS war es wichtig, Adjektive zu finden, die sich klar voneinander abgrenzen lassen und mit deren Hilfe man Stimmung und affektive Symptome gut abbilden und differenzieren kann. Wir erarbeiteten die Pole der einzelnen VAS-Items schließlich selbstständig, indem wir als Grundlage die ICD-10 Kriterien für Depression nutzten, und wählten die VAS-Items wie folgt:

- 1) glücklich – unglücklich
- 2) fröhlich – traurig
- 3) betriebsam – antriebslos
- 4) ausgeglichen – rastlos
- 5) guter Dinge – trübsinnig
- 6) ernst – heiter

Weiterhin entschlossen wir uns, die Linie der VAS unskaliert zu lassen, „da die Sensitivität bei VAS ohne Markierungen höher ist als bei VAS mit Marken“ (Funke, 2004).

Zur klinischen Beurteilung musste der Proband schließlich bei jedem VAS-Item eine Stelle auf der Geraden zwischen den zwei angegebenen Polen markieren, die seiner aktuellen, persönlichen Einschätzung entsprach. Zur Auswertung der VAS wurden die vom Probanden markierten Stellen mit Hilfe eines Lineals erfasst und als ein Punktwert von 0 bis 10 (cm) angegeben.

Die Bewertung mittels VAS wurde am ersten Studientag durchgeführt und im Verlauf an Tag 5 vor (VAS-Tag 5A) und nach der Stimulation (VAS-Tag 5B) und an Tag 10 wiederholt.

### **3.5. *Qualitätskontrolle der Verblindung***

Bei der vorliegenden rTMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie. Zu diesem Zweck wurden die Studienteilnehmer zufällig in zwei Gruppen eingeteilt (randomisiert). Die Probanden einer Gruppe erhielten Stimulationen mit einer „echten“ Spule (Verumgruppe), während die andere Gruppe wiederum mit einer Shamspule behandelt wurde (Placebogruppe). Die Probanden waren verblindet, was bedeutet, dass sie keine Kenntnis darüber besaßen, ob sie der Verum- oder Placebogruppe angehörten.

Eine hochwertige Verblindung der Probanden ist ein entscheidendes Kriterium für die Qualität einer Studie. Um diese zu erfassen, entschieden wir uns, die Probanden auch hier durch eine Visuelle Analogoskala zu ihrer subjektiven Meinung der eigenen Gruppenzugehörigkeit zu befragen.



**Abbildung 5:** Visuelle Analogoskala - Verblindungskontrolle

Jeder Studienteilnehmer sollte in diesem Fall seine Gruppenzugehörigkeit selbst einschätzen und eine Stelle zwischen den beiden obengenannten Polen markieren. Die Befragung der Gruppenzugehörigkeit erfolge an Tag 5 vor und nach der Stimulation und an Tag 10. Die Markierungen auf dieser VAS wurden ebenfalls wie bei den vorherigen VAS mit Hilfe eines Lineals erfasst und als Punktwerte von 0 (Verum) bis 10 (Placebo) angegeben.

Durch das Medium der VAS hofften wir, die Einschätzung der Probanden bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit möglichst exakt erfassen zu können.

### **3.6.     *Statistische Analyse***

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS für Windows 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und für das Grafikdesign nutzten wir Graph Pad Prism 4 (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Wir legten die Höhe der statistischen Signifikanz bei  $p < 0,05$  fest. Zur Feststellung, ob die erhobenen Daten einer Normalverteilung unterlagen, nutzten wir den Kolmogorov-Smirnov-Test. Konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden, wurden die Werte in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben und zur weiteren statistischen Auswertung parametrische Tests eingesetzt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, berechneten wir den Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile und wandten nichtparametrische Verfahren an.

Zum statistischen Vergleich der BDI- und VAS-Werte zwischen und innerhalb der Gruppen nutzten wir allgemeine lineare Modelle mit Messwiederholungen (General Linear Model, GLM) und gepaarte Student-t-Tests (zweiseitig). Der Mauchly-Test

wurde eingesetzt, um die Sphärizität zu testen. Wenn die Sphärizität verletzt wurde, wurden die Ergebnisse mit dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert.

Zur Berechnung von Korrelationen zwischen den BDI-Summenwert-Reduktionen und der Steigerung der Stimulationsdosis im Zeitverlauf verwendeten wir Pearson-Korrelationen.

Als Qualitätskontrolle der Studie fand, wie oben erwähnt, die Testung der Verblindung statt. Zur statistischen Berechnung nutzten wir dazu den Kruskal-Wallis-Test und den Mann-Whitney-U-Test, da die Variablen der VAS (Verum-Placebo) nicht normal verteilt waren.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. *Demographische Daten*

Die demographische Verteilung der 44 männlichen Teilnehmer verhielt sich wie folgt:

- Alter (Mittelwert: 24 Jahre, SD 2,77, Minimum 19 Jahre, Maximum 33 Jahre)
- Körpergröße (Mittelwert: 183 cm, SD 7,49)
- Körpergewicht (Mittelwert: 80 kg, SD 11,23)
- AUDIT (Mittelwert: 6, SD 3,71)
- FTND (Median: 1, 25 / 75% Perzentile 0/4)

In Bezug auf diese Variablen gab es zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe. Dies bestätigte die Vergleichbarkeit der Studienpopulation bezüglich der erhobenen demographischen Variablen (gepaarter Student t-Test (zweiseitig): [Gesamtpopulation]: Verum- vs. Placebogruppe: Alter:  $t = 0,323$ ,  $p = 0,748$ ; Körpergröße:  $t = 0,761$ ,  $p = 0,451$ ; Körpergewicht:  $t = 0,386$ ,  $p = 0,702$ ; AUDIT:  $t = 1,058$ ,  $p = 0,296$ . Mann-Whitney Test (zweiseitig): [Gesamtpopulation]: Verum- vs. Placebogruppe: FTND:  $U = 19,500$ ,  $Z = -0,415$ ,  $p = 0,678$ ).

Hinsichtlich des Nikotinkonsums, welcher durch den FTND erfasst wurde (Fagerström & Schneider, 1989), bestand die eingeschlossene Studienpopulation aus 13 aktuellen Rauchern und 29 Probanden, die nie geraucht hatten, sowie 2 ehemaligen Rauchern.

Bezüglich der Händigkeit wurden zwei Analysen vorgenommen. Wir führten zum einen die statistische Auswertung der Ergebnisse von BDI und VAS in der Verum- und Placebogruppe über die Gesamtpopulation durch (a), zum anderen wurden in einem zweiten Schritt für die statistische Berechnung nur die Ergebnisse der Rechtshänder berücksichtigt (b). Zu den Rechtshändern zählten diejenigen, die  $< -12$  Punkte in dem Händigkeits-Test nach Shimizu (Shimizu & Endo, 1983) erzielt hatten und deren Rechtshändigkeit somit bescheinigt wurde. Insgesamt wurden 38 Rechtshänder in die Studien eingeschlossen, 21 von ihnen wurden in die Verumgruppe randomisiert, 17 in die Placebogruppe (Schaller et al., 2011).

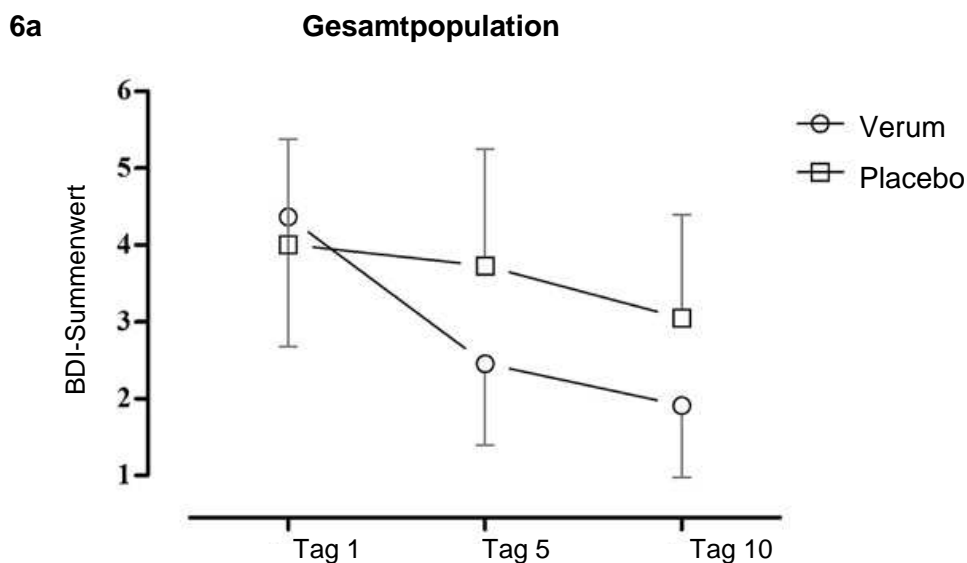
## 4.2. Klinische Beurteilung

### 4.2.1. Beck-Depressions-Inventar

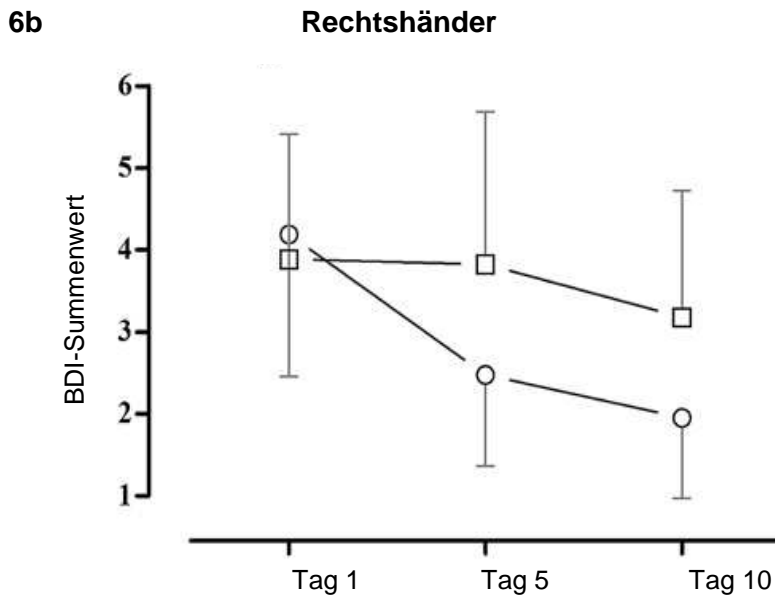
In der Verumgruppe stellten wir eine signifikante Reduktion des BDI-Summenwertes im Zeitverlauf fest (GLM, Intrapersonelle Faktoren: BDI-Tag 1, BDI-Tag 5 und BDI-Tag 10; Tests der Intrapersonellen Effekte, [Gesamtpopulation]: Greenhouse-Geisser:  $F(1,239; 26,024) = 12,095$ ,  $p < 0,001$ , [Rechtshänder]: Greenhouse-Geisser:  $F(1,257; 25,146) = 10,117$ ,  $p = 0,002$ ). Innerhalb der Placebogruppe ergaben unsere Analysen keine signifikante Unterschiede der BDI-Summenwerte im Zeitverlauf (GLM, Intrapersonelle-Faktoren: BDI-Tag 1, BDI-Tag 5 und BDI-Tag 10, Tests der Intrapersonellen Effekte, [Gesamtpopulation]:  $F(2,42) = 2,342$ ,  $p = 0,109$ , [Rechtshänder]:  $F(2,42) = 1,025$ ,  $p = 0,370$ ).

Weiterhin zeigte das allgemeine lineare Modell einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Verum- mit der Placebogruppe hinsichtlich der Reduktion des BDI-Summenwertes (GLM, Tests der Interpersonellen Effekte, [Gesamtpopulation]:  $F(1,42) = 4,820$ ,  $p = 0,034$ , [Rechtshänder]:  $F(1,36) = 4,350$ ,  $p = 0,044$ ) (Schaller et al., 2011).

Aus Abbildung 6a und 6b sind die Ergebnisse der BDI-Auswertung zu entnehmen:



**Abbildung 6a:** Änderungen der BDI-Summenwerte an Tag 5 und Tag 10 - bezogen auf die Gesamtpopulation (Schaller et al., 2011)



**Abbildung 6b:** Änderungen der BDI-Summenwerte an Tag 5 und Tag 10 - bezogen auf Rechtshänder (Schaller et al., 2011)

Die x-Achse der obenstehenden Grafiken entspricht dem Zeitverlauf der Studie zu den 3 Untersuchungszeitpunkten (Tag 1, Tag 5 und Tag 10).

Die y-Achse der obenstehenden Grafiken entspricht den durchschnittlichen BDI-Summenwerten, die in der Verum- bzw. Placebogruppe jeweils an den 3 Untersuchungszeitpunkten erfasst wurden.

Für die explorative Analyse der einzelnen BDI-Subitems nutzten wir, ähnlich wie zur Bewertung der BDI-Summenwerte, allgemeine lineare Modelle. Durch diese wollten wir intra- und interpersonelle Effekte innerhalb und zwischen den Gruppen feststellen (siehe Tabelle 2: GLM-Analyse für einzelne BDI-Items innerhalb und zwischen den Gruppen).

Wir fanden eine signifikante Abnahme der Items „Unzufriedenheit“, „Schuldgefühle“, „Reizbarkeit“ und „Ermüdbarkeit“ in der Verumgruppe und eine signifikante Abnahme des Items „Selbstanklagen“ in der Placebogruppe. Die Auswertungen der BDI-Items zwischen den beiden Gruppen (interpersonell) zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf die Items „Ermüdbarkeit“, „Gewichtsverlust“ und „Libidoverlust“ (Schaller et al., 2011).

BDI-Items		Effekte innerhalb der Gruppen (Intrapersonelle E.)		Effekte zwischen den Gruppen (Interpersonelle E.)
		Verumgruppe	Placebogruppe	
A	Traurigkeit	n.s.	n.s.	n.s.
B	Pessimismus	n.s.	n.s.	n.s.
C	Versagen	n.s.	n.s.	n.s.
D	Unzufriedenheit	↓*	n.s.	n.s.
E	Schuldgefühle	↓*	n.s.	n.s.
F	Strafbedürfnis	n.s.	n.s.	n.s.
G	Selbsthass	n.s.	n.s.	n.s.
H	Selbstanklagen	n.s.	↓**	n.s.
I	Selbstmordideen	n.s.	n.s.	n.s.
J	Weinen	n.s.	n.s.	n.s.
K	Reizbarkeit	↓**	n.s.	n.s.
L	Sozialer Rückzug	n.s.	n.s.	n.s.
M	Entschlussunfähigkeit	n.s.	n.s.	n.s.
N	Negatives Körperbild	n.s.	n.s.	n.s.
O	Arbeitsunfähigkeit	n.s.	n.s.	n.s.
P	Schlafstörungen	n.s.	n.s.	n.s.
Q	Ermüdbarkeit	↓*	n.s.	*
R	Appetitverlust	n.s.	n.s.	n.s.
S	Gewichtsverlust	n.s.	n.s.	*
T	Hypochondrie	n.s.	n.s.	n.s.
U	Libidoverlust	n.s.	n.s.	*

*n.s.* = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Tabelle 2:** GLM-Analyse für einzelne BDI-Items innerhalb und zwischen den Gruppen (Schaller et al., 2011).

#### 4.2.2. Visuelle Analogskala

Wir verwendeten sechs VAS, mit den folgenden Begriffen: (1) glücklich - unglücklich, (2) fröhlich - traurig, (3) betriebsam - antriebslos, (4) ausgeglichen - rastlos, (5) guter Dinge - trübsinnig und (6) ernst - heiter.

Entsprechend der BDI-Werte berechneten wir allgemeine lineare Modelle zur Analyse der Veränderungen innerhalb der jeweiligen Gruppe (intrapersonelle-Faktoren: VAS-Tag 1, VAS-Tag 5A und VAS-Tag 10) unabhängig für Verum- und Placebogruppe und verwendeten die Veränderung der VAS um mittels allgemeinem linearem Modell zwischen der Verum- und der Placebogruppe (interpersonelle Effekte) zu vergleichen. Es zeigten sich bei keiner VAS signifikante Unterschiede.

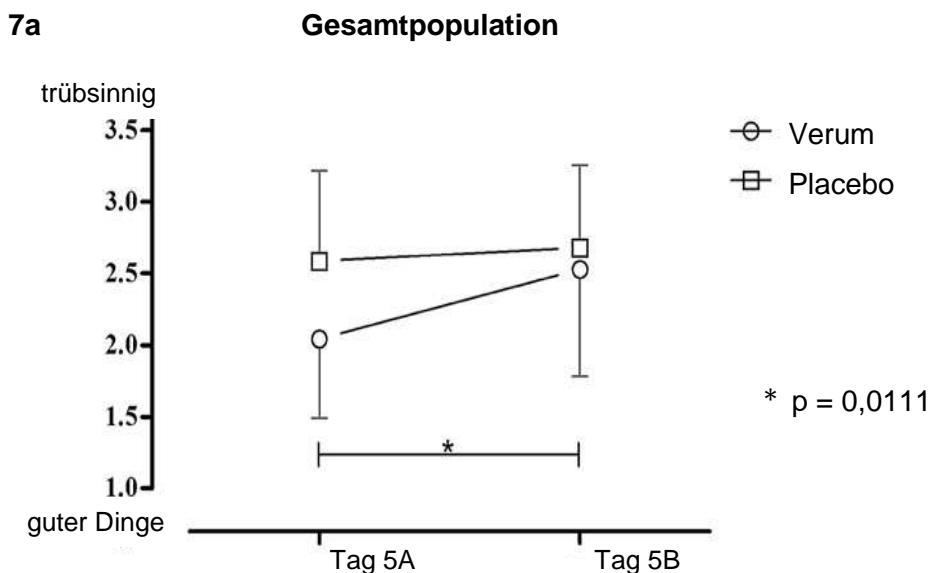
Um mögliche direkte bzw. nur kurzfristig anhaltende Veränderungen durch die rTMS zu beurteilen, verglichen wir zudem die VAS-Werte vor der Stimulation (VAS-Tag 5A) mit den VAS-Werten unmittelbar nach der Stimulation (VAS-Tag 5B) mit gepaarten Student-t-Tests.

Die Analyse aller sechs VAS der Teilnehmer aus der Verumgruppe zeigte lediglich eine signifikante Änderung der VAS (5) „guter Dinge – trübsinnig“ in Richtung "trübsinnig" unmittelbar nach der Behandlung (gepaarter Student t-Test (zweiseitig): [Gesamtpopulation]: Tag 5A vs. Tag 5B:  $t = -2,783$ ,  $p = 0,0111$ ; [Rechtshänder]: Tag 5A vs. Tag 5B:  $t = -2,883$ ,  $p = 0,0092$ ). Alle anderen VAS zeigten in der Verumgruppe keine signifikanten Unterschiede im Prä- und Postvergleich. In der Placebogruppe gab es im direkten Vergleich der VAS vor und nach Stimulation keine signifikanten Unterschiede in den VAS (Schaller et al., 2011).

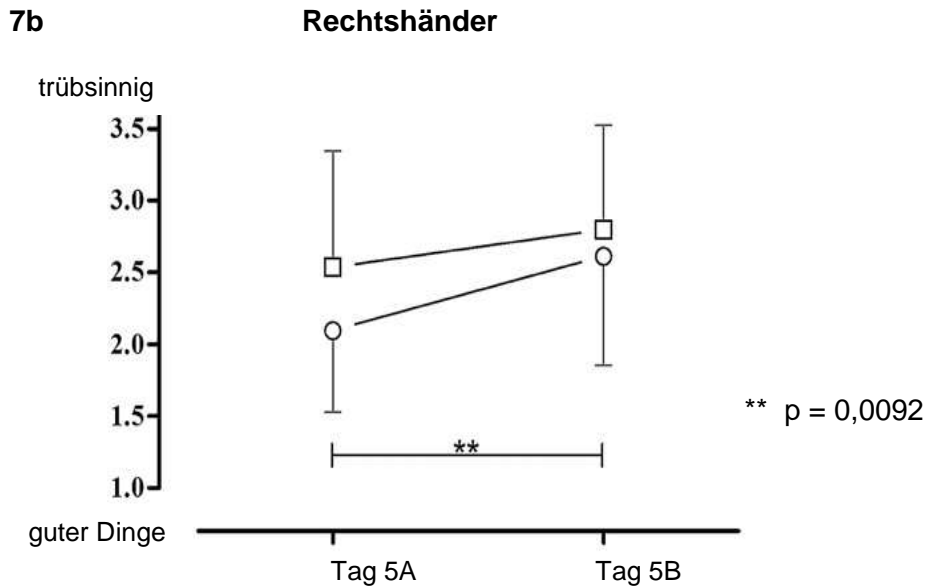
Aus Abbildung 7a und 7b ist das Ergebnis des VAS-Items „guter Dinge - trübsinnig“ zu entnehmen:

Die x-Achse der untenstehenden Grafiken entspricht in diesem Fall dem Zeitverlauf der Studie zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (Tag 5A = vor der Stimulation und Tag 5B = unmittelbar nach der Stimulation).

Die y-Achse der untenstehenden Grafiken entspricht den durchschnittlichen VAS-Punktwerten des VAS-Items (5) „guter Dinge – trübsinnig“, die in der Verum- bzw. Placebogruppe jeweils zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erfasst wurden.



**Abbildung 7a:** Änderung der VAS (5) „guter Dinge - trübsinnig“ vor (Tag 5A) und unmittelbar nach (Tag 5B) der rTMS an Tag 5 - bezogen auf die Gesamtpopulation (Schaller et al., 2011)



**Abbildung 7b:** Änderung der VAS (5) „guter Dinge - trübsinnig“ vor (Tag 5A) und unmittelbar nach (Tag 5B) der rTMS an Tag 5 - bezogen auf Rechtshänder (Schaller et al., 2011)

### 4.3. *Stimulation*

#### 4.3.1. **Dosisanpassung**

Um zu untersuchen, ob die Stimulationsintensität und die kontinuierliche Steigerung dieser im Zeitverlauf ebenfalls von Bedeutung ist, führten wir Korrelationsanalysen (Pearson-Korrelation) durch, indem wir die BDI-Summenwertdifferenzen (Tag 1 zu Tag 5 und Tag 1 zu Tag 10) mit der angewendeten Dosis der Stimulation in Beziehung setzten (Anfangsdosis an Tag 1, mittlere Dosis (Tag 1 bis Tag 9) und Erhöhung der applizierten Dosis in % der MT (Tag 1 bis Tag 5 und Tag 1 bis Tag 9). In der Verumgruppe konnte an Tag 5 eine mittlere Stimulationsdosis von 124% der MT (SD 20) erreicht werden. An Tag 9 wurden die Probanden im Mittel mit 137% der MT (SD 28) stimuliert.

Wir konnten in den Berechnungen keine signifikanten Korrelationen zwischen der Stimulationsdosis bzw. Steigerung der Stimulationsdosis und der BDI-Summenwertreduktion im Zeitverlauf nachweisen (Schaller et al., 2011) (siehe Tabelle 3: Korrelation zwischen der BDI-Summenwert-Reduktion und der Stimulationsdosis bzw. Steigerung der Stimulationsdosis).

	Anfangsdosis Tag 1		Mittlere Dosis Tag 1 bis Tag 9		Dosiserhöhung Tag 1 bis Tag 5		Dosiserhöhung Tag 1 bis Tag 9	
	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
<b>Reduktion BDI-Wert Tag 1 zu Tag 5</b>	-0,120	0,594	0,018	0,935	0,251	0,260	0,268	0,227
<b>Reduktion BDI-Wert Tag 1 zu Tag 10</b>	-0,102	0,651	-0,124	0,584	0,040	0,860	0,060	0,789

\*  $p < 0,05$ ,  $\rho$  = Korrelationskoeffizient

**Tabelle 3:** Korrelation zwischen der BDI-Summenwert-Reduktion und der Stimulationsdosis bzw. Steigerung der Stimulationsdosis (Schaller et al., 2011)

#### 4.3.2. Nebenwirkungen und Compliance

Es gab während des gesamten Studienverlaufs keinen Probanden, der aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen werden musste, weder in der Verumgruppe noch in der Placebogruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel epileptische Anfälle, wurden nicht beobachtet. Die seriellen Stimulationen an neun Tagen lösten bei unseren 44 männlichen Probanden zudem weder depressive oder manische Symptome noch andere psychiatrische Erkrankungen aus. Leichte Nebenwirkungen traten lediglich in Form von Kopfschmerzen auf. Dies war sowohl bei 7 % der Probanden in der Verumgruppe als auch bei 7 % der Probanden in der Placebogruppe der Fall (in jeder Gruppe wurde bei 14 von 198 (= 9 x 22) Anwendungen über Nebenwirkungen berichtet). Beim Vergleich von Verum- und Placebogruppe konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen nachgewiesen werden (Schaller et al., 2011).

#### 4.4. Qualitätskontrolle der Verblindung

Zur Kontrolle der Verblindung verwendeten wir eine VAS, die mit den Begriffen "Verumgruppe" und "Placebogruppe" an den entgegengesetzten Polen gekennzeichnet wurde. Jeder Proband musste an Tag 5 (vor und nach rTMS) und an Tag 10 eine Stelle auf der 100mm langen Linie markieren, die seiner

Einschätzung entsprach. Wir fanden keine signifikanten Gesamtdifferenzen (Kruskal-Wallis Test:  $p = 0,246$ ,  $df = 5$ ,  $X^2 = 6,671$ , Summe der Ränge: (i) Verumgruppe-Tag 5A (vor) 77, (ii) Placebogruppe-Tag 5A (vor) 56, (iii) Verumgruppe-Tag 5B (nach) 78, (iv) Placebogruppe-Tag 5B (nach) 60, (v) Verumgruppe-Tag 10 69, (vi) Placebogruppe-Tag 10 60). Entsprechend zeigten auch die Analysen zwischen den beiden Gruppen (Verumgruppe vs. Placebogruppe) keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney Test: Tag 5A (vor) Mann-Whitney U: 163,0;  $Z = -1,872$ ,  $p = 0,061$ ; Tag 5B (nach) Mann-Whitney U: 179,5;  $Z = -1,488$ ,  $p = 0,137$ ; Tag 10 Mann Whitney U: 207,5;  $Z = -0,814$ ,  $p = 0,416$ ). In der zur Kontrolle der Verblindung eingesetzten VAS zwischen den zwei Gruppen fiel somit keine signifikante Diskrepanz auf. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds der VAS lässt darauf schließen, dass die Probanden nicht in der Lage waren, richtig abzuschätzen, ob sie sich in der Verum- oder Placebogruppe befanden. Damit war eine gute Verblindung gewährleistet und ein wesentliches Qualitätskriterium des Studiendesigns sichergestellt (Schaller et al., 2011).

## 5. DISKUSSION

In der vorliegenden rTMS-Studie wurden die Auswirkungen einer neuntägigen, hochfrequenten rTMS auf Stimmung und affektive Symptome von gesunden, männlichen Probanden nach Stimulation im Bereich des linken DLPFC untersucht. Wir konnten einen signifikanten, positiven Einfluss auf affektive Symptome, gemessen mit dem BDI, nachweisen. Im Gegensatz dazu ließen sich bei Auswertungen der VAS keine signifikanten Veränderungen belegen. Lediglich bei VAS (5) „guter Dinge – trübsinnig“ konnte eine signifikante Veränderung, jedoch in Richtung trübsinnig, gezeigt werden. Unsere Analysen fügen sich in die Reihe bisheriger Studien ein, die sich mit dem Einfluss von serieller rTMS bei depressiven Patienten beschäftigten (Avery et al., 2005; Rumi et al., 2005, Burt et al., 2002; Dell'Osso et al., 2011), und bestätigen einen positiven Effekt der hochfrequenten rTMS im Bereich des linken DLPFC auf affektive Symptome. Aufgrund des von uns gewählten Studiendesigns konnten wir erstmalig Hinweise für eine positive Wirkung von mehrtägiger rTMS bei Gesunden finden.

### 5.1. *Probandenkollektiv*

Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von rTMS auf affektive Symptome bei Gesunden untersuchten. In einigen dieser Studien wurden sowohl weibliche als auch männliche Probanden eingeschlossen (George et al., 1996; Pascual-Leone et al. 1994; Jenkins et al., 2002), wobei man hier keine Unterscheidung in der Auswertung der Ergebnisse zwischen den beiden Geschlechtern traf. In diesen Studien konnte kein signifikanter Effekt von rTMS auf die Stimmung bei Gesunden nachgewiesen werden. Baeken et al. (2006 und 2008) analysierten die Wirkung von rTMS bei ausschließlich weiblichen, gesunden Probandinnen und konnten ebenfalls keinen Effekt bestätigen. In ihrer Analyse gehen sie davon aus, dass sich bei Frauen die hormonellen Schwankungen und der damit zusammenhängende Menstruationszyklus entscheidend auf die Stimmung auswirken können und es somit eventuell auch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse der rTMS-Wirkung kommen könnte. Zudem nimmt eine Vielzahl der weiblichen Probandinnen orale Kontrazeptiva ein, welche zusätzlich einen Einfluss auf den Kortisolspiegel und damit auf die Stimmung haben können (Kirschbaum et al., 1999). Baeken et al.

(2008) empfahlen schließlich die Umsetzung einer rTMS-Studie mit ausschließlich männlichen Probanden.

Andererseits hatten Mosimann et al. (2000) im Vorfeld bereits eine Studie durchgeführt, die sich mit dem Einfluss von rTMS auf die Stimmung von ausschließlich gesunden Männern befasste, und konnten auch hier keine signifikante Wirkung von rTMS nachweisen. Gleichwohl muss angemerkt werden, dass Mosimann et al. (2000) sowie Baeken et al. (2006 und 2008) ihre Probanden an nur einem Tag mit rTMS stimulierten und die Effekte dieser einmaligen Stimulation auswerteten.

Unabhängig vom Geschlecht hatten Figiel et al. (1998) und Kozel et al. (2000) zudem beobachten können, dass ältere Patienten weniger gut auf rTMS ansprechen, als es bei jüngeren Probanden der Fall ist (Gershon et al., 2003). Figiel et al. (1998) untersuchten den antidepressiven Effekt von rTMS bei 50 therapieresistenten, depressiven Patienten und beobachteten ein Ansprechen von 23% der älteren Patienten im Vergleich zur deutlich höheren Ansprechrate von 56% bei jüngeren Patienten. Kozel et al. (2000) fanden bei ihrer Studie an 29 Depressiven ein deutlich höheres Ansprechen der jüngeren Patienten.

Aus diesem Grund entschlossen wir uns, die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie relativ eng auf ein junges, männliches Probandenkollektiv zu beschränken, um so eine mögliche Wirkung von rTMS mit höherer Wahrscheinlichkeit beobachten zu können und weitere mögliche Einflussfaktoren wie Alter oder hormonelle Einflüsse bei weiblichen Individuen auszuschließen.

Wir konnten in unserer Studie an ausschließlich gesunden, jungen Männern einen positiven Einfluss von neuntägiger rTMS auf affektive Symptome, gemessen durch das BDI, nachweisen.

Allerdings muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass die meisten unserer Probanden aufgrund der erwähnten Rekrutierungsweise Studenten der Universität Erlangen-Nürnberg waren. Studierende scheinen im Allgemeinen häufiger an depressiven Symptomen wie Schlafstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten und gedrückter Stimmung zu leiden als es in der Durchschnittsbevölkerung der Fall ist (Meier et al., 2007). Es wäre möglich, dass die von uns im BDI erfasste Verbesserung der affektiven Symptome nach rTMS-Stimulation durch die Qualität der Studienpopulation mit verursacht wurde.

Durch die oben genannte enge Eingrenzung der Einschlussvariablen, besonders des Geschlechts, muss beachtet werden, dass die Resultate der vorliegenden rTMS-Studie nicht auf die gesamte Bevölkerung zu übertragen sind. Um die

Ergebnisse bei anderen Bevölkerungsgruppen zu verifizieren, könnte man erneute rTMS-Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien in Bezug auf das Alter erarbeiten oder eine Studie an einem ausschließlich weiblichen Kollektiv wiederholen. Hier müsste jedoch versucht werden, die zyklusabhängigen hormonellen Einflüsse auf Stimmung und affektive Symptome der einzelnen Probandinnen aufeinander abzustimmen.

## **5.2. Studienablauf**

Bei der vorliegenden rTMS-Studie wurden die Probanden über einen Zeitraum von neun Tagen täglich im Bereich des linken DLPFC mit hochfrequenter rTMS stimuliert. Im Gegensatz dazu wurden gesunde Individuen in bisherigen Studien nur an einem Tag mit rTMS behandelt (Mosimann et al., 2000, Baeken et al., 2006 und 2008) oder wurden mehrmals stimuliert, jedoch bei jeder Sitzung an einem anderen Stimulationsort (George et al., 1996). Die klinische Beurteilung bzw. testpsychologische Untersuchung fand in diesen Studien unmittelbar nach der einmaligen rTMS statt. In allen Studien, die eine einmalige Stimulation an Gesunden durchführten, konnte keine positive Wirkung der rTMS auf Stimmung und affektive Symptome nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu konnte in zahlreichen Studien an depressiven Patienten nach mehrtägiger Stimulation der Studienteilnehmer ein positiver Einfluss von rTMS auf Stimmung gezeigt werden (Burt et al., 2002; Gershon et al., 2003, Rumi et al., 2005; Dell'Osso et al., 2011). In vielen dieser Studien wurden die depressiven Patienten über einen Zeitraum von 5 - 10 Tagen täglich stimuliert. Eine Studie, bei der die Wirkung einer mehrtägigen Stimulation bei Gesunden untersucht wurde, ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

Aus organisatorischen Gründen und aufgrund des vorbekannten Zeitraums von 5 - 10 Tagen entschlossen wir uns gesunde, männliche Probanden über einen Zeitraum von 9 Tagen hintereinander zu stimulieren und den Einfluss von hochfrequenter rTMS auf affektive Symptome durch diese Stimulationsserie zu untersuchen.

Die repetitive TMS besitzt die Fähigkeit, hirneigene Funktionen über die Dauer der Stimulation hinweg für mehrere Minuten bis hin zu Stunden zu verändern (Flöel et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S.568). Für den Einsatz der rTMS in der Behandlung verschiedener Erkrankungen ist es entscheidend, dass die kortikale

Erregbarkeit und Plastizität des Gehirns moduliert werden kann und anhaltende Veränderungen auf molekularer und systemischer Ebene induziert werden. Das menschliche Gehirn besitzt die Fähigkeit, sich an neue Anforderungen durch plastische Veränderungen anzupassen (sogenannte neuronale Plastizität), z.B. im Rahmen von Schädigungen (Übernahme der Händigkeit durch die andere Gehirnhälfte) oder Lernprozessen (Flöel et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S.568). Es benötigt allerdings Zeit, bis sich durch einzelne Reize eine solche Veränderung im Gehirn manifestieren kann. Wie bei den meisten Lernprozessen bewirkt ein Einzelreiz keine Änderung, werden die Einzelimpulse aber regelmäßig wiederholt, kommt es zu Veränderungen auf neuronaler Ebene, unter anderem durch die wiederholte Aktivierung der einzelnen Synapsen (Rüsseler, 2009, S. 71). Dies könnte mit ein Grund sein, weshalb sich repetitive TMS effektiver auswirkt als Einzelimpuls-TMS.

Dieser Effekt könnte durch die mehrtägige Stimulation noch verstärkt werden. Es wäre denkbar, dass die bei der rTMS erregten Neurone und Zellen durch die repetitive Reizung zunächst in ihrem neuen Aktivitätszustand verbleiben. Bei einer mehrtägigen Stimulation ist der Zeitraum bis zur nächsten rTMS (innerhalb 24 Stunden) zu kurz, als dass sich die Nervenzellen in ihren Ausgangszustand regenerieren könnten. Eine Stimulation trifft noch auf die „Vulnerabilitätsphase“ der Neuronen der vorherigen Stimulation und die Effekte könnten sich im Verlauf potenzieren (ähnlich des Behandlungskonzepts bei Apoplex-Patienten nach Flöel et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S.567-575).

Weiterhin kann es durch rTMS zu konkreten Veränderungen von hirneigenen Botenstoffen kommen. Dopamin, Serotonin und Noradrenalin zählen zu den Neurotransmittern, die für die Entstehung von Depressionen verantwortlich gemacht werden (Möller et al., 2005, S. 78). Eine rTMS im Bereich des linken DLPFC führt zu einer Aktivierung von dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Neuronen, auch bei gesunden Probanden konnte ebenfalls ein Anstieg von Dopamin nach rTMS nachgewiesen werden (Padberg et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S. 611). Eine mehrtägige Stimulation könnte zur Folge haben, dass sich eine mögliche Dysbalance der Botenstoffe im Gehirn ausgleicht. Zwar konnte bisher festgestellt werden, dass eine mehrtägige Stimulation von Depressiven den Grundtonus von Dopamin nicht beeinflusst (Padberg et al. in Ziemann & Siebner, 2007, S.611), aber stattdessen könnten mehrere Stimulationen hintereinander eine kurzfristig gesteigerte Produktion von Botenstoffen zur Folge haben und deshalb für die positiven Ergebnisse der klinischen Beurteilung, wie im BDI, verantwortlich sein.

In unserer Studie konnten wir eine positive Wirkung von hochfrequenter rTMS auf affektive Symptome nach einer neuntägigen Stimulation bei gesunden Probanden nachweisen. Die klinische Beurteilung fand zu Beginn der Studie (Tag 1), an Tag 5 und schließlich einen Tag nach der letzten Stimulation (Tag 10) statt. Gemessen anhand des BDIs konnten wir eine signifikante Veränderung der Stimmung und affektiver Symptome im Verlauf der Studie nachweisen. Allerdings wurde die Abschlusstestung innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Stimulation durchgeführt. Eine Untersuchung nach längerer Latenz fand nicht statt, so dass wir nicht beurteilen können, ob die gefundenen Effekte von längerer Dauer sind. In anderen Studien konnte festgestellt werden, dass sich die signifikanten Veränderungen innerhalb eines Tages wieder einstellten (George et al., 1996). Es wäre wichtig zu klären, wie lange die positiven Effekte der rTMS bestehen bleiben bzw. in welchem Zeitraum sie sich wieder zurückbilden, wenn keine kontinuierliche Stimulation stattfindet.

### **5.3. Stimulation**

In dieser Studie entschieden wir uns, als Stimulationsort den linken DLPFC zu wählen, eine Stelle, die schon in vorhergehenden Studien bei gesunden Probanden regelmäßig verwendet wurde (Mosimann et al., 2000; Baeken et al. 2006) und zur Behandlung von depressiven Patienten für hochfrequente rTMS der gängige Stimulationsort ist (Avery et al., 2005; Brakemaier et al., 2007). Wir gingen davon aus, dass durch serielle hochfrequente rTMS an dieser Stelle eine positive Auswirkung auf Stimmung und affektive Symptome bei gesunden männlichen Probanden zu erzielen ist.

In vielen Studien an depressiven Patienten wurde der linke DLPFC mit hochfrequenter rTMS stimuliert und es konnten positive Effekte auf die Stimmung der Patienten nachgewiesen werden (Burt et al. 2002; Avery et al. 2005; Rumi et al., 2005; Dell'Osso et al., 2011). Außerdem konnten auch Studien, die sich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen wie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) befassten, aufzeigen, dass bei der Stimulation des rechten DLPFC zwar die Symptome der PTBS wie Angst und Flashbacks zurückgingen, durch die Stimulation des linken DLPFC jedoch die depressive Symptomatik signifikant abnahm (Boggio et al, 2010).

George et al. (1996) hatten in ihrer Studie an gesunden Probanden verschiedene Orte des Gehirns stimuliert und konnten zum Beispiel nach einmaliger Stimulation

des rechten PFC einen Anstieg von Glück nachweisen, wohingegen die einmalige Stimulation des linken PFC eine leichte Zunahme von Traurigkeit zur Folge hatte. Die testpsychologische Untersuchung fand hier allerdings direkt nach Stimulation statt und normalisierte sich wieder bis zum Folgetag (George et al., 1996).

Für die Lokalisation des linken DLPFC nutzten wir die „5 cm - Methode“. Nach Bestimmung der Motorischen Schwelle (MT) über die Reaktion des rechten Musculus abductor pollicis brevis wurde der linke DLPFC als eine Stelle 5 cm rostral des optimalen Stimulationsortes für die MT definiert. Dieses Verfahren hatte sich in bisherigen Studien als sinnvoll erwiesen (Rumi et al., 2005) und ist deswegen auch wegen der unkomplizierten Anwendung in die klinische Praxis übernommen worden. Dessen ungeachtet deuten neuere Studien darauf hin, dass die exakte Bestimmung des Stimulationsortes stark von den individuellen anatomischen Begebenheiten der einzelnen Probanden abhängt und dass der DLPFC nicht standardmäßig als eine Stelle 5 cm rostral der Motorischen Schwelle definiert werden kann. Zur exakten Stimulation sollten stereotaktische Spulen genutzt werden, bei denen die genaue Bestimmung des Stimulationsortes mit einer funktionalen und strukturellen Magnetresonanztomographie durchgeführt wird (Sparing et al., 2008). Da diese Methode zur Definition des genauen Stimulationsortes jedoch sehr aufwendig ist, entschlossen wir uns dennoch, die oben erwähnte „5 cm - Methode“ zur Feststellung des linken DLPFC zu nutzen, weil sie vor allem im klinischen Alltag regelmäßig zur Anwendung kommt und eine hohe Praktikabilität aufweist.

Bezüglich der Stimulationen ergeben sich weiterhin Hinweise, dass sowohl eine größere Anzahl der während einer Stimulation verabreichten Impulse als auch die Applikationsdosis einen Einfluss auf die Wirkung von rTMS haben (Brakemeier et al., 2007, Gershon et al., 2003; Rumi et al., 2005). In den bisherigen Studien mit hochfrequenter rTMS bei depressiven Patienten wurden in der Regel Stimulationsdosen von ca. 80% bis maximal 110% / 120% der MT über mehrere Tage appliziert (Daskalakis et al., 2008; Avery et al., 2005; Rumi et al., 2005). In Studien an Gesunden wurden die Probanden einmalig mit Stimulationsdosen von überwiegend 100% bis 120% der MT behandelt (Jenkins et al., 2002; George et al., 1996; Mosimann et al. 2000).

Wir wollten in der vorliegenden Studie unter anderem den Zusammenhang zwischen einer stärkeren Stimulationsdosis sowie der rTMS-Wirkung untersuchen. Aus diesem Grund begannen wir die Stimulation der Probanden am ersten Tag mit einer Dosis von 100% der MT und versuchten diese, im Vergleich zu anderen

Studien, im Verlauf stetig zu steigern. In der Verumgruppe konnte so an Tag 5 eine mittlere Stimulationsdosis von 124% der MT erreicht werden, an Tag 9 stimulierten wir im Mittel mit 137% der MT. Entgegen unserer Erwartungen ließ sich im Verlauf der Studie jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosiserhöhung und den Stimmungsveränderungen, gemessen mit dem BDI, bestätigen.

Im Hinblick auf die Anzahl der Stimulationsimpulse muss festgehalten werden, dass wir innerhalb unserer neuntägigen Studie nur 6750 Impulse applizierten. Im Vergleich zu den Studien an depressiven Patienten, die signifikante Ergebnisse erbracht hatten, ist dies eine deutlich geringere Gesamtzahl von Stimulationsimpulsen (z.B.: 24.000 Impulse bei Avery et al., 2005; 25.000 Impulse bei Rumi et al., 2005). Ebenso erhielten die Probanden bei unserer Studie nur 750 Stimulationsimpulse am Tag. Im Vergleich zu anderen Studien bei gesunden Probanden (z.B.: 1.560 Impulse bei Baeken et al., 2006 und 1.600 Impulse bei Mosimann et al., 2000) könnte dies eventuell eine zu geringe Tagesdosis sein, um unmittelbare Effekte hervorrufen zu können, die durch VAS im Prä-Post-Stimulationsvergleich an Tag 5 erfasst werden sollten.

Es ist wichtig zu betonen, dass bei der rTMS Empfehlungen bezüglich Beschränkungen für Impulsanzahl, Stimulationsintensität und Stimulationsfrequenz existieren (Paulus und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 52). Eine deutlich erhöhte Stimulationsintensität kann mit einem größeren Risiko für epileptische Krampfanfälle einhergehen. Zudem erzeugen höhere Stimulationsdosen ein merklich unangenehmeres Gefühl für den Probanden direkt bei der Stimulation (Paulus und Siebner in Ziemann & Siebner, 2007, S. 50). Vor diesem Hintergrund war aus unserer Sicht, eine markantere Steigerung der anfänglichen Stimulationsintensität, der Stimulationsfrequenz und der Anzahl der Impulse der Einzelstimulationen unter Abwägung der möglichen Nachteile bei dem gewählten gesunden Kollektiv und dem Studiendesign mit schrittweiser Steigerung der Stimulationsintensität unangebracht.

Dennoch konnten wir bei der vergleichsweise geringen Anzahl von Impulsen in unserer Studie belegen, dass schon eine neuntägige Stimulation im Bereich des linken DLPFC mit einer Stimulationsintensität am letzten Stimulationstag bis durchschnittlich 137 % der MT eine Abnahme der BDI-Werte zur Folge hat, was einer positiven Wirkung der rTMS auf die Stimmung und affektive Symptome der Probanden entspricht.

## **5.4. Klinische Beurteilung**

### **5.4.1. Beck-Depressions-Inventar**

Die testpsychologische Untersuchung zur Beurteilung affektiver Symptome bei dieser Studie umfasste das BDI sowie VAS. Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher typische Symptome eines depressiven Syndroms abfragt. In bisherigen Studien, die sich mit rTMS und Stimmung bei depressiven Patienten beschäftigten, wurde das BDI zur Erfassung von Stimmungsveränderungen häufig eingesetzt und konnte bei der Auswertung in verschiedenen Studien eine effektive Wirkung von rTMS nachweisen (Avery et al., 2005; Brakemeier et al., 2007).

Wir entschieden uns, das BDI zur klinischen Beurteilung in unserer Studie zu verwenden, da es sich um einen standardisierten Fragebogen handelt, der durch die einfache Handhabung für die Probanden eine gute Anwendbarkeit aufweist. Allerdings muss bedacht werden, dass der Proband beim BDI die Fragen selbständig beantwortet und es aufgrund dieser Tatsache eventuell zu unbewusster Dissimulation oder Aggravation der Symptome kommen kann, was wir jedoch bei unseren gesunden Probanden als eher unproblematisch und unwahrscheinlich einstufen. Zudem ist eine Beurteilung durch Selbsteinschätzung weniger änderungssensitiv, als es bei Fremdbeurteilungsbögen der Fall ist. Auch können Probanden ihre eigene Stimmungsveränderung teilweise nur schwer selbst differenzieren (Riederer & Laux, 2010, S. 231). Weiterhin kann das BDI ebenfalls Störanfälligkeiten bezüglich der Konzentration eines Probanden aufweisen. Obwohl wir die Probanden ausführlich in den Test einwiesen und ausreichend Zeit für die Beantwortung des Fragebogens ließen, kann dennoch ein eventuell subjektiv wahrgenommener Zeitdruck die Beantwortung des Fragebogens und damit die Ergebnisse beeinflussen. Schließlich misst das BDI normalerweise die Schwere einer Depression bei depressiven Patienten, weshalb seine Anwendung bei einem nicht-klinischen, gesunden Kollektiv kein Standard ist. Es gibt jedoch zahlreiche Untersuchungen an gesunden Probanden, die „die Nützlichkeit, Akzeptanz und Reliabilität des BDI auch in diesen Gruppen belegen“ (Hautzinger et al., 1994, S. 11). Zudem können sich innerhalb des Spektrums von 0-11 Punkten, welches als gesund bzw. unauffällig gilt, dennoch Veränderungen im Prä-, Post- bzw. Gruppenvergleich nachweisen lassen.

Unsere Ergebnisse zeigen bei der Analyse des BDI eine signifikante Reduktion der BDI-Summenwerte nach neuntägiger Stimulation in der Verumgruppe, wohingegen

sich in der Placebogruppe im Zeitverlauf keine signifikanten Unterschiede fanden. Ebenfalls ist nicht nur die Reduktion des BDI-Summenwertes innerhalb der Verumgruppe signifikant, es zeigt sich auch, dass sich die BDI-Summenwerte zwischen den beiden Gruppen nach Abschluss der Studie signifikant voneinander unterscheiden.

Zudem hat die Analyse der einzelnen BDI-Subitems erbracht, dass die Individuen der Verumgruppe sich selbst bei den Items „Unzufriedenheit“, „Schuldgefühle“, „Reizbarkeit“ und „Ermüdbarkeit“ im Verlauf der Stimulation mit geringeren Punkten bewerten. Im Vergleich dazu hatten die Teilnehmer der Placebogruppe im Laufe der Studie lediglich beim BDI-Item „Selbstanklagen“ geringere Werte angegeben. Zwischen den beiden Gruppen fanden sich darüber hinaus signifikante Unterschiede der Items „Ermüdbarkeit“, „Gewichtsverlust“ und „Libidoverlust“.

Es muss allerdings zusammenfassend festgehalten werden, dass die Analyse der einzelnen BDI-Items unter einem hypothesefreien, explorativen Ansatz durchgeführt wurde, so dass die Beobachtungen und Ergebnisse bezüglich der einzelnen BDI-Items auch nur durch Zufall entstanden sein können.

#### **5.4.2. Visuelle Analogskala**

Wir wählten die VAS als zusätzliche Testung zur Erfassung von Stimmung und affektiven Symptomen, um den strukturierten Selbstbeurteilungsfragebogen BDI zu ergänzen. Das Ziel war es, durch ein nicht standardisiertes Verfahren, welches ohne Abstufungen arbeitet, zum Beispiel minimale Ergebnisunterschiede im Vergleich zum BDI sensibler erfassen zu können. Die VAS in der vorliegenden Studie wurden ebenso wie in bisherigen Studien mit einer 100mm langen, horizontalen Linie arrangiert (Mosimann et al., 2000; Pridmore et al., 2000; Rumi et al., 2005; Baeken et al., 2006 und 2008). In Studien an depressiven Patienten wurden VAS regelmäßig verwendet und es ließen sich signifikante Ergebnisse nachweisen. Pridmore et al. (2000) untersuchten zum Beispiel den Effekt von rTMS und EKT bei 32 schwer depressiven Patienten anhand von HDRS, BDI und VAS. Die VAS wurde in diesem Fall auch als eine 100mm lange Horizontale mit den Polen „Ich fühle mich so gut / schlecht, wie ich mich noch nie gefühlt habe“ gestaltet. Sie konnten vor allem in den ersten 15 Tagen während einer seriellen rTMS bei depressiven Patienten einen Trend zur kontinuierlichen Verbesserung der Stimmung feststellen (Gershon et al., 2003).

In Studien mit gesunden Probanden wurden VAS und Skalen wie PANAS und POMS, die Stimmungsveränderungen erfassen, ebenfalls oft genutzt (George et al., 1996; Baeken et al., 2006 und 2008; Jenkins et al., 2002), hatten dort aber keine positiven Effekte der rTMS auf Stimmung, Antrieb und Affekt bei Verumstimulation abbilden können.

Baeken et al. (2006) verwendeten die VAS-Items „Traurigkeit, Müdigkeit, Anspannung, Wut und Kraft“, um die affektiven Veränderungen erfassen zu können. Nach Abschluss der Studie konnte zwar ein marginal signifikanter Gesamteffekt der VAS über die Zeit gezeigt werden, ein erwarteter signifikanter Zusammenhang zwischen VAS und Stimulation konnte jedoch im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Mosimann et al. (2000) nutzten die dazu sehr ähnlichen VAS-Items „Traurigkeit, Glück, Müdigkeit, und Schmerzen/Unbehagen“, welche auch schon in vorhergehenden Studien gewählt wurden (George et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1996; Dearing et al., 1997). Einen signifikanten Effekt konnten auch sie nicht belegen.

Bei der Analyse der VAS in der vorliegenden rTMS-Studie konnten wir ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen Verumgruppe und Placebogruppe feststellen. Lediglich bei VAS (5) „guter Dinge – trübsinnig“ konnte eine signifikante Veränderung, allerdings in Richtung trübsinnig, gezeigt werden.

Ursächlich für das weitgehende Ausbleiben von signifikanten Ergebnissen bei den VAS könnte die Ausformulierung unserer VAS-Items sein. Wir wählten die Beschriftung der Pole selbständig nach den ICD-10 Kriterien der Depression aus. Diese Begriffe waren unseres Wissens in der Form zuvor nicht studienklinisch analysiert bzw. bewertet worden. Laut Mosimann et al. (2000) waren die VAS in vorhergehenden Studien gleich gestaltet worden (George et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1996; Dearing et al., 1997; Cohrs et al., 1998; Nedjat et al., 1998), indem die einzelnen VAS mit Begriffen wie „Traurigkeit, Glück, Müdigkeit, Anspannung, Wut, Kraft und Schmerzen/Unbehagen“ betitelt worden waren (Mosimann et al., 2000; Baeken et al. 2006). Im Gegensatz dazu benannten wir in unserer Studie die VAS-Items nicht mit einem Überbegriff, sondern beschrifteten die Pole mit den antithetischen Adjektiven: glücklich - unglücklich, fröhlich - traurig, betriebsam - antriebslos, ausgeglichen - rastlos, guter Dinge - trübsinnig und ernst - heiter. So ausformulierte VAS könnten einen höheren Anspruch an die Introspektionsfähigkeit der Probanden haben und gegebenenfalls eine unbewusste Dissimulation unterstützen. Einem Probanden wird es möglicherweise leichter fallen, bei einer VAS mit der Überschrift „Glück“ in dem Bereich zwischen den Polen „ja“

und „nein“ zu wählen, als sich bei unseren VAS zwischen „fröhlich - traurig“ entscheiden zu müssen, zumal eine solche Ausformulierung für den Probanden das Gefühl zur Folge haben kann, dass „nicht fröhlich“ zwingend „traurig“ bedeutet.

Weiterhin konnten George et al. (1996) und Dearing et al. (1997) zudem zeigen, dass die Bewertung der Stimmung abhängig vom Zeitintervall zwischen der Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung ist. Dearing et al. (1997) fanden die größte Stimmungsänderung, wenn die affektiven Symptome 20 Minuten nach Stimulation bewertet wurden. In unserer Studie untersuchten wir dagegen die VAS zweimal ca. 24 Stunden nach der letzten Stimulation (Tag 5A und Tag 10) und einmalig direkt nach rTMS (Tag 5B). Dieses relativ lange bzw. sehr kurze Zeitintervall zwischen rTMS und Testung könnte ebenfalls einen Einfluss darauf haben, dass wir keinen signifikanten Effekt bei den VAS in der Verumgruppe vs. Placebogruppe nachweisen konnten.

Andererseits konnte beim Vergleich der VAS an Tag 5 vor und nach der Stimulation (VAS-Tag 5A zu VAS-Tag 5B) innerhalb der Verumgruppe eine signifikante Veränderung festgestellt werden. Die VAS (5) „guter Dinge – trübsinnig“ änderte sich kurzfristig in Richtung „trübsinnig“. Dieses Ergebnis war unerwartet, da es den Erkenntnissen aus den BDI-Auswertungen widersprach. Eine mögliche Erklärung für diese Änderung könnte die physische Wirkung aktiver Stimulation sein, die mit oberflächlichen Muskelkontraktionen und auch einem unangenehmen Gefühl einhergehen kann. Somit könnte die Stimmung kurzfristig z.B. durch die genannte Nebenwirkung beeinflusst werden und sich auf die Bewertung der VAS (5) „guter Dinge – trübsinnig“ auswirken. Unabhängig davon muss beachtet werden, dass sich die Probanden der Verumgruppe an Tag 5 vor der Stimulation (VAS-Tag 5A) positiver in Richtung „guter Dinge“ bewertet hatten und somit nach der Stimulation vor allem ein Angleichen der beiden Gruppen in der Skala „guter Dinge - trübsinnig“ stattgefunden haben kann.

Dessen ungeachtet ist es abschließend wichtig zu erwähnen, dass die VAS sehr anfällig für viele äußere Einflüsse sind, die durch ein Studiendesign nicht gänzlich beschränkt werden können. Ereignisse im Tagesverlauf, Konsum von Koffein, Fernsehen oder zwischenmenschliche Kommunikation können die Stimmung schnell beeinflussen (Mosimann et al., 2000) und somit die Auswertung und Beurteilbarkeit der VAS schmälern.

### **5.5. *Qualitätskontrolle und Verblindung***

Als Grundlage für die Qualitätskontrolle unserer Studie wurde eine suffiziente Verblindung der Probanden vorausgesetzt. Die Probanden mussten ihre eigene Gruppenzugehörigkeit (Verum- oder Placebogruppe) im Verlauf der Studie einschätzen und auf einer 100mm langen, horizontalen VAS markieren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den VAS-Werten in den beiden Gruppen. Das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes lässt darauf schließen, dass die Probanden nicht in der Lage waren richtig einzuschätzen, ob sie der Verum- oder Placebogruppe angehörten. Damit war eine gute Verblindung gewährleistet und die Qualität des Studiendesigns sichergestellt (Schaller et al., 2011). Eine solche Qualitätskontrolle wurde bislang in den vorherigen Studien an gesunden Probanden unseres Wissens nicht erwähnt (Baeken et al., 2006 und 2008; Mosimann et al., 2000).

Allerdings waren in der aktuellen rTMS-Studie neben den Probanden auch die Testleiter verblindet. Ihre Einschätzung über die individuelle Gruppenzugehörigkeit und ihr Umgang mit den Probanden könnten mitunter einen Einfluss auf die erzielten Ergebnisse in unserer Studie gehabt haben. Die Verblindungsqualität der Testleiter wurden jedoch nicht anhand von zum Beispiel VAS oder anderen Beurteilungsinstrumenten überprüft. Um die Doppelverblindung in der vorliegenden doppelblinden, randomisierten Studie zur Wirkung der rTMS zu untersuchen, wäre eine Qualitätskontrolle der Verblindung von Probanden und Testleitern von Interesse.

### **5.6. *Zusammenfassung und Ausblick***

Die vorliegende rTMS-Studie ist unserer Kenntnis nach die erste Studie, die bei gesunden Männern den Einfluss von täglicher hochfrequenter rTMS im Bereich des linken DLPFC über neun Tage auf die Stimmung und affektive Symptome untersuchte. Die Ergebnisse unserer BDI-Auswertung haben gezeigt, dass sich rTMS positiv auf die Stimmung von gesunden Männern auswirken kann, womit sie die Wirkung der rTMS auf affektive Symptome fundieren.

Wir nutzten das BDI zur klinischen Beurteilung, wobei man einschränkend beachten muss, dass das BDI kein standardmäßig validierter Test zur Einschätzung von gesunden Individuen ist. Dennoch ist das BDI eines der meist benutzten Instrumente zur Beurteilung von depressiven Symptomen, wurde schon in der

Vergangenheit als Messparameter in vielen klinischen Studien verwendet und kann auch bei gesunden Probanden eingesetzt werden (Gilron et al., 2009; Hautzinger et al. 1994). Als zusätzliches Verfahren empfiehlt sich jedoch der Einsatz von anderen Depressions-Fragebögen, die vor allem im unteren, nicht klinischen Bereich eine feinere Differenzierung bieten und deren Einsatzbereich auch gezielt Gesunde erfasst, wie zum Beispiel die Depressivitäts-Skala (Zerssen Von, 1976). Alternativ könnten auch Persönlichkeitstests wie das Freiburger-Persönlichkeits-Inventar (FPI) verwendet werden, die in unterschiedlichen Skalen auch die persönliche Stimmungsebene abfragen und regelmäßig bei Gesunden eingesetzt werden (Fahrenberg et al., 2010).

Zusammenfassend zeigt unsere randomisierte placebo-kontrollierte rTMS-Studie, dass eine neuntägige rTMS zu einer Verringerung der BDI-Summenwerte und zur Veränderung einzelner BDI-Subitems führt.

Die wahrscheinlichste Erklärung für unsere Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien an gesunden Erwachsenen ist sicherlich die serielle Stimulation über mehrere Tage im Vergleich zu den bisherigen Einzelstimulationen.

## 6. Literatur-Verzeichnis

1. **Arbeitsgemeinschaft** für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie. Das AMDP-System – Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befundung. Göttingen, Hogrefe Verlag 2007.
2. **Avery DH**, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry* 2005; 59: S. 187-194.
3. **Babor TF**, Higgins-Biddle JC, Saunders J, Monteiro MG. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines For Use In Primary Health Care. Geneva, Switzerland, World Health Organization 2001.
4. **Baeken C**, Leyman L, De Raedt R, Vanderhasselt MA, D'Haenen H. Lack of impact of repetitive high frequency transcranial magnetic stimulation on mood in healthy female subjects. *Journal of Affective Disorders* 2006; 90: S. 63-66.
5. **Baeken C**, Leyman L, De Raedt R, Vanderhasselt MA, D'Haenen H. Left and right high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: S. 568-575.
6. **Barker AT**, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1985; 325 (8437): S. 1106-1107.
7. **Beck A**, Steer R. Beck depression inventory e manual. San Antonio, TX, USA, Psychological Corporation 1987.
8. **Berry SM**, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Medical Devices Evidence and Research* 2013; 6: S. 17–35.
9. **Blais MA**, Malone JC, Stein MB, Slavin-Mulford J, O'Keefe SM, Renna M, Sinclair SJ. Treatment as usual (TAU) for depression: A comparison of

psychotherapy, pharmacotherapy, and combined treatment at a large academic medical center. *Psychotherapy* 2013; 50: S. 110-118.

**10. Bleich S,** Havemann-Reinecke U, Kornhuber J. Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTNA) [Fagerström Test for Nicotine Dependence]. Göttingen, Hogrefe Verlag 2002.

**11. Boggio PS,** Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71 (8): S. 992-999.

**12. Brakemeier EL,** Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: S. 395-403.

**13. Brandt S,** Brocke J, Irlbacher K. Transkranielle elektrische Stimulation. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007. S. 211-217.

**14. Buchner H,** Noth J. Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie. Methodik und klinische Anwendung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2005.

**15. Burt T,** Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5: S. 73-103.

**16. Cohrs S,** Tergau F, Riech Z, Kastner S, Paulus W, Ziemann U, Ruther E, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Neuroreport* 1998; 9: S. 3439-3443.

**17. Cordes J,** Mobascher A, Arends M, Agelink MW, Klimke A. Ein neues Behandlungsverfahren der Depression: Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005; 130: S. 889–892.

18. **Daskalakis ZJ**, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder: A Review. *Canadian Journal of Psychiatry* 2008; 53 (9): S. 555-566.
19. **Dearing J**, George MS, Greenberg BD, Wassermann EM, Schlaepfer TE, Murphy DL. Mood effects of prefrontal repetitive high frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *CNS Spectrums* 1997; 2: S. 53-68.
20. **Dell’Osso B**, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, Altamura AC. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2011; 7: S.167-177
21. **Eichhammer P**, Hajak G. Andere psychiatrische Erkrankungen. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007, S. 621-630.
22. **Fagerström KO**, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine* 1989; 12: S. 159-181
23. **Fahrenberg J**, Hampel R, Selg H: *FPI-R Freiburger Persönlichkeitsinventar*. 8. erweiterte Auflage. Göttingen, Hogrefe Verlag 2010.
24. **Figiel GS**, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S: The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1998; 10: S. 20–25
25. **Flöel A**, Hummel F, Gerloff C. Schlaganfall. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007. S. 567-576.
26. **Folkerts H**, Remschmidt H, Saß H, Sauer H, Schäfer M, Sewing KF. Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (8): S. A504-506.
27. **Funke F**. Vergleich Visueller Analogskalen mit Kategorienskalen in Offline – und Onlinedesign. Kassel 2004.

28. **George MS**, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8: S. 172-180.
29. **Gershon AA**, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: S. 835-845.
30. **Gilron I**, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *The Lancet* 2009; 374: S. 1252-1261.
31. **Gleixner C**, Müller M, Wirth SB. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Breisach, Medizinische Verlags- und Informationsdienste 2011.
32. **Großheinrich N**, Fast K, Padberg F. Emotionen. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007, S. 487-496.
33. **Guse B**, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of Neural Transmission* 2010; 117(1): S. 105-122.
34. **Hautzinger M**, Bailer M, Worall H, Keller F. *Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern, Huber Verlag 1994.
35. **Holtzheimer 3rd PE**, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bulletin* 2001; 35: S. 149-169.
36. **Jandi M**. Die Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei akustischen Halluzinationen. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2010; 78: S. 632–643.
37. **Jenkins J**, Shajahan PM, Lappin JM, Ebmeier KP. Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BioMed Central Psychiatry* 2002; 2: S. 1-5.

- 38. Kirschbaum C**, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary adrenal axis. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61: S. 154-162.
- 39. Koziel FA**, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch C, George MS: How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressive response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; 12: S. 376–384.
- 40. Kreuzer PM**, Landgrebe M, Schecklmann M, Poepl TB, Vielsmeier V, Hajak G. Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2011; 5 (88): S.1-7.
- 41. Lang N**, Siebner HR. Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007. S. 499-511.
- 42. Lenz B**, Sidiropoulos C, Bleich S, Kornhuber J. Frontotemporal dementia: neurotransmitter and clinical symptoms with focus on therapeutic targets. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2009; 77: S. 289-294.
- 43. Lyubomirsky S**, King L. The Benefits of Frequent Positive Affect: Does Happiness Lead to Success? *Psychological Bulletin* 2005; 131 (6): S. 803–855.
- 44. Martin JL**, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2003; 182: S. 480-491.
- 45. Meier S**, Milz S, Krämer . Projektbericht, Gesundheitssurvey für Studierende in NRW (Laufzeit 11.2005-12.2007). Gesundheitslabor der AG Bevölkerungsmedizin und biomedizinische Grundlagen, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld 2007, S. 1-31.

- 46. Mobascher A**, Arends M, Eschweiler GW, Brinkmeyer J, Agelink MW, Kornischka J, Winterer G, Cordes J. Biologische Korrelate präfrontal aktivierender und temporoparietal inhibierender Behandlung mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS). Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2009; 77: S. 432–443.
- 47. Morris W**, Reilly N. Toward the Self-Regulation of Mood: Theory and Research. Motivation and Emotion 1987; 11: S. 215-249.
- 48. Mosimann UP**, Rihs TA, Engeler J, Fisch H, Schlaepfer TE. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. Psychiatry Research 2000; 94: S. 251-256.
- 49. Möller HJ**, Laux G, Deister A. Duale Reihe - Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2005.
- 50. Padberg F**, Großheinrich N, Schläpfer TE. Depressive Erkrankungen. In Ziemann U, Siebner H. Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007, S. 609-619.
- 51. Pascual-Leone A**, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 1994; 117 (4): S. 847-858.
- 52. Pascual-Leone A**, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapidrate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. Neurology 1996; 46: S. 499-502.
- 53. Paulus W**, Siebner HR. Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In Ziemann U, Siebner H. Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007, S. 46-56.
- 54. Peleman K**, Van Schuerbeek P, Luybaert R, Stadnik T, De Raedt R, De Mey J. Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research. World Journal of Biological Psychiatry 2010; 11: S. 425-430.
- 55. Petty RE**, Gleicher F, Baker SM. Multiple Roles for Affekt in Persuasion. Emotion and Social Judgments 1991; S. 181-200.

- 56. Phan KL**, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16: S. 331-348.
- 57. Pridmore S**, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *Journal of ECT* 1998; 14: S.25-27.
- 58. Pridmore S**, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2000; 3: S. 129–134.
- 59. Repanitis D**. Die Wirkung von Psychopharmaka bei Gesunden. MedR Schriftenreihe Medizinrecht – Die Verbesserung des Menschen. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2009: S. 63-68.
- 60. Richter P**, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck depression inventory. A review. *Psychopathology* 1998; 31: S. 160-168.
- 61. Riederer F**, Laux G. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie – Ein Therapiehandbuch. Wien, Springer Medizin Verlag 2010.
- 62. Rumi DO**, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 2005; 57: S. 162-166.
- 63. Rüsseler J**. Neuropsychologische Therapie – Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen. In Hasselhorn M, Heuer H, Rösler F. *Standards Psychologie*. Stuttgart, Kollhammer Verlag 2009; S. 63-77.
- 64. Sackeim HA**. Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps? *Biological Psychiatry* 2000; 48: S. 959-961.

- 65. Schaller G**, Lenz B, Friedrich K, Dygon D, Richter-Schmidinger T, Jacobi A, Mueller SE, Maihöfner C, Sperling W, Kornhuber J. Repetitive transcranial magnetic stimulation influences mood in healthy male volunteers. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45: S. 1178-1183.
- 66. Shimizu A**, Endo M. Handedness and familial sinistrality in a Japanese student population. *Cortex* 1983; 19: S. 265-272.
- 67. Siebner HR**, Ziemann U. Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen. In Ziemann U, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007, S. 27-45.
- 68. Spring R**, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human Brain Mapping* 2008; 29: S. 82-96.
- 69. Sperling W**, Frank H, Lesch OM, Mader R, Ramskogler K, Barocka A. Untergruppen Alkoholabhängiger und ihre primäre Vulnerabilität - eine Untersuchung zweier Typologien (Cloninger, Lesch). *Wiener Zeitschrift für Suchtforschung* 1999; 22 (4): S. 21-26.
- 70. Spuck S**, Nowak G, Sperner J, Tronnier V. Implantation und Komplikation der Vagusnervstimulation. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2007; 8 (4): S.16-20.
- 71. Tomlinsona SP**, Davisa NJ, Bracewel RM. Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; S. 1-23.
- 72. Wassermann EM**, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: S. 1367-1377.
- 73. Zerssen Von D**. *Depressivitäts-Skala. Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen, Beltz Test Verlag 1976.
- 74. Ziemann U**, Siebner H. *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2007.

75. **Zung WWK.** A self-rating depression scale. Archives of General Psychiatry 1965; 12: S. 63-70.
76. **Zwanzger P,** Fallgatter AJ, Zavorotnyy M, Padberg F. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation: an alternative treatment option in anxiety disorders? Journal of Neural Transmission 2009; 116: S. 767-775.

## 7. Internet-Adressen-Verzeichnis

1. **AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test): Selbsttest Alkohol in Institut Suchtprävention, Linz. Stand 2013. [abgerufen am 22. Mai 2013]. <http://www.praevention.at/seiten/index.php/nav.5/view.532/level.2/>
2. **Babor TF;** Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG: AUDIT in World Health Organization. Stand November 2012. [abgerufen am 7. November 2012]. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who\\_msd\\_msb\\_01.6a.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_msd_msb_01.6a.pdf)
3. **BDI** (Beck-Depressions-Inventar) in Neuro24. Stand 2013. [abgerufen am 22. Mai 2013]. [http://neuro24.de/depressions\\_inventar\\_beck.htm](http://neuro24.de/depressions_inventar_beck.htm)
4. **European Medicines Agency (EMA).** ICH Topic E 6 (R 1) - Guideline for Good Clinical Practice. Homepage der European Medicines Agency (Arzneimittelagentur der Europäischen Union). Stand 2006 [abgerufen am 18. Mai 2013]. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
5. **FTND** (Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit) in Nichtraucherwerkstatt. Stand 2013. [abgerufen am 22. Mai 2013]. <http://www.nichtraucherwerkstatt.de/Fagerstroemtest.pdf>
6. **Global Research Awards for Nicotine Dependence (Grand) 2012,** Review Processes 2012 – Karl Fagerström, Stand 2012. [abgerufen am 22. November 2012] [http://www.grand2012.org/review\\_process\\_2012/KarlFagerstrom.asp](http://www.grand2012.org/review_process_2012/KarlFagerstrom.asp)

7. **Heyn G.** Neuro-Enhancement – Doping fürs Gehirn. Pharmazeutische Zeitung Online. Stand 2012. [abgerufen am 24. März 2013]. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41240>
8. **Rote Schwimmhaube** in Yatego. Stand 2012. [abgerufen am 1. Dezember 2012]. [http://picture.yatego.com/images/44ec60dbf05356.7/20345\\_SLY\\_ROT-kqh/aqua-sphere-sly-schwimmhaube-badekappe-rot.jpg](http://picture.yatego.com/images/44ec60dbf05356.7/20345_SLY_ROT-kqh/aqua-sphere-sly-schwimmhaube-badekappe-rot.jpg)
9. **Stimulationsspulen** in MagVenture – Versatility in Magnetic Stimulation. Stand 2013. [abgerufen am 21. Mai 2013]. <http://www.magventure.com/portals/85/Billeder/produkte/Coils/MCF-B70-Butterfly-coil.jpg> und <http://www.magventure.com/portals/85/Billeder/produkte/Coils/Cool-125-Circular-Coil.jpg>
10. **Weltärztebund (WMA).** Deklaration von Helsinki. Homepage der Bundesärztekammer. Stand 2008 [abgerufen am 18. Mai 2013]. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/deklHelsinki2008.pdf>

## 8. Verzeichnis der Abkürzungen

<b>AUDIT</b>	Alcohol-Use-Disorder-Test	S. 20
<b>BDI</b>	Beck-Depressions-Inventar	S. 27
<b>DLPFC</b>	Dorsolateraler Präfrontalkortex	S. 11
<b>EKT</b>	Elektrokonvulsionstherapie	S. 05
<b>FTND</b>	Fagerström Test for Nicotine Dependence	S. 20
<b>HAMD</b>	Hamilton-Depressions-Skala	S. 11
<b>MADRS</b>	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	S. 11
<b>MT</b>	Motorische Schwelle (engl. motoric threshold)	S. 23
<b>PANAS</b>	Positive Affect and Negative Affect Schedule	S. 13
<b>POMS</b>	Profile of Mood States	S. 13
<b>rTMS</b>	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation	S. 08
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation	S. 07
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala	S. 29
<b>VNS</b>	Vagus-Nerv-Stimulation	S. 05

## 9. Tabellen-Verzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Zeitplan der rTMS-Studie	S. 21
<b>Tab. 2</b>	GLM-Analyse für einzelne BDI-Items innerhalb und zwischen den Gruppen	S. 36
<b>Tab. 3</b>	Korrelation zwischen der BDI-Summenwert-Reduktion und der Stimulationsdosis bzw. Steigerung der Stimulationsdosis	S. 39

## 10. Abbildungs-Verzeichnis

<b>Abb. 1</b>	Konventionelle rTMS	S. 09
<b>Abb. 2</b>	Versuchsaufbau – Aufbau I	S. 24
<b>Abb. 3</b>	Versuchsaufbau – Aufbau II	S. 25
<b>Abb. 4</b>	Visuelle Analogskala	S. 29
<b>Abb. 5</b>	Visuelle Analogskala - Verblindungskontrolle	S. 31
<b>Abb. 6a</b>	Änderungen der BDI-Summenwerte an Tag 5 und Tag 10 – bezogen auf die Gesamtpopulation	S. 34
<b>Abb. 6b</b>	Änderungen der BDI-Summenwerte an Tag 5 und Tag 10 – bezogen auf Rechtshänder	S. 35
<b>Abb. 7a</b>	Änderung der VAS (5) „guter Dinge - trübsinnig“ vor (Tag 5A) und unmittelbar nach (Tag 5B) der rTMS an Tag 5 – bezogen auf die Gesamtpopulation	S. 37
<b>Abb. 7b</b>	Änderung der VAS (5) „guter Dinge - trübsinnig“ vor (Tag 5A) und unmittelbar nach (Tag 5B) der rTMS an Tag 5 – bezogen auf Rechtshänder	S. 38

## 11. Anhang

### 11.1. Händigkeitstest

	Punktzahl	-2	-1	0	+1	+2
		Nur rechts	Häufig rechts	Beide	Häufig links	Nur links
1	Mit einem Stift schreiben					
2	Mit Gabel und Löffel essen					
3	Einen Ball werfen					
4	Bei einem Spiel einen Schläger benutzen					
5	Die Zahnbürste benutzen					
6	Karten ausstellen					
7	Mit einem Hammer zuschlagen					
9	Mit einem Messer schneiden					
10	Einen Flaschenöffner halten, um eine Flasche zu öffnen					
11	Einen Faden in ein Nadelöhr einfädeln					
12	Eine Bürste halten um Haare zu kämmen					
13	Eine Schneeschaufel benutzen					
<p>In meiner Kinder- und Jugendzeit sollte ich Dinge mit der rechten Hand erledigen, obwohl mir die Ausführung mit links leichter gefallen wäre.</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Meine Mutter, mein Vater oder Geschwister sind Linkshänder.</p> <p><input type="radio"/> Ja                      <input type="radio"/> Mutter      <input type="radio"/> Vater              <input type="radio"/> Geschwister <input type="radio"/> Nein</p>						

Modifiziert nach Sperling et al. (1999)

Interpretation:

- < -12 Punkte = Rechtshänder  
 -12 bis +7 Punkte = Ambidexter (Beidhänder)  
 > +7 Punkte = Linkshänder

**11.2. AUDIT**

Punkte	0	1	2	3	4
<b>1. Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?</b>	nie	einmal im Monat oder seltener	2- bis 4-mal im Monat	2- bis 3-mal pro Woche	4-mal oder öfters pro Woche
<b>2. Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser trinken Sie dann üblicherweise an einem Tag?</b>  <i>(1 Glas Alkohol entspricht 1 Seidl, Bier oder Most oder 1/8 Wein/Sekt oder 1 einfachen Schnaps (2 cl))</i>	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7 - 9	10 oder mehr
<b>3. Wie oft trinken Sie sechs oder mehr Gläser Alkohol bei einer Gelegenheit (z.B. beim Abendessen, auf einer Party)?</b>  <i>(1 Glas Alkohol entspricht 1 Seidl, Bier oder Most oder 1/8 Wein/Sekt oder 1 einfachen Schnaps (2 cl))</i>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich
<b>4. Wie oft stellten Sie im Verlauf der letzten 12 Monate fest, dass Sie mit dem Trinken nicht</b>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich

<b>mehr aufhören können, wenn Sie einmal damit angefangen haben?</b>					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>5. Wie oft hinderte Sie im Verlauf der letzten 12 Monate Ihr Alkoholkonsum, das zu tun, was von Ihnen erwartet wurde?</b>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich
<b>6. Wie häufig haben Sie im Verlauf der letzten 12 Monate am Morgen ein erstes Glas Alkohol getrunken um in Gang zu kommen, nachdem Sie am Vortag viel getrunken hatten?</b>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich
<b>7. Wie oft empfanden Sie in den letzten 12 Monaten Schuld- oder Reuegefühle, nachdem Sie getrunken hatten?</b>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich
<b>8. Wie oft war es Ihnen in den letzten 12 Monaten unmöglich, sich an das zu erinnern, was am Vorabend geschah, weil Sie getrunken hatten?</b>	nie	seltener als einmal pro Monat	einmal pro Monat	einmal pro Woche	täglich oder fast täglich
<b>9. Sind Sie oder jemand anderes schon einmal verletzt worden, weil Sie getrunken hatten?</b>	nein		ja, aber nicht in den letzten 12 Monaten		ja, in den letzten 12 Monaten

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>10. Hat sich ein(e) Angehörige(r), ein(e) Freund(in), ein(e) Arzt (Ärztin) oder eine andere Person aus dem Gesundheitsbereich schon einmal besorgt über Ihren Alkoholkonsum geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie den Konsum einschränken sollten?</b>	nein		ja, aber nicht in den letzten 12 Monaten		ja, in den letzten 12 Monaten

Modifiziert nach AUDIT in Institut Suchtprävention, 2013

Interpretation:

- < 8 Punkte = gesunder Umgang mit Alkohol  
 8 bis 15 Punkte = Hinweis auf übermäßigen Alkoholkonsum  
 16 bis 19 Punkte = Hinweis auf ernsthaftere Problematik -> Beratung/Therapie  
 > 20 Punkte = Hinweis auf Alkoholabhängigkeit -> weitere Abklärung!

### **11.3. FTND**

<b>1. Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?</b>	
<input type="radio"/> Innerhalb von 5 Minuten	3 Punkte
<input type="radio"/> Innerhalb von 6 bis 30 Minuten	2 Punkte
<input type="radio"/> Innerhalb von 30 bis 60 Minuten	1 Punkt
<input type="radio"/> Es dauert länger als 60 Minuten	0 Punkte
<b>2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino, usw.) das Rauchen sein zu lassen?</b>	
<input type="radio"/> Ja	1 Punkt
<input type="radio"/> Nein	0 Punkte
<b>3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?</b>	
<input type="radio"/> Die erste am Morgen	1 Punkt
<input type="radio"/> Andere	0 Punkte

**4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?**

<input type="radio"/> > 30	3 Punkte
<input type="radio"/> 21 - 30	2 Punkte
<input type="radio"/> 11 - 20	1 Punkt
<input type="radio"/> -10	0 Punkte

**5. Rauchen Sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages ?**

<input type="radio"/> ja	1 Punkt
<input type="radio"/> nein	0 Punkte

**6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?**

<input type="radio"/> ja	1 Punkt
<input type="radio"/> nein	0 Punkte

Modifiziert nach FTND in Nichtraucherwerkstatt, 2013

Interpretation:

< 2	Punkte	= geringe Abhängigkeit
3 bis 5	Punkte	= mittlere Abhängigkeit
6 bis 7	Punkte	= starke Abhängigkeit
> 8	Punkte	= sehr starke Abhängigkeit

### **11.4. BDI**

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

**A**

[ 0 ] Ich bin nicht traurig.  
 [ 1 ] Ich bin traurig.  
 [ 2 ] Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.  
 [ 3 ] Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

**B**

[ 0 ] Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.  
 [ 1 ] Ich sehe mutlos in die Zukunft.

- [ 2 ] Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

**C**

- [ 0 ] Ich fühle mich nicht als Versager.
- [ 1 ] Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- [ 2 ] Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

**D**

- [ 0 ] Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- [ 1 ] Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- [ 2 ] Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- [ 3 ] Ich bin mit Allem unzufrieden oder gelangweilt.

**E**

- [ 0 ] Ich habe keine Schuldgefühle.
- [ 1 ] Ich habe häufig Schuldgefühle.
- [ 2 ] Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- [ 3 ] Ich habe immer Schuldgefühle.

**F**

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- [ 1 ] Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- [ 2 ] Ich erwarte, bestraft zu werden.
- [ 3 ] Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

**G**

- [ 0 ] Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- [ 1 ] Ich bin von mir enttäuscht.
- [ 2 ] Ich finde mich fürchterlich.
- [ 3 ] Ich hasse mich.

**H**

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- [ 1 ] Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen.
- [ 2 ] Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- [ 3 ] Ich gebe mit für Alles die Schuld was schiefeht.

**I**

- [ 0 ] Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- [ 1 ] Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- [ 2 ] Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- [ 3 ] Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

**J**

- [ 0 ] Ich weine nicht öfter als früher.
- [ 1 ] Ich weine jetzt mehr als früher.
- [ 2 ] Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- [ 3 ] Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

**K**

- [ 0 ] Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- [ 1 ] Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- [ 2 ] Ich fühle mich dauernd gereizt.
- [ 3 ] Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr.

**L**

- [ 0 ] Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- [ 1 ] Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- [ 2 ] Ich habe mein Interessen an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- [ 3 ] Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

**M**

- [ 0 ] Ich bin so entschlossfreudig wie immer.
- [ 1 ] Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- [ 2 ] Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- [ 3 ] Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

**N**

- [ 0 ] Ich habe nicht das Gefühl schlechter auszusehen als früher.
- [ 1 ] Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- [ 2 ] Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen.
- [ 3 ] Ich finde mich hässlich.

**O**

- [ 0 ] Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- [ 1 ] Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- [ 2 ] Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- [ 3 ] Ich bin unfähig zu arbeiten.

**P**

- [ 0 ] Ich schlafe so gut wie sonst.
- [ 1 ] Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- [ 2 ] Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer wieder einzuschlafen.
- [ 3 ] Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

**Q**

- [ 0 ] Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- [ 1 ] Ich ermüde schneller als früher.
- [ 2 ] Fast alles ermüdet mich.
- [ 3 ] Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

**R**

- [ 0 ] Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- [ 1 ] Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- [ 2 ] Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- [ 3 ] Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

**S**

- [ 0 ] Ich habe in der letzten Zeit kaum abgenommen.
- [ 1 ] Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- [ 2 ] Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- [ 3 ] Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen: Ja O Nein O

**T**

- [ 0 ] Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- [ 1 ] Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- [ 2 ] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- [ 3 ] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

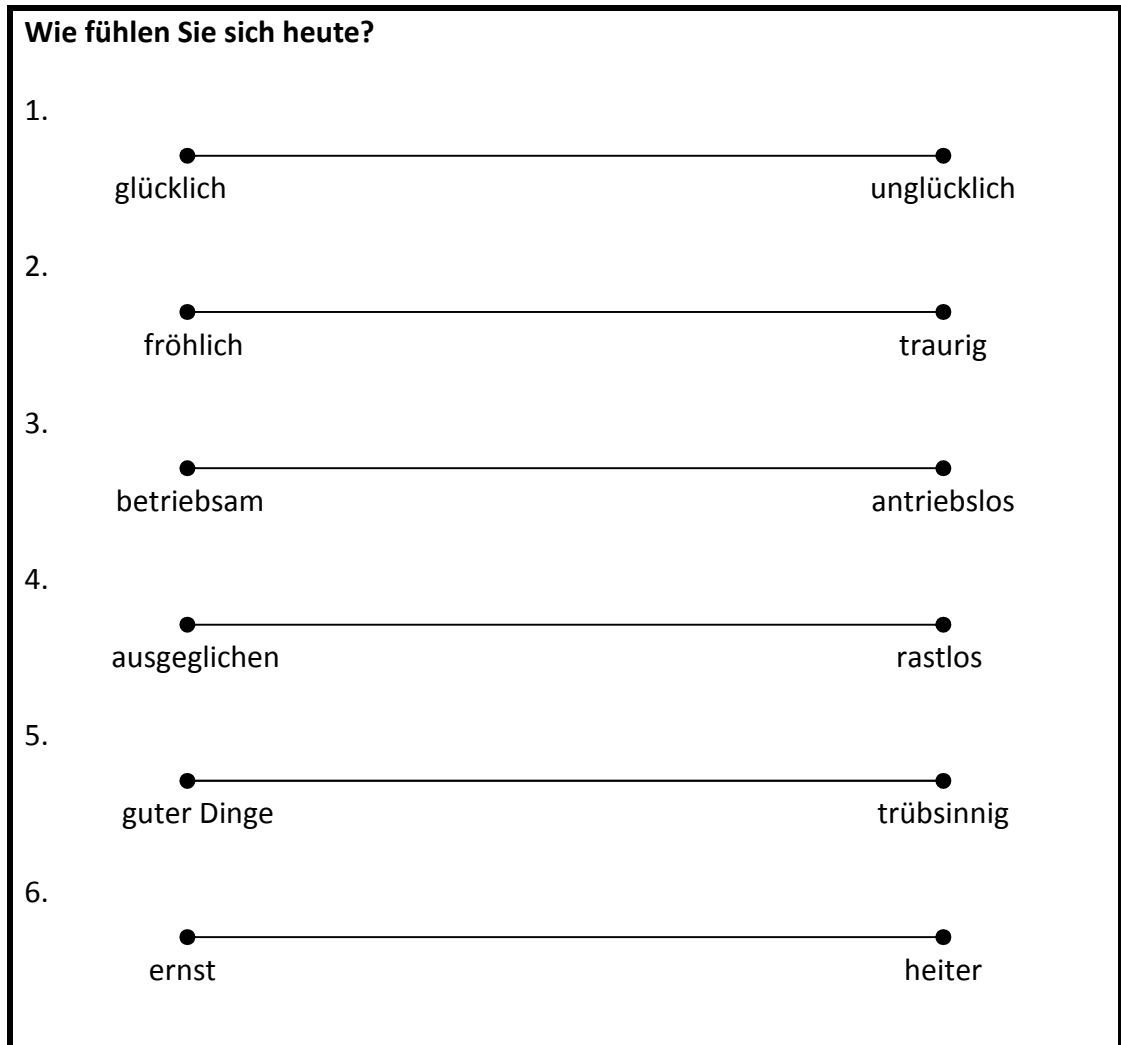
**U**

- [ 0 ] Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- [ 1 ] Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- [ 2 ] Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- [ 3 ] Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Modifiziert nach BDI in Neuro24, 2013

**Interpretation:**

- |           |        |  |
|-----------|--------|--|
| < 11      | Punkte | = unauffällig                                      |
| 11 bis 17 | Punkte | = milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome |
| > 18      | Punkte | = schwere Ausprägung depressiver Symptome          |

**11.5. VAS**

Modifiziert nach Schaller et al., 2011

## 11.6. Zusätzliche Bilder

### 11.6.1. Latexhaube

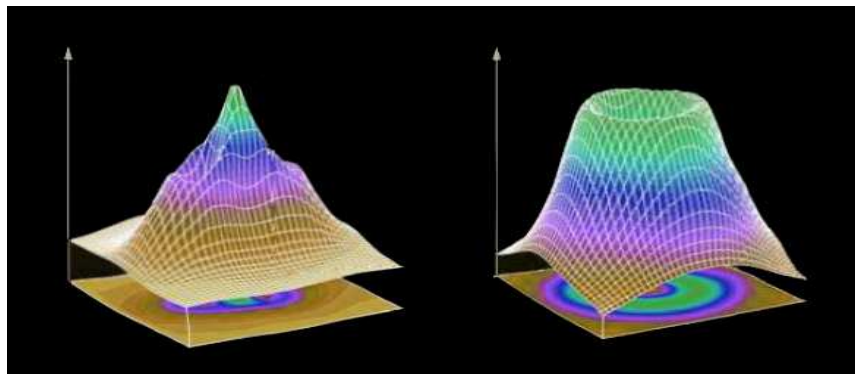


X = DLPFC

### 11.6.2. Stimulationsspule



- a) Achterspule (Doppelspule) und Rundspule sind die am häufigsten verwendeten Stimulationsspulen (MagVenture – Versatily in Magnetic Stimulation, 2013).



- b) Verteilung des induzierten elektrischen Feldes durch Achter- und Rundspule (modifiziert nach Ziemann & Siebner, 2007, S. 631)

## **12. Danksagung**

In erster Linie geht mein Dank an Dr. med. univ. Gerd Schaller und PD Dr. med. Bernd Lenz sowie an meine Mitdotorandin Kerstin Friedrich, mit denen ich diese Studie durchführen durfte und welche mir stets mit moralischer Unterstützung, Engagement und Geduld bei der Entstehung dieser Arbeit zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch meinem Doktorvater Professor Dr. med. Johannes Kornhuber, der mir diese Arbeit ermöglichte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinem besten Freund und meinen Freunden aus Bayreuth, Soest, Weil am Rhein, Nürnberg, Erlangen und Weiden i.d. OPf. für die jahrelange Freundschaft und Motivation – Danke, dass es euch gibt.

Schließlich danke ich meinen Eltern, Ursula und Zbigniew Dygon, die mir das Studium der Humanmedizin durch ihre grenzenlose Unterstützung ermöglichten und immer an mich glauben.