Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Aus dem Institut Neuroimmunologie und
Multilple Sklerose

Leitung: Prof. Dr. med. Manuel Friese

Repetitive, tiefe transkranielle Magnetstimulation bei Patienten mit Multiple Sklerose und Depression. Eine kombinierte Phase I/ IIa Studie.

Dissertation

Zur Erlangung
des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Ina Lorenz
aus Kyritz

Hamburg 2016

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.11.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinschen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsauschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsauschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Sönke Arlt

Inhaltsverzeichnis **Seite**

I Abkürzungsverzeichnis 5

II Abbildungs - und Tabellenverzeichnis 7

Einleitung und Übersicht

1. Forschungsproblem 9

1.2. Multiple Sklerose 11

1.2.1. Häufigkeit und geographische Verteilung 11

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese 13

1.2.3. Symptomatik 15

1.2.4. Verlaufsformen 16

1.2.5. Diagnostik 17

1.2.6. Therapeutische Ansätze 18

1.3. Depression bei Multiple Sklerose

1.3.1. Epidemiologie 20

1.3.2. Klinische Auswirkungen der Depression auf die Multiple Sklerose 22

1.3.3. Neurobiologie 23

1.3.4. Hirnläsionen 24

1.3.5. Therapeutische Ansätze 25

1.4. TMS/ rTMS bei Multiple Sklerose 27

1.5. rTMS bei Depressionen 29

1.6. Fragestellung 31

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Rekrutierung und Auswahl der Probanden 32

2.1.2. Einschlusskriterien 33

2.1.3. Ausschlusskriterien 34

2.2. Studiendesign

2.2.1 Dreiarmige doppelblinde randomisierte Studie 36

2.2.2. Randomisierung der drei Stimulationsarme 37

2.2.3. Studienablauf 37

2.2.4. Studienaufbau 38

2.3. Magnetstimulation

2.3.1. Hesed - coil = H - coil Technik 40

2.3.2. Magnetstimulator 43

2.3.3. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) 44
2.3.4. rTMS Protokoll für links dorsolaterale präfrontale und Sham Stimulation 45
2.3.5. rTMS Protokoll für Motorcortex Stimulation 47
2.4. Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses
2.4.1. Visuelle Analogskala Kopfschmerz (VAS) 48
2.4.2. Beck Depressions Inventar (BDI) 49
2.4.3. Hamilton Depressionsskala (HAMDS) 50
2.4.4. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) 51
2.4.5. Expanded Disability Status Scale (EDSS) 51
2.4.6. Modifizierte Ashworth Skala (MAS) 53
2.5. Statistische Analyse 54
3. Ergebnisse
3.1. Demographische und klinische Daten 56
3.2. Sicherheit und Verträglichkeit 59
3.3. Statistische Analyse 61
3.4.1. Beck Depressions Inventar (BDI) 61
3.4.2. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)
3.4.2.1. PANAS p 64
3.4.2.2. PANAS n 67
3.4.3. Hamilton Depressionsskala (HAMDS) 69
3.4.4. Expanded Disability Status Scale (EDSS) 73
3.4.5. Modifizierte Ashworth Skala (MAS) 74
3.4.6. Visuelle Analogskala Kopfschmerz (VAS) 75
4. Diskussion
4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse 80
4.2. Limitationen 85
4.3. Ausblick für die Zukunft 87
5. Zusammenfassung (in deutscher und englischer Sprache) 89
6. Literaturverzeichnis 91
7. Anhang 101
8. Lebenslauf 120
9. Danksagung 121
10. Eidesstattliche Erklärung 122

I Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BDI	Beck Depression Inventar (engl.: Beck Depression Inventory)
bzw.	beziehungsweise
CIS	clinically isolated syndrome
cm	Zentimeter
CMCT	central motor conduction time
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin realeasing Hormon
CT	Computertomographie
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMD	Disease Modifying Drug
EAE	experimentell - autoimmune Encephalomyelitis (experimentell - allergische Encephalomyelitis)
EBV	Epstein Barr Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EEG	Elektroenzephalographie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKT	Elektrokrampftherapie (Elektrokonvulsive Therapie)
FS	funktionelle Systeme
HAMDS	Hamilton Depressionsskala (engl. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale)
HHN - Achse	Hypothalamus – Hypophysen - Nebennieren- Achse
Hz	Hertz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFN	Interferon
IIDDs	idiopathic inflammatory demyelinating diseases
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös

DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MAS	modified Ashworth scale
MC	Motor Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MT	Motorschwelle (engl. motor threshold)
NAGM	normal erscheinende graue Substanz (engl.: normal appearing gray matter)
NAWM	normal erscheinende weiße Substanz (engl.: normal appearing white matter)
PANAS	positive and negative affect schedule
PFC	präfrontaler Kortex
PPMS	primär progrediente/ progressive MS
RRMS	relapsing - remitting MS
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s.c.	subkutan
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPMS	sekundär progrediente MS
SSRI	selektive Serotonin Wiederaufnahme - Hemmer (reuptake inhibitor)
TIA	Musculus tibialis anterior
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
Tx	Stimulationsbehandlung
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
VAS	Visuelle Analogskala
v.a.	vor allem
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

II Abbildungs - und Tabellenverzeichnis

Seite

Graphik 1: Studienverlauf für rekrutierte Probanden 35

Tabelle 1: Studienaufbau und - ablauf mit der dazugehörigen Abfrage der Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses 39

Tabelle 2: Übersicht über die mittlere Altersverteilung in den einzelnen Gruppen 57

Tabelle 3: Übersicht über die mittlere Krankheitsdauer in den einzelnen Gruppen 57

Tabelle 4: Baselinewerte bzw. Ausgangswerte der Klinischen Scores 58

Tabelle 5: Sicherheit und Verträglichkeit 60

Tabelle 6: Demographische Daten, Krankheitshistorie und Medikamente 101/102

Abbildung 1: Darstellung der Entwicklung der BDI Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen 62

Abbildung 2: Darstellung der BDI Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert 62

Abbildung 3: Vergleich Ausgangsbewertung des BDI an V1 63

Abbildung 4: Darstellung der gemittelten Ausgangs - und Endwerte des PANAS p 64

Abbildung 5: Darstellung der Entwicklung der PANAS p Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen 65

Abbildung 6: Darstellung der PANAS p Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert 66

Abbildung 7: Darstellung der Entwicklung der PANAS n Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen 68

Abbildung 8: Darstellung der PANAS n Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert 69

Abbildung 9: Darstellung der Entwicklung der HAMDS Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen 70

Abbildung 10: Darstellung der HAMDS Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert 71

Abbildung 11: Darstellung der gemittelten Ausgangs - und Endwerte des HAMDS 72

Abbildung 12: Deskriptive Entwicklung der EDSS Werte zu den Untersuchungszeitpunkten in allen 3 Gruppen 73
Abbildung 13: Darstellung der Entwicklung der Messergebnisse des EDSS pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen 74
Abbildung 14: Darstellung der MAS Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert 75
Abbildung 15: Vergleich der VAS Mittelwerte vor und nach den Stimulationssitzungen pro Gruppe 76
Abbildung 16: Vergleich der VAS Mittelwerte pro Untersuchungszeitpunkt Visit 3 bis 20 vor und nach den Stimulationssitzungen über alle 3 Gruppen 77
Abbildung 17: Vergleich der VAS Mittelwerte mit Konfidenzintervall pro Untersuchungszeitpunkt Visit 3 bis 20 vor und nach den Stimulationssitzungen über alle 3 Gruppen 78
Abbildung 18: Mittelwerte der VAS Bewertungen aller Untersuchungszeitpunkte pro Proband 79

Anmerkung: Ein Teil der Ergebnisse dieser Studie wurden am 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology präsentiert; 26. April bis 3. Mai 2014; Philadelphia, PA. Poster I7-2.004.
Sven Schippling S, Tiede M, Lorenz I, Pfueller C, Doerr J, Bellmann-Strobl J, Zangen A, Friedemann P, Gaede G. Deep transcranial magnetic stimulation can improve depression and fatigue in multiple sclerosis - a clinical phase I/IIa study.

Einleitung und Übersicht

1. Forschungsproblem

Ein häufiges und wichtiges Symptom der Multiplen Sklerose (MS) ist die Depression. Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen bei MS - Patienten wird mit etwa 50,3% angegeben. Dies entspricht einem etwa sechsfach höheren Risiko an einer Depression zu erkranken als für die Allgemeinbevölkerung (Sadovnick et al. 1996).
Die hohe Prävalenz der Depression bei MS ergibt sich aus einer Kombination vieler Aspekte, wonach die Depression eine Komplikation oder ein Symptom der MS Erkrankung darstellen kann (Mohr und Cox 2001). Einerseits können sich direkte Effekte von Hirnläsionen, die in die Regulation der Stimmung integriert sind, psychosoziale Effekte der MS Erkrankung oder auch unerwünschte Nebeneffekte der MS - spezifischen Medikation auf die Entwicklung einer depressiven Erkrankung auswirken (Mohr und Cox 2001). Andererseits wirken sich immun - und verhaltensmodulierende Effekte der Depression negativ auf die MS und deren Fortschritt aus (Mohr und Cox 2001).
Betroffene einer MS Erkrankungen stehen vor großen Herausforderungen, die sie je nach individueller Aufstellung und dem Potenzial der Erarbeitung von Bewältigungsstrategien lösen können. Tritt eine depressive Erkrankung hinzu ist die Aufrechterhaltung dieser Mechanismen in Gefahr, wonach eine Bewerkstelligung des Alltags noch schwieriger fällt und sich aufgrund der Verhaltensmodulation eine Verschlechterung der MS einstellen kann. Die Therapieoptionen basieren vorrangig auf antidepressiver Medikation, Gruppentherapie und individueller Psychotherapie (Mohr et al. 2001a, Mohr und Cox 2001). Nicht nur die hohe Rate von 30% der Patienten, die nicht auf medikamentöse antidepressive Therapien ansprechen (Wallin et al. 2006), sondern auch die Nebenwirkungen der Antidepressiva zwingen meist zu einem Wechsel zu anderen Therapieoptionen. Etwa 50 - 60% der Patienten mit Depressionen zeigen nur kurz anhaltende Besserungen ihrer Symptomatik oder leiden unter den Nebenwirkungen derzeitiger Behandlungsmöglichkeiten (George et al. 2000). Eine ultima ratio Therapie stellt die Elektrokrampftherapie (EKT) dar, die als eine potente Therapieoption Anästhesie, Muskelrelaxation und die Induktion eines Krampfanfalles erfordert (Grunhaus et al. 2000, Folkerts 2011). Weniger invasive elektrische Stimulationstechniken sind in den letzten Jahren bei

Depressionen eingesetzt worden. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wird seit einiger Zeit als Therapieoption für Depressionen
untersucht. Man geht davon aus, dass der Nucleus accumbens und die Nervenfasern, die den präfrontalen Kortex mit dem Nucleus accumbens verbinden eine wesentliche Rolle im System von Belohnung und Motivation spielen (Roth et al. 2002, Roth und Zangen 2006). In einigen Studien konnte sich der präfrontale Kortex als eine Region etablieren, die die größte und relevanteste Rolle bei affektiven Störungen spielt, insbesondere als therapeutische Intervention (Wassermann und Lisanby 2001, George et al. 1996, Burt et al. 2002). Resultierend aus einigen bildgebenden Studien, die nachweisen, dass der präfrontale Kortex sowie einzelne Funktionseinheiten des limbischen Systems bei depressiv Erkrankten eine beeinträchtigte Funktion in der Bewältigung vieler Aufgaben aufzeigen, soll durch Modulation der neuronalen Aktivität in diesem Gebiet eine Verbesserung der Depressionssymptomatik erzielt werden (George et al. 2000). Um diese Regionen gezielt ansprechen und modulieren zu können, bedient man sich der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation und verspricht sich dadurch das Belohnungssystem zu erreichen und antidepressive Effekte zu erzielen. Mit den derzeit genutzten Standardspulen ist es jedoch nicht möglich so tief in das Gewebe einzudringen ohne schwerwiegende Nebenwirkungen zu induzieren, da die Stimulation aufgrund des schnellen Abfalls der Intensität des elektrischen Feldes mit zunehmender Entfernung hohe Intensitäten erfordert (Levkovitz et al. 2007). Aus diesem Grund wurde die so genannte H - coil entwickelt. Sie erlaubt die Stimulation tiefer Hirnregionen ohne in den oberflächlichen, spulennahen Regionen einen signifikanten Anstieg der Intensität des elektrischen Feldes zu erzeugen (Levkovitz et al. 2007, Roth et al. 2002). Erste Hinweise sprechen für einen Nutzen bei depressiven Störungen (Burt et al. 2002, Holtzheimer et al. 2001, Couturier 2005), sodass diese Methode im Fokus dieser Studie eingesetzt wurde.

1.2. Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Inflammation, Demyelinisierung, Axonschäden und reaktiver Gliose charakterisiert ist. Es kommt zur Zerstörung der Myelinscheide und nachfolgender Degeneration der betroffenen Neurone. Meist verläuft die MS in Schüben. Ein Schub ist definiert als eine relativ plötzlich einsetzende Phase, bei der bereits bekannte klinische Symptome wiederaufflammen oder neue Symptome auftreten und sich der Zustand des Betroffenen verschlechtert. In der westlichen Welt ist die MS die zweithäufigste neurologische Erkrankung des jungen und mittleren Erwachsenenalters (Pucak et al. 2007). Durch Störungen des Immunsystems wird die Myelinscheide der Axone im ZNS angegriffen und dadurch sogenannte Plaques oder Läsionen verursacht. Durch die Demyelinisierung der Axone ist die MS eine Erkrankung der weißen Hirnsubstanz und es können im Prinzip alle Funktionen, die durch das ZNS reguliert werden, betroffen sein (Mohr und Cox 2001).
Die erste genaue und umfassende Beschreibung der MS erfolgte 1868 durch Jean - Martin Charcot (1825 - 1893) vorgenommen. Er beobachtete seine Haushälterin, bei der er die Trias der MS aufstellte, die Nystagmus, Intentionstremor und einen telegraphischen Sprachstil umfasst. Charcot diagnostizierte interessanterweise auch eine Depression bei seiner Haushälterin (Butler und Bennett 2003).

1.2.1. Häufigkeit und geographische Verteilung

Die Multiple Sklerose ist eine häufige, chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS. Aus einer Hochrechnung von Hein und Hopfenmüller ergibt sich, dass in Deutschland etwa 200.000 Menschen an Multiple Sklerose erkrankt sind (Petersen et al. 2014). Die Inzidenz in Mitteleuropa wird mit etwa 3,5 - 5 Erkrankten pro 100.000 Einwohner angegeben (Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose).
Frauen erkranken mehr als 2 Mal häufiger an MS als Männer (Mohr et al. 2001a, Compston und Coles 2008, Pucak et al. 2007, Marrie 2004). Die Erkrankung wird

meist in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren diagnostiziert (Pucak et al. 2007). Das Auftreten der MS ist geographisch sehr unterschiedlich, in äquatornahen Regionen findet man die niedrigsten Erkrankungsfälle, wohingegen die Prävalenzen in Richtung nach Norden oder Süden weiter zunehmen (Kurtzke 2000). MS kommt häufig in Europa, Nord Amerika, Australien und Neuseeland vor. Die Prävalenzraten sind in diesen Regionen größer als 30 pro 100.000 Einwohner. Prävalenzraten von <5/100.000 gelten als Gebiete mit einem niedrigen Erkrankungsrisiko, was für Südamerika, China und Japan zutreffend ist (Kurtzke 1977, Kurtzke 2000).

In den Regionen, wo MS gehäuft auftritt, gibt es einige ethnische Gruppen, die trotzdem ein geringes Risiko besitzen, die Erkrankung zu entwickeln, wie z.B. die Maori von Neuseeland, Lappländer, dunkelhäutige Afrikaner oder Turkmenen. Daher geht man davon aus, dass es bestimmte Gene sind, die die Empfindlichkeit der MS Erkrankung übertragen (Gale und Martyn 1995, Pugliatti et al. 2002). Aber auch Umweltfaktoren scheinen eine große Rolle in der Entwicklung der MS zu spielen. Aus Migrationsstudien konnte gefolgert werden, dass Menschen, die aus einer Region, in der MS relativ häufig auftritt, in eine Gegend mit weniger Erkrankungsfällen abwandern, eine Verringerung des Erkrankungsrisikos erfahren, das etwa zwischen den Niveaus der Ursprungs - und der Zielregion liegt. Siedeln Menschen aber aus Regionen mit einem niedrigen in Gebiete mit einem hohen Erkrankungsrisiko über, so behalten sie meist das niedrige Risiko des Ursprungsbereiches bei. Für die Empfindlichkeit für die MS ist aber der Zeitpunkt der Migration entscheidend. Erfolgt eine Migration vor dem 15. Lebensjahr, nimmt der Migrant die Empfindlichkeit für die MS des neuen Landes an. Erfolgt die Migration aber nach dem 15. Lebensjahr bleibt die Anfälligkeit für MS des Heimatlandes bestehen. Die Pubertät scheint daher die kritische Zeit der Ausbildung der Erkrankungswahrscheinlichkeit je nach Aufenthaltsort zu sein (Kurtzke 1977, Kurtzke 2000, Gale und Martyn 1995, Marrie 2004).

Aufgrund des sehr variablen und individuellen Verlaufs der MS ist es schwierig Aussagen zur Einzelfallprognose aufzustellen. Etwa 50% der MS Patienten stirbt an anderen Gründen als an Komplikationen der MS, wie z.B. malignen Erkrankungen, thrombembolischen Ereignissen oder Suizidalität (Sadovnick et al. 1991). Patienten mit starker körperlicher Behinderung weisen eine erhöhte Mortalitätsrate auf, die meist auf sekundäre Komplikationen der Erkrankung zurückzuführen sind, wie z.B.

Pneumonien, Nierenversagen oder thrombembolische Komplikationen (Sadovnick et al. 1991, Weinshenker 1995).

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Trotz intensiver Forschungen ist die Ätiologie der MS nicht vollständig bekannt. Hinsichtlich der Pathogenese existieren viele Theorien, die auf eine multifaktorielle Entstehung der Erkrankung mit Beteiligung von genetischen Faktoren und exogenen Triggerfaktoren hinweisen (MS - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 1999). Es gibt Vermutungen über das Zusammenspiel begünstigender genetischer Dispositionen, einer Dysregulation des Immunsystems mit autoreaktiven Zellen sowie einem Einfluss von Umweltfaktoren zur Ätiologie der MS (Sadovnick et al. 1993). Gegenüber Bestandteilen des ZNS werden Autoimmunreaktionen generiert, die zu einer progressiven neurologischen Dysfunktion führen (MS - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 1999). Demyelinisierung, Axonschäden, Infiltration von Entzündungszellen und Gliose charakterisieren die Pathologie der MS.

Einige wichtige Aspekte zur Ätiopathogenese der MS:

• Obwohl die MS nicht als eine Erbkrankheit klassifiziert ist, gibt es eine genetische Prädisposition (Robertson et al. 1996, Sadovnick et al. 1993, Sadovnick et al. 1988, The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) 2013). Die Erkrankung an MS kann durch Zwillingsstudien untersucht werden. Tritt ein Erkrankungsfall bei monozygoten Zwillingen auf, so besteht das Risiko des anderen Zwillings an MS zu erkranken von etwa 31%. Bei Geschwistern beträgt dieses Risiko etwa 4,4% und bei Verwandten 1. Grades wird das Risiko mit etwa 2,8% angegeben (Robertson et al. 1996). Sadovnick et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Erstgradig Verwandte von MS Erkrankten haben nach ihren Recherchen ein 30 bis 50 - fach erhöhtes Risiko auch an MS zu erkranken als die allgemeine Bevölkerung (Sadovnick et al. 1988). Die genetische Komponente ist jedoch für die Ausbildung der MS nicht allein verantwortlich. Einige Autoren sind davon überzeugt, dass auch Umweltfaktoren die Erkrankung und dessen Entstehung beeinflussen (Sadovnick et al. 1993). Deshalb wird die MS als eine multigenetische Erkrankung mit wichtigen

Interaktionen von genetischen - und Umweltfaktoren eingeschätzt, die für die uneinheitlichen Erscheinungsmuster verantwortlich sind.

• Einen anderen, möglicherweise wichtigen Enstehungsfaktor betrifft Infektionserkrankungen. Vor allem eine Infektion mit dem Epstein Barr Virus (EBV) in der Jugend und jungem Erwachsenenalter steht im Verdacht, das Erkrankungsrisiko an MS zu erhöhen (Ponsonby et al. 2005). Andere Theorien gehen von einer verzögerten Immunreaktion auf ein Virus aus oder von einem sehr langsam agierenden Virus. Vermutet wird auch ein Erreger, der in einer Kreuzreaktion mit Proteinbestandteilen des Myelins reagiert und dann eine Autoimmunreaktion auslöst (Brassington und Marsh 1998).

• Die Hygienehypothese geht davon aus, dass, je häufiger sich das Immunsystem Infektionskrankheiten stellen musste, desto geringer die Anfälligkeit an MS zu erkranken ist. Setzt man sich immer wieder Infektionen aus, so beeinflusst dies regulatorische, immunreaktionsbegrenzende Prozesse, was besonders in jungen Lebensjahren von Bedeutung ist, geeignete Abwehrmechanismen zu entwickeln und zu etablieren. So seien Kinder, die auf dem Bauernhof aufgewachsen sind weniger anfällig als Stadtkinder, bei denen man von höheren Hygienebedingungen ausgeht (Ponsonby et al. 2005).

• Die Verteilung der Erkrankungsfälle weltweit (siehe Punkt 1.2.1. Häufigkeit und geographische Verteilung) bildet die Grundlage zur Annahme, dass niedrige Vitamin D - Spiegel die Wahrscheinlichkeit erhöhen an MS zu erkranken (Munger et al. 2006).

• Aus Tiermodellen kann man über Mechanismen der Pathogenese einer Erkrankung lernen. Vor allem das Tiermodell der experimentell - autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) hat dazu beigetragen, dass man der Krankheitsentstehung der MS etwas näher gekommen ist. Durch dieses Tiermodell, insbesondere den adoptiven Transfer der Erkrankung konnte gezeigt werden, dass T - Zellen eine wichtige Rolle im Autoimmunprozess der MS spielen.

Die EAE ist eine Erkrankung des ZNS v.a. von Mäusen und Ratten, die der MS ähnlich ist. Durch Injektion von Proteinen, die Bestandteile der Myelinscheide sind (Myelin - Basisches Protein, Proteolipid - Protein, Myelin - Oligodendrozyten - Glykoprotein), wird ein Autoimmunprozess initiiert. Die sich darstellenden Symptome und pathologischen Vorgänge ähneln denen der MS. Bei beiden Erkrankungen kann man eine Entzündung der Schwannschen Zellen, eine Demyelinisierung und

letztendlich einen Verlust an Nervenzellen beobachten. Die EAE darf trotz dieser Ähnlichkeiten nicht mit der MS gleichgesetzt werden, denn es gibt wesentliche Unterschiede. Die Demyelinisierung ist weniger stark ausgeprägt bei der EAE und Herde finden sich häufiger im Rückenmark bei der EAE als bei der MS (Gold et al. 2006).

1.2.3. Symptomatik

Die Lokalisation und der Umfang der Läsionen im ZNS bestimmen die Symptomatik. Da die Demyelinisierung der Axone im ZNS sämtliche Lokalisationen und dadurch auch Funktionen betreffen kann, weist auch die Symptomatik hohe interindividuelle Unterschiede auf, was die Erkennung und Identifizierung der Symptome als MS Erkrankung mitunter sehr schwierig macht.
Schädigungen des Sehnervs stehen häufig am Anfang der Erkrankung als Retrobulbärneuritis und äußern sich in Form einer milchglasartigen Trübung im Gesichtsfeld oder mit einer immer weiter zunehmenden Sehschwäche, die in späten Krankheitsstadien zu Erblindung führen kann. Paresen der Augenmuskeln gehen mit Nystagmus und Doppelbildern einher. Die Affektion des Kleinhirns äußert sich in Form von Ataxie, Intentionstremor und skandierender Sprache. Häufige Erstsymptome sind neben den Sehstörungen Sensibilitätsstörungen in Form von Par - oder Hypästhesien des Rumpfes oder der Extremitäten. Weitere häufig im Verlauf auftretende Symptome der MS sind spastische Paresen mit Verlust der Funktion in den Extremitäten und Gleichgewichtsstörungen. Schädigungen des vegetativen Systems betreffen Blasenentleerungsstörungen und Stuhlinkontinenz. Auch neuropsychologische Einschränkungen werden bei der MS beobachtet. Besonders kognitive Störungen sowie Depression und Fatigue sind bei MS häufig und können sich gegenseitig beeinflussen (Greim und Zettl 2009). Charakteristisch für spinale Herde der MS ist das sogenannte „Lhermitte - Zeichen“, bei dem es zu einem kurzzeitigen „stromartigen“ oder „kribbeligen“ Gefühl im Bereich von Schultern, Rücken und Extremitäten beim forcierten Beugen des Kopfes zur Brust hin kommt. Auch das „Uthoff - Phänomen“, bei dem es durch eine Erhöhung der Körpertemperatur zu einer kurzzeitigen neurologischen Symptomverschlechterung

kommt, gilt als ein Charakteristikum demyelinisierender Erkrankungen (Compston und Coles 2008).

1.2.4. Verlaufsformen

Die MS zeigt eine Vielzahl von Verläufen, vor allem das zeitliche Auftreten von Symptomen bestimmt den Verlaufstyp. Weiterhin kann zwischen einer benignen (gutartigen) und einer malignen (bösartigen) Verlaufsform unterschieden werden, die sich vordergründig mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik und deren zeitlichen Fortschreiten befasst. Der benigne Verlauf, den etwa 10 - 15% aller Patienten zeigen (Mohr und Cox 2001), ist gekennzeichnet durch eine geringe Krankheitsaktivität mit nur geringgradigen Beeinträchtigungen und erhaltener neurologischer Funktionalität etwa 15 Jahre nach Krankheitsbeginn (Lublin und Reingold 1996, Weinshenker 1996). Die MS Erkrankung bei einem bösartigen Verlauf schreitet schnell fort und führt zu erheblichen neurologischen Funktionseinschränkungen in kürzester Zeit (Lublin und Reingold 1996).
Mit immer neuen Erkenntnissen wird versucht, Definitionen für die häufigsten Verlaufsformen der MS zu formulieren. Demnach unterscheidet man das „clinically isolated syndrome“ (CIS), das eine klinische Erscheinungsform oder Symptom beschreibt, das Ausdruck einer demyelinisierenden Erkrankung und dementsprechend auch der MS sein kann, jedoch die Kriterien der MS noch nicht erfüllt sind (Miller et al. 2005), was durch enge follow up Untersuchungen validiert werden sollte. Das CIS kann sich dann mit entsprechender Erfüllung der MS Kriterien zu einem schubförmig - remittierenden Verlauf (RRMS, engl.: relapsing - remitting MS) entwickeln, der durch das Auftreten von Schüben gekennzeichnet ist, die sich jedoch wieder vollkommen zurückbilden (Lublin et al. 2014). Miller et al. gehen davon aus, dass 30 - 70% mit einem CIS eine MS entwickeln (Miller et al. 2005). Lublin et al. unterscheiden neben dem schubförmigen auch den progressiven Verlauf (Lublin et al. 2014). Die primär progressive Verlaufsform (PPMS) geht einher mit einem stetigen und raschen Fortschreiten der Erkrankung und mit nur leichten gelegentlichen Verbesserungen und Fluktuationen (Lublin und Reingold 1996, Lublin et al. 2014). Die PPMS gehört zu den prognostisch ungünstigen Faktoren der MS Erkrankung (Andersson et al. 1999).

Der sekundär progrediente Krankheitsverlauf (SPMS) entwickelt sich meist aus der schubförmig - remittierenden Form (Lublin und Reingold 1996, MS - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 1999, Kantarci und Weinshenker 2005), sodass zu Beginn der Erkrankung Schübe mit kompletter Rückbildung der Schubsymptomatik zu beobachten sind. Kommt es im Verlauf zu Verschlechterungen ohne erkennbare Schübe und unvollständiger Remission der Symptome, so hat sich aus der schubförmigen Verlaufsform eine SPMS entwickelt (Lublin und Reingold 1996, Lublin et al. 2014). Vor der Revision zur Beschreibung der verschiedenen Verlaufsformen der MS unterschieden Lublin und Reingold noch die progressiv - schubförmige Verlaufsform (PRMS, engl.: progressive - relapsing MS), bei deren Definition der fortschreitende Charakter ab Erkrankungsbeginn und das gleichzeitig mögliche Auftreten von Schüben mit oder ohne kompletter Remission hervorgehoben werden sollte (Lublin und Reingold 1996, Andersson et al. 1999). In der Revision schlagen sie jedoch vor, diese Verlaufsform nicht mehr zu gebrauchen und sie als einen progressiven Verlauf mit einer Krankheitsaktivität zu betrachten (Lublin et al. 2014). Zu Beginn der MS weisen die meisten Patienten einen schubförmigen Verlaufstyp auf, von denen etwa 50 - 60% innerhalb von 10 Jahren einen chronisch - progredienten Verlauf entwickeln (Weinshenker 1995).

1.2.5. Diagnostik

Um eine MS diagnostizieren zu können, sind verschiedene Untersuchungen notwendig. Zunächst einmal ist eine ausführliche Anamnese zu führen, um erste Hinweise auf Symptomatik und Krankheitsverlauf zu erlangen. Danach sollte eine klinische Untersuchung folgen, die v.a. den neurologischen Status des Patienten erfasst. Die Entnahme von Liquor kann erste Anhaltspunkte für typische klinische Marker der MS geben. Ein MRT des Gehirns und Rückenmarks gibt Aufschluss über mögliche, sich demarkierende, entzündliche Herde. Außerdem sind elektrophysiologische Untersuchungen mit Hilfe von evozierten Potenzialen nötig, um die Leitfähigkeit der Nervenbahnen qualifizieren zu können.
Hauptpfeiler der Diagnosestellung ist der Nachweis von räumlichen und zeitlichen Streuungen, Disseminationen genannt, also entzündlich - entmarkender Herde im ZNS (McDonald et al. 2001, Kantarci und Weinshenker 2005).

Um die Diagnosestellung zu erleichtern, haben sich bei der MS Diagnosekriterien durchgesetzt. Die Poser - Kriterien von 1983 unterscheiden zwei Wege, um die MS zu diagnostizieren, einerseits über die Klinik und andererseits über das Labor unter Zuhilfenahme paraklinischer Untersuchungen (Poser et al. 1983). Diese können evozierte Potenziale (motorisch, sensibel, visuell, akustisch), Liquor, CT, MRT oder induzierte Hyperthermie beinhalten.
Für die Labor gestützte Diagnostik sind der Nachweis von oligoklonalen Banden und eine erhöhte Synthese des Immunglobulins G im Liquor von Bedeutung. Weiterhin wurden von Poser et al. (1983) klinische und von Laborparametern unterstützte Krankheitszustände definiert, die zwar nicht die Diagnose einer sicheren MS zulassen, jedoch vermutlich mit einer MS - Erkrankung assoziiert sind.
Neue Erkenntnisse und Fortschritte in der MS Forschung haben dazu geführt, dass McDonald und Kollegen im Jahre 2001 (McDonald et al. 2001) Diagnosekriterien vorgeschlagen haben, die mehr diagnostisches Gewicht auf die bildgebenden Befunde des MRT legen, die sehr sensitiv Läsionen im ZNS erkennt. 2010 wurden die McDonald Kriterien überarbeitet, vor allem in Bezug auf die Darstellung der Verteilung von Läsionen im Gehirn und deren zeitliche Entwicklung sowie auf die Diagnosefindung der primär progressiven MS. Hauptziel war die Vereinfachung der Diagnostik und somit die Möglichkeit einer frühzeitigen MS - Diagnosestellung (Polman et al. 2011).
Sind die Kriterien erfüllt, so wird die Diagnose MS gestellt. Werden die Kriterien nicht komplett erfüllt, so wird von einer „möglichen MS“ ausgegangen. Zu einem späteren Zeitpunkt wird kontrolliert, wie sich die Werte und Befunde verändert haben.

1.2.6. Therapeutische Ansätze

Die Therapie zielt auf die Verringerung der Schubfrequenz und zur Prophylaxe der Krankheitsprogression. Die Behandlung stützt sich auf zwei Säulen: einerseits die Therapie krankheitsbeeinflussender Mechanismen und Pathologien und andererseits die Therapie der daraus resultierenden Beschwerden (symptomatische Therapie).
Die derzeitige Behandlung der MS zur krankheitsbezogenen Beeinflussung der Erkrankung besteht aus Beta - Interferonen, Glatirameracetat und Immunsuppressiva.

Zur Basistherapie der MS stehen immunmodulierende (engl.: Disease Modifying Drug, DMD) Substanzen mit zum Teil immunsuppressiven Wirkungen zur Verfügung (Cross und Naismith 2014, Wingerchuk und Carter 2014). Zu den immunmodulierenden Substanzen der ersten Generation, die zur Behandlung der schubförmigen MS Verlaufsform zugelassen sind, gehören IFN β1b (s.c. Betaferon®, Extavia®), IFNβ1a (i.m. Avonex™, s.c. Rebif®) sowie Glatirameracetat (s.c. Copaxone®).
Mitoxantron (Novatrone®) als Immunsuppressivum ist zugelassen zur Therapie der RRMS und als einziges Medikament auch für die SPMS (Wingerchuk und Carter 2014). Aufgrund dessen Kardiotoxizität ist der Gebrauch auf 2 Jahre beschränkt (Wingerchuk und Carter 2014).
Weiterhin stehen als Therapieoptionen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Dazu gehört Natalizumab (Tysabri®), das für die RRMS als intravenöse Therapie zugelassen ist. Natalizumab ist sehr potent, kann aber unter Umständen ernsthafte Nebenwirkungen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie auslösen (Cross und Naismith 2014, Wingerchuk und Carter 2014). In letzter Zeit sind neue Medikamente entwickelt und zugelassen worden, darunter die oralen Therapien mit Fingolimod (Gilenya®), Teriflunomid (Aubagio®) und Dimethylfumarat (Tecfidera®), die zur Therapie der RRMS eingesetzt werden, zu denen es jedoch noch keine Langzeitprofile gibt (Cross und Naismith 2014, Wingerchuk und Carter 2014). Auch die i.v. MS - Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) wurde durch die Europäische Arzneimittel - Agentur (engl.: European Medicines Agency) zugelassen (Cross und Naismith 2014, Wingerchuk und Carter 2014). Die schwerwiegendste Nebenwirkung dessen wird als sich sekundär entwickelnde, autoimmune Störungen, wie Autoimmunthyreoiditis beschrieben (Cross und Naismith 2014). Andere, in Phase 3 Studien untersuchte Wirkstoffe zur Therapie der MS sind Laquinimod, Ocrelizumab und Daclizumab als weitere monoklonale Antikörper (Cross und Naismith 2014, Wingerchuk und Carter 2014).
In hohen Dosen werden Kortikosteroide immer noch als Mittel der ersten Wahl bei akuten Schüben eingesetzt, um deren Dauer zu reduzieren und die Symptomatik durch Hemmung von Entzündungs - und Autoimmunreaktionen zu verbessern. Dazu wird meist eine intravenöse Pulstherapie genutzt. Dennoch sind Kortikosteroide mit einer Vielzahl von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert. Man weiß, dass Glucocorticoide starke stimmungsmodulatorische Effekte besitzen (Lilian Goldman

Consensus Group 2005, Pucak et al. 2007) und sogar Psychosen auslösen können. Vor allem eine langfristige Gabe, unregelmäßige Einnahme oder die Gabe der Initialdosis können zu wirkungsvollen Veränderungen der Stimmung und zu depressiven Symptomen führen (Pucak et al. 2007).
Die symptomatische Therapie zielt auf die Linderung von Funktionseinschränkungen wie spastische Störungen, Trigeminusneuralgien oder Blasenentleerungsstörungen sowie deren Fortentwicklung ab, um den Patienten einen möglichst normalen Alltag zu gewährleisten und deren Lebensqualität zu erhalten. Dazu stehen verschiedene medikamentöse Möglichkeiten sowie die Kombination mit krankengymnastischen, ergotherapeutischen, symptomatischen und sämtliche physikalische Behandlungsverfahren zur Verfügung.
Weiterhin können ärztliche oder psychologische Beratungen und Interventionen sowie die Teilnahme an Selbsthilfegruppen zum Erhalt von Selbstständigkeit, zur Entwicklung persönlicher Bewältigungsstrategien und zur Prävention psychischer Störungen in Anspruch genommen werden.

1.3. Depression bei Multiple Sklerose

1.3.1. Epidemiologie

Das Lebenszeitrisiko für eine Störung aus dem Spektrum der depressiven Störungen für MS Erkrankte ist hoch (Joffe et al. 1987). Sadovnick et. al fanden eine Lebenszeitprävalenz von Depressionen bei MS - Patienten von 50,3% heraus und resümierten, dass dies ein vierfach höheres Risiko als für Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen sowie ein sechsfach höheres Risiko als für die Allgemeinbevölkerung darstellt (Sadovnick et al. 1996). Die Ein – Jahres - Prävalenz für Major Depression bei Personen zwischen 18 - 45 Jahren mit MS wurde von Patten et al. mit 25,7% gegenüber einer von 8,9% für Menschen ohne MS angegeben (Patten et al. 2003).
Die hohe Prävalenz der Depression kann viele verschiedene Ursachen haben. Man geht einerseits davon aus, dass Depressionen reaktiv auf eine belastende körperliche Erkrankung auftreten. Jedoch kann dieser Umstand allein nicht die höheren Raten von Depressionen bei MS gegenüber anderen progressiven

Erkrankungen erklären. Mohr und Cox spekulieren deshalb, dass die Entwicklung einer Depression auch mit MS - spezifischen Krankheitsprozessen assoziiert ist. Als Beispiel nennen sie, dass eine Depression aus einer Dysregulation des Immunsystems, wie sie bei der MS auftreten kann, assoziiert ist (Mohr und Cox 2001). Auf diese Überlegung kamen sie, da es Belege dafür gibt, dass das Auftreten einer Depression stark mit einer Krankheitsverschlechterung, einer klinisch und mittels MRT messbaren proinflammatorischen Aktivität, assoziiert ist (Mohr und Cox 2001). Außerdem gibt es Studien (siehe auch Punkt 1.3.4. Hirnläsionen), die davon ausgehen, dass das Auftreten von Depressionen auf bestimmte Lokalisationen von Hirnläsionen zurückzuführen sei (Rabins et al. 1986, Honer et al. 1987). Depressionen könnten demnach durch autoimmune Krankheitsprozesse der MS oder andererseits auch durch diese Prozesse hervorgerufene Hirnläsionen entstehen, die wiederrum neurologische Einschränkungen verursachen. Dies würde implizieren, dass die Depression auch eine Komplikation bzw. ein Symptom der MS ist (Mohr und Cox 2001).

Ein anderer Ansatz, um das erhöhte Auftreten von Depressionen erklären zu können, sind Nebenwirkungen der Therapien (Mohr und Cox 2001). In ersten Studien zu Interferon β1b zur Behandlung von MS wurde ein erhöhtes Depressionsrisiko gefunden (Mohr et al. 1997). Auch Steroide zur Behandlung von Exazerbationen der MS können zu psychischen Veränderungen und Stimmungsschwankungen führen.

Ein anderer Erklärungsansatz beschäftigt sich mit der Frage, ob sich die Symptome der Depression mit anderen MS - Symptomen insoweit decken wie z.B. Fatique, dass sie miteinander verwechselt werden und somit Depressionen bei MS - Erkrankten überdiagnostiziert werden. Diese sich überschneidenden Symptome umfassen vor allem Schlaf -, Konzentrations - und Gedächtnisstörungen, Fatigue, psychomotorische Agitation und Verlangsamung (Mohr und Cox 2001).

1.3.2. Klinische Auswirkungen der Depression auf die Multiple Sklerose

Die MS Erkrankung an sich stellt die Patienten vor große Herausforderungen, die je nach individueller Wesensart und Bewältigungsstrategien gemeistert werden können. Entwickelt sich zusätzlich eine depressive Störung, entsteht die Gefahr des Zusammenbruchs der Anpassungsmechanismen.

Laut Mohr und Cox wirkt sich die Depression einerseits indirekt durch Modulation des Verhaltens aus, was sich wiederum auf das Fortschreiten der Beeinträchtigung auswirken kann. Andererseits direkt über Effekte auf das Immunsystem (Mohr und Cox 2001). In Studien wurden MS Patienten untersucht, die eine Interferon ß - Medikation begannen und über 6 Monate weiterführen sollten. Patienten, die durch diese Behandlung über erstmalige oder vermehrte depressive Symptome berichteten, waren weniger gewillt die begonnene Therapie weiter zu führen, was sich negativ auf die MS Erkrankung auswirken kann. Wurde die Depression innerhalb des Studienzeitraums aber behandelt, entwickelte sich eine bessere Compliance bezüglich der Einnahme der für die MS - Behandlung nötigen Medikamente (Mohr et al. 1997, Mohr et al. 1996).

Oft isolieren sich Depressive, was zum Abbruch von sozialen Kontakten und zum Verfall familiärer Bindungen führen kann (McIvor et al. 1984). Alle diese Faktoren und auch die Depression an sich schmälern die Lebensqualität. Viele MS Patienten berichten von erheblichen Veränderungen in ihren sozialen Netzwerken und persönlichen Kontakten aufgrund ihrer Erkrankung (McIvor et al. 1984). Dabei ist der soziale Rückhalt laut Kirchner und Lara der wichtigste Faktor, der die Bewertung der Krankheit und somit auch das Auftreten bzw. die Schwere von depressiven Symptomen beeinflusst (Kirchner und Lara 2011).

Einige Untersuchungen stellten fest, dass es einen Zusammenhang zwischen belastenden Ereignissen und dem Schubrisiko bei MS Patienten gibt (Ackerman et al. 2002, Franklin et al. 1988). Dabei sei aber nicht die Anzahl oder Menge der signifikanten Erlebnisse von Bedeutung, sondern wie schwer und bedeutungsvoll diese Ereignisse für die Betroffenen sind (Franklin et al. 1988). Das Vorhandensein und die Schwere einer Depression stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für den ausgeführten Suizid bei MS Erkrankten dar (Feinstein 2002). Die Lebenszeitprävalenz eines suizidalen Entschlusses, wird bei MS Patienten mit etwa 30% angegeben (Feinstein 2002).

Sadovnick et al. führten eine longitudinale Studie zwischen 1972 bis 1988 in Kanada durch und zeigten, dass der Anteil von Suiziden, meist als eine akute Reaktion einer schweren Depression bei MS Patienten 7.5 mal höher ist als bei der altersgleichen Allgemeinbevölkerung (Sadovnick et al. 1991).

1.3.3. Neurobiologie

Laut einiger Autoren besteht zwischen der MS und affektiven Störungen eine hohe Assoziation (Joffe et al. 1987). Es wird angenommen, dass neurobiologische Risikofaktoren, die speziell mit der MS assoziiert sind zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von depressiven Störungen beitragen (Pucak et al. 2007).
Die MS ist eine chronisch inflammatorische, demyelinisierende Erkrankung. Überwiegend T - Zellen vermitteln die Fehlfunktion des Immunsystems (Gold et al. 2006, Wallin et al. 2006,). Bei Patienten mit einer MS sind höhere Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. der Tumornekrose Faktor (TNF α), die Interleukine (IL) 6 und 1β und das Interferon γ (IFN γ) nachweisbar (Mikova et al. 2001, Pucak et al. 2007, Kos et al. 2008). Auch bei Depressiven sind erhöhte Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine nachweisbar (Mikova et al. 2001). In einer Untersuchung von 14 Patienten über 16 Wochen wurden Patienten mit einem schubförmigen Verlauf der MS und einer bestehenden Major depressiven Störung mit antidepressiver Therapie behandelt, wodurch die IFN γ Produktion vermindert werden konnte. Eine Überlegung ist, dass die Behandlung der Depression nicht nur die Stimmung stabilisiert, sondern auch eine neue Strategie zur Behandlung der MS durch die Modulation der proinflammatorischen Zytokine liefern könnte (Mohr et al. 2001b).
Pucak et al. führen in zwei ihrer Arbeiten eine Reihe von Gründen an, die die Rolle der Zytokine in Bezug auf die Entstehung von Depressionen unterstützen: a) zirkulierende Zytokine sind bei depressiven Patienten erhöht; b) langfristige Behandlung mit Antidepressiva reduzieren erhöhte Kortisol - und Zytokinspiegel; c) Stress, der eine Rolle bei der Entwicklung von Depressionen spielt, erhöht die Zytokinproduktion; d) Zytokine interagieren mit Hirnregionen, die eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Depressionen spielen (Hippocampus (Madsen et al. 2000, Nordanskog et al. 2010), monoaminerges System); e) die Gabe

von Zytokinen kann depressive Symptome verursachen; (Pucak et al. 2007). Aufgrund der erhöhten Zytokinspiegel bei Depressionen und MS mutmaßen die Autoren eine Korrelation der beiden Erkrankungen.
Es bleibt weiter zu erforschen, ob diese Veränderungen primäre oder sekundäre pathologische Effekte der Entstehung einer Depression darstellen. Zumindest geht man stark davon aus, dass Depression bei MS von einigen Prozessen beeinflusst wird, die auch in der Pathologie der MS eine Rolle spielen (Pucak et al. 2007). So könnte man das erhöhte Auftreten von Depressionen in MS erklären, was neue Behandlungsansätze entstehen ließe, die sowohl Patienten der MS als auch der Depressionen dienlich wären. Die Ätiologie depressiver Störungen ist multifaktoriell, mit psychologischen, sozialen und neurobiologischen, möglicherweise auch mit immunologischen sowie genetischen Einflüssen.

1.3.4. Hirnläsionen

Da die MS eine demyelinisierende Erkrankung mit Beeinträchtigung der Nervenleitung ist, können Stimmungsveränderungen eine direkte neurologische Konsequenz der MS sein (Wallin et al. 2006).
Um Depressionen besser verstehen und die Therapie gezielter anwenden zu können, untersuchte man, ob Depressionen bei MS mit speziellen Läsionen des Zentralen Nervensystems assoziiert sind.
Eine Studie, die die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzte, verglich 8 MS Patienten mit psychischen Störungen mit 8 MS Kontrollpatienten. Bei den psychisch beeinträchtigten MS Patienten konnten vermehrt Läsionen im Temporallappen aufgedeckt werden, sodass dieser eine Rolle in der Entwicklung von psychischen Störungen spielen könnte. Als Ergebnis wurde formuliert, dass die psychischen Störungen nicht vom totalen Ausmaß der Hirnläsionen abhängig sind, sondern eher von deren Lokalisation (Honer et al. 1987). Untersucht wurde aber nur eine kleine Anzahl von 8 MS Patienten mit gemischten psychiatrischen Diagnosen. Wie spezifisch diese Schlussfolgerungen auf die Depression sind, bleibt abzuwarten.
Auch Feinstein et al. nutzen das MRT, um 21 MS Patienten mit der Diagnose einer Major Depression mit 19 nicht depressiven MS Patienten zu vergleichen. Eine Voraussetzung war, dass die 21 MS Patienten die amerikanischen DSM - IV Kriterien

(Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) für Major Depression erfüllten. Herausgefunden wurde, dass die depressiven MS Patienten mehr hyperintense Läsionen im linken inferioren und medialen Frontallappen sowie eine größere Atrophie der anterioren Temporalregionen links aufwiesen als deren Kontrollgruppe. Beide Regionen zusammen sind laut Autoren zu 42% diejenigen Hirnregionen, die in der Entwicklung einer Depression involviert sind (Feinstein et al. 2004).
Pujak und Kollegen verweisen auf das Problem von Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) und der normal erscheinenden grauen Substanz (NAGM) bei MS, die nicht mit dem MRT aufgedeckt werden können. Eine Möglichkeit diesem Problem entgegen zu wirken, ist die Magnet - Resonanz - Spektroskopie (Pucak et al. 2007), mit der man biochemische Prozesse beobachten kann.
Die existierenden bildgebenden Studien suggerieren, dass die Entwicklung einer Depression von der Lokalisation von Hirnläsionen und der Atrophie bestimmter Regionen abhängt, die zur Unterbrechung einzelner Übertragungswege im Gehirn führen können (Feinstein et al. 2004). Dabei scheinen sowohl der frontale als auch der temporale Lappen eine besondere Rolle zu spielen (Feinstein et al. 2004, Pujol et al. 1997).

1.3.5. Therapeutische Ansätze

Faktoren, die die Depression verstärken, wie z.B. Umgebungs - oder Persönlichkeitsfaktoren sollten bei der Behandlung der Depression identifiziert und in das Therapieregime mit Hilfe von Gesprächen, psychologischen oder verhaltenstherapeutischen Maßnahmen eingebunden werden. Daraufhin kann die Überlegung der Ergänzung mittels medikamentöser Intervention erfolgen wie z.B. mit Hilfe stimmungsaufhellender und antriebssteigernder Antidepressiva. Zusätzlich können Gruppentherapie sowie individuelle Psychotherapie mit Bewältigungs - und Fertigkeitstraining eingesetzt werden (Mohr et al. 2001a, Mohr und Cox 2001). Keller et al. berichteten von einem Vorteil der Kombination von psychotherapeutischer Behandlung und antidepressiver Medikation gegenüber der jeweiligen Monotherapie bei depressiven Störungen (Keller et al. 2000).

Mögliche Medikamentenklassen zur Behandlung der Depression sind selektive (Reboxetin) und nichtselektive Noradrenalin Wiederaufnahme - Hemmer (Mirtazapin), selektive Serotonin Wiederaufnahme - Hemmer (Sertralin, Fluoxetin), Noradrenalin - Dopamin Wiederaufnahme - Hemmer (Bupropion), Serotonin - Noradrenalin Wiederaufnahme - Hemmer (Venlafaxin), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Nortryptilin), Monoaminoxidase - Hemmer (Moclobemid), Lithium sowie Johanniskraut.

Mohr et al. verglichen die Effektivität von individueller kognitiver Verhaltenstherapie, gruppenbasierter Psychotherapie und der Gabe des SSRI Sertralin über jeweils 16 Wochen in der Behandlung von Depression bei MS Patienten. Alle drei Behandlungsmodalitäten, gemessen mit Hilfe des BDI - 18, konnten signifikante Verbesserungen der depressiven Symptomatik hervor bringen, wobei die individuelle Verhaltenstherapie und die Gabe von Sertralin noch effektiver waren als die Gruppentherapie. Auch 6 Monate nach der jeweiligen Behandlung konnten diese Ergebnisse aufrechterhalten werden (Mohr et al. 2001a).

Als eine chronisch inflammatorische, demyelinisierende Erkrankung vermitteln überwiegend T - Zellen die Fehlfunktion des Immunsystems bei MS (Gold et al. 2006, Wallin et al. 2006, Mikova et al. 2001). Wie schon in Punkt „1.3.3. Neurobiologie“ (Seiten 23 - 24) beschrieben, konnten bei Patienten mit einer MS höhere Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. der Tumornekrose Faktor (TNF α), die Interleukine (IL) 6 und 1β und das Interferon γ (IFN γ) nachgewiesen werden (Mikova et al. 2001, Pucak et al. 2007, Kos et al. 2008). Auch bei Depressiven konnte eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine nachgewiesen werden (Mikova et al. 2001). Nach Therapiebeginn mit Antidepressiva und nachfolgender Verbesserung von depressiven Symptomen bei MS Patienten konnten Verminderungen in der Produktionskapazität von IFN γ aufgedeckt werden (Mohr et al. 2001b).

IFN γ wird von aktivierten TH1 - Zellen gebildet und ist eines der wichtigsten Zytokine der proinflammatorischen Prozesse. Aus diesen Ergebnissen wurde argumentiert, dass die Behandlung der Depression möglicherweise nicht nur die Stimmung stabilisiert, sondern auch eine neue Strategie zur Behandlung der MS liefert (Mohr et al. 2001b).

Für die Behandlung vor allem therapieresistenter Depressionen hat sich die EKT als eine der effektivsten somatischen und sichersten Behandlungsformen etabliert

(Grunhaus et al. 2000, Folkerts 2011). Ältere Patienten mit körperlichen Begleiterkrankungen profitieren gleichwohl von der EKT wie Jüngere (Grunhaus et al. 2000, Folkerts 2011). Nichtsdestotrotz erfordert die EKT Anästhesie, Muskelrelaxation und die Induktion eines Krampfanfalles. Ein Risiko dabei birgt die Narkose (Grunhaus et al. 2000). Weniger invasive, aber gleich gute Behandlungsarten zu finden, ist Gegenstand verschiedener Forschungen, woraus sich auch die intensive Erforschung der magnetischen, transkraniellen Stimulation als weniger invasiv und als sichere Technik ergab. Bei der TMS können die magnetischen Felder sehr leicht Haut, Knochen und andere Gewebe durchdringen (Salvador et al. 2007, Hasey 2001, Barker et al. 1985, Roth et al. 2002, Fitzgerald und Daskalakis 2011), sodass weniger Intensität nötig ist, um Hirnregionen zu stimulieren. Außerdem können fokal bestimmte Bereiche angeregt werden (Salvador et al. 2007, Hasey 2001, George et al. 2000). Diese beiden Charakteristika der TMS führen dazu, dass weniger unerwünschte Effekte auftreten.
Ein Problem der Behandlung der Depression ist, dass es Patienten gibt, die auf eine antidepressive Therapie nicht ansprechen. Die Kombination der Behandlungsmodalitäten oder die Intensivierung der einzelnen Behandlungen durch z.B. Erhöhung der Frequenzen der Interventionen könnten Möglichkeiten darstellen, um diesem Ziel gerecht zu werden.

1.4. TMS/ rTMS bei Multiple Sklerose

TMS wurde 1985 von Anthony Barker und seinen Kollegen als ein Verfahren eingeführt, um kortikale Areale des Gehirns entweder zu erregen oder zu hemmen, je nachdem ob die repetitive Stimulation mit hohen oder niedrigen Frequenzen appliziert wird (Hasey 2001, Rodriguez - Martin et al. 2001). Sie entwickelten ein neurodiagnostisches Gerät, das in einer nicht invasiven Technik den cerebralen Kortex stimulierte (Hasey 2001). Erste Untersuchungen aktivierten Neurone des motorischen Kortex, um ein evoziertes Potenzial im Muskelgewebe zu erreichen (Hasey 2001). Seitdem wird TMS für die Untersuchung des motorischen Systems und der Funktion verschiedener cerebraler Regionen genutzt (Rodriguez - Martin et al. 2001). Transkranielle Magnetstimulation (TMS) bei MS wird zu diagnostischen Zwecken eingesetzt und spielt deshalb eine gewisse Rolle in der Beurteilung von

Funktionseinschränkungen. TMS ist sensitiv, um kortikospinale Leitungsstörungen bei MS aufdecken und den Verlauf der Erkrankung einschätzen zu können. Es können z.B. verlängerte central motor conduction times (CMCT), also neuronale Überleitungszeiten oder kleinere Amplituden von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) von MS Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe der TMS detektiert werden. So konnte gezeigt werden, dass CMCT - Abweichungen signifikant mit motorischen Störungen korrelieren, die die Pyramidenbahn sowie das Kleinhirn betreffen können (Sahota et al. 2005). Die rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) nutzt dabei eine magnetische Stimulation, bei der wiederholend und schnell aufeinanderfolgende Stimulationsimpulse ausgesendet werden. Somit wird eine Stimulationsfrequenz schneller als einmal pro Sekunde, also über 1 Hertz (Hz) ermöglicht (George et al. 2000).

Die TMS kann aber auch in der Therapie Anwendung finden. In einer Studie zur Therapie spastischer Symptome, wurde diese Methode bei 19 Patienten mit schubförmig - remittierender MS und Spastik der unteren Extremität angewendet. Platziert wurde die Spule über dem primären Kortex. Eine signifikante Verbesserung der Spastik wurde festgestellt, wenn rTMS über zwei Wochen je zweimalig angewendet wurde. Die Verbesserung war mindestens bis zu 7 Tage nach Ende der Stimulationen beständig, wenn die Patienten eine 5Hz Behandlung (Hochfrequenz) über den Zeitraum erhielten. Die Autoren schlossen demnach auf ein Potenzial der rTMS, um Spastik bei MS verbessern zu können (Centonze et al. 2007). Eine andere, Placebo - kontrolliere Studie mit 38 MS Patienten zeigte, dass eine zweimalige rTMS Behandlung pro Tag über 7 Tage die Spastik reduzieren kann (Nielsen et al. 1996). Koch et al. untersuchten die Effekte einer Hochfrequenz - rTMS (5Hz) über dem motorischen Kortex bei 8 MS Patienten mit cerebellären Symptomen. Gemessen wurde die Zeit, um den 9 Hole - Peg Test komplett auszuführen. Die Zeit um diesen Test zu beenden, war nach der Stimulation signifikant kürzer als vor der Stimulation. Diese Ergebnisse konnten zwar nur kurzzeitig beobachtet werden, dennoch wurde resümiert, dass rTMS ein therapeutischer Ansatz sein kann, um Beeinträchtigungen bei MS, die vom Kleinhirn ausgehen, zu lindern (Koch et al. 2008).

1.5. rTMS bei Depressionen

Viele Depressive sprechen nicht auf die Therapie mit konventioneller Pharmakotherapie an, sodass in vielen Fällen die Symptomatik der Depressionen über Jahre hinweg wiederkehrt und in einigen Fällen sogar chronisch verläuft (Rodriguez - Martin et al. 2001).
Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), vor allem der linken Hemisphäre, ist seit Beginn der Studien zur Therapie von Depressionen mit rTMS das Hauptziel und die Standardanwendung der Stimulationen (Fitzgerald und Daskalakis 2011). Diese Region geriet aufgrund von zwei Gründen in den Fokus der Stimulationsareale zur Behandlung von Depressionen. Einerseits durch die Annahme, dass präfrontale, cinguläre, parietale und temporale kortikale Gehirnregionen sowie Teile des Striatum, Thalamus und Hypothalamus die Stimmung regulieren. Störungen in diesen Regionen können zu Stimmungsveränderungen führen (Wassermann und Lisanby 2001). Aus bildgebenden Studien hat man herausgefunden, dass der präfrontale Kortex und einzelne Funktionseinheiten des limbischen Systems bei depressiv Erkrankten Regulationsstörungen in der Bewältigung vieler Aufgaben zeigen (George et al. 2000). Beim linken präfrontalen Kortex wurde eine Hypoaktivität beobachtet (Schutter 2009). Das limbische System als eine Funktionseinheit aus mehreren Strukturen des Gehirns, wie z.B. Amygdala, Teile des Thalamus oder Hippocampus, ist maßgebend an der Steuerung und Verarbeitung von Emotionen und des Triebverhaltens beteiligt. Andererseits ist der DLPFC sehr gut zugänglich für die Stimulation mittels rTMS und gut vernetzt mit anderen wichtigen Strukturen im stimmungsregulierenden System, sodass die Stimmung durch rTMS - Behandlungen dieser Region beeinflusst werden kann (Wassermann und Lisanby 2001). Durch erste Studien, die bei der Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) signifikante antidepressive Effekte herausarbeiteten (Pascual - Leone 1996b, George et al. 1997), geriet dieser Stimulationsfokus immer mehr in den Vordergrund. Szuba et al. führten eine Studie zu links präfrontal applizierter rTMS über zwei Wochen bei bipolarer Depression durch. Sie konnten eine signifikante Verbesserung der Stimmung bei den aktiv stimulierten Probanden gegenüber den Scheinstimulierten herausarbeiten (Szuba et al. 2001). Auch Dolberg et al. stimulierten 10 Patienten mit bipolarer Depression über 20 Tage mit rTMS. 10 weitere Patienten bekamen eine Scheinstimulation. Es konnten signifikante

Verbesserungen in den Bewertungsscores für Depression nach 10 aktiven Stimulationen (zwei Wochen) gegenüber der Scheinstimulation nachgewiesen werden. Jedoch konnten diese Ergebnisse nach 2 Wochen nicht repliziert werden (Dolberg et al. 2002). Es wurde gezeigt, dass, je länger der Behandlungszeitraum der rTMS Anwendungen bei Depressionen ist, desto effektiver sind diese (Fitzgerald und Daskalakis 2011, Harel et al. 2011). Mindestens drei Wochen Behandlung seien nötig für eine optimale Reaktion auf die Stimulation (Burt et al. 2002, Grunhaus et al. 2000). Es konnte jedoch noch kein Beweis dafür gefunden werden, dass der DLPFC die beste Lokalisation zur Behandlung der Depression ist (Wassermann und Lisanby 2001, Couturier 2005). Fitzgerald und Daskalakis unterzogen verschiedenste Studien über die Effekte der rTMS in der Behandlung von Depressionen einem kritischen Vergleich, wobei sie unter anderem herausarbeiten konnten, dass auch Niedrigfrequenz - rTMS Anwendungen über der rechten Hemisphäre, vor allem über dem rechten DLPFC etwa gleich gute Effekte erzielen wie die linkslaterale Stimulation. Es wurde betont, dass die Anwendung von niedrigen Frequenzen von den Patienten besser toleriert wird als die Stimulation der Hochfrequenz - Behandlungen (Fitzgerald und Daskalakis 2011). Auch Burt und Kollegen führten eine Metaanalyse über verschiedene Studien durch, die rTMS und deren Anwendung auch in der Behandlung von Depressionen untersuchten. Sie fanden heraus, dass mehrheitlich die Hochfrequenz - rTMS des linken DLPFC, aber auch die Niedrigfrequenz - rTMS des rechten DLPFC therapeutischen Nutzen in der Behandlung der Major Depression besitzen (Burt et al. 2002).

Eine mögliche Konsequenz dieser Aussagen könnte sein, dass die Niedrigfrequenz - Stimulationen bei Patienten angewendet werden können, die einerseits die Hochfrequenz - oder die links - laterale Stimulationsanwendung nicht tolerieren oder die nur ungenügend auf die Stimulationen des linken DLPFC ansprechen (Fitzgerald und Daskalakis 2011).

Letztendlich konnten noch keine sicheren Erkenntnisse gefunden werden, die replizierbare Ergebnisse bei der Behandlung der Depression mit rTMS liefern. Die Auswirkungen dieser Behandlungsmethode waren oft gering und sehr variabel. Unterschiedliche Stimulationsparameter, die Einnahme von Begleitmedikation sowie eine unterschiedliche Zusammensetzung der Studienteilnehmer können einige Beeinflussungsfaktoren für das Zustandekommen der Variabilität der Ergebnisse sein. Weiterhin fehlen präzise und solide Ansätze der Spulenplatzierung. Es ist

wichtig Strategien zu finden, die diese Effekte langlebiger machen. Um die Möglichkeit eines klinischen Gebrauchs der rTMS weiter voranzutreiben, sind größere Studien, feste Stimulationsschemen und die Erfassung bestimmter Kriterien für eine geeignete Studienpopulation von Nöten.

1.6. Fragestellung

Bei der Studie „Repetitive, tiefe transkranielle Magnetstimulation bei Patienten mit Multiple Sklerose und Depression. Eine kombinierte Phase I/ IIa Studie." handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind - Studie. Sie stellt eine Fortführung und Vertiefung einer Methode dar, um Depression mittels rTMS zu therapieren. Die Fragestellung der Studie ist die Untersuchung der Verträglichkeit repetitiver Stimulationen bei Patienten mit Multiple Sklerose mit den gewählten Parametern für die Spule und die Stimulationen sowie die Frage der Sicherheit der Anwendung der rTMS im Sinne von „nicht schubauslösend". Darüber hinaus sollten erste Daten zur möglichen Wirksamkeit der rTMS erhoben werden: wirkt sich die rTMS durch wiederholte Sitzungen repetitiver Stimulation über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen positiv auf das Symptom Depression aus? Ziel ist es, die drei Gruppen der Stimulationsarme - Präfrontal, Motorcortex, Sham - miteinander zu vergleichen. Betrachtet wurde, ob und wenn ja, inwieweit sich die Symptomatik der Depression verändert hat.

Untersucht werden die folgenden Hypothesen in dieser Studie:

- Die wiederholte, tiefe transkranielle Magnetstimulation des links dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie des motorischen Kortex ist gut verträglich und nicht schubauslösend.
- Wiederholte Sitzungen der rTMS über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen führen zu einer Verbesserung depressiver Symptome.
- Die effektivste Verbesserung wird durch die Stimulation des links dorsolateralen präfrontalen Kortex erwartet.
- Durch die Stimulation des motorischen Kortex sollte eine Abnahme der Spastik und eine verbesserte Beweglichkeit erreicht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Rekrutierung und Auswahl der Probanden

Um mögliche Probanden für die rTMS - Studie zu finden, wurden im ersten Durchlauf alle Patienten der MS - Datenbank angeschrieben, für die galt, dass sie zwischen 18 und 60 Jahre alt sind, bei denen eine MS nach den McDonald Kriterien aus 2010 (Polman et al. 2011) vorliegt und bei denen die MS vor maximal 5 Jahren diagnostiziert wurde. Dafür wurde eine Liste aus der HAGIL - Studie (Hamburg Virgil Study) genutzt, bei der eine Vorselektion der Patienten innerhalb der MS - Datenbank erfolgt war und zur Auswahl der Studienteilnehmer beitrug (Möller et al. 2011).

Diese Herangehensweise erbrachte nicht die benötigte Probandenzahl, sodass auch diejenigen Patienten kontaktiert wurden, bei denen die MS vor 10 - 15 Jahren diagnostiziert worden war.

Weiterhin wurden Patienten der MS - Sprechstunde direkt angesprochen und über die Studie aufgeklärt oder mittels Flyer informiert. Ebenso wurden Flyer auf dem Welt MS Tag vom 26.05.2010, initiiert vom Hamburger Landesverband der „Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft“, ausgelegt.

Alle Studienteilnehmer hatten vor Studienbeginn keinen Kontakt mit sowie keinerlei Kenntnisse von rTMS und dem Prozedere, sodass keinerlei Kenntnisse darüber vorlagen.

Die Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden, sind nicht Bestandteil der Schlussanalyse.

Eine detaillierte Beschreibung des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 6 Demographische Daten, Krankheitshistorie und Medikamente im Anhang (Seiten 101 und 102).

2.1.2. Einschlusskriterien

Die Einbindung der Interessenten in die Studie unterlag Ein - und Ausschlusskriterien. In einem ersten persönlichen Termin zur Voruntersuchung - Visit 1 - wurden die Patienten nach diesen Kriterien gescreent.
Bei diesem Termin wurde ein persönliches Gespräch über die Inhalte der Studie geführt und Fragen seitens des Studieninteressierten geklärt. Es wurde die Einverständniserklärung besprochen und unterschrieben. Dann folgte ein Abgleich der allgemeinen Fakten über die Demografischen Daten der MS (Dauer, Verlaufsform, Therapie, Schubanamnese) des jeweiligen Patienten und dessen Aussagen mit denen aus der Patientenakte. Dabei wurden einige Kriterien zum Ein - oder Ausschluss abgefragt. Die Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 18 - 60 Jahre
- klinisch gesicherte MS nach den McDonald Kriterien aus 2010 (Polman et al. 2011)
- Schubfreiheit mindestens 30 Tage vor Studienbeginn
- stabile immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie
  oder
- Therapiefreiheit für mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss
- hocheffektive Schwangerschaftsverhütung seitens der weiblichen Probanden und
- im Falle einer Therapie mit Antidepressiva sollte die Behandlung 3 Monate vor Einschluss stabil sein
- Score des BDI (Beck Depression Inventar) ≥12
- EDSS Score zwischen 0 und 6.

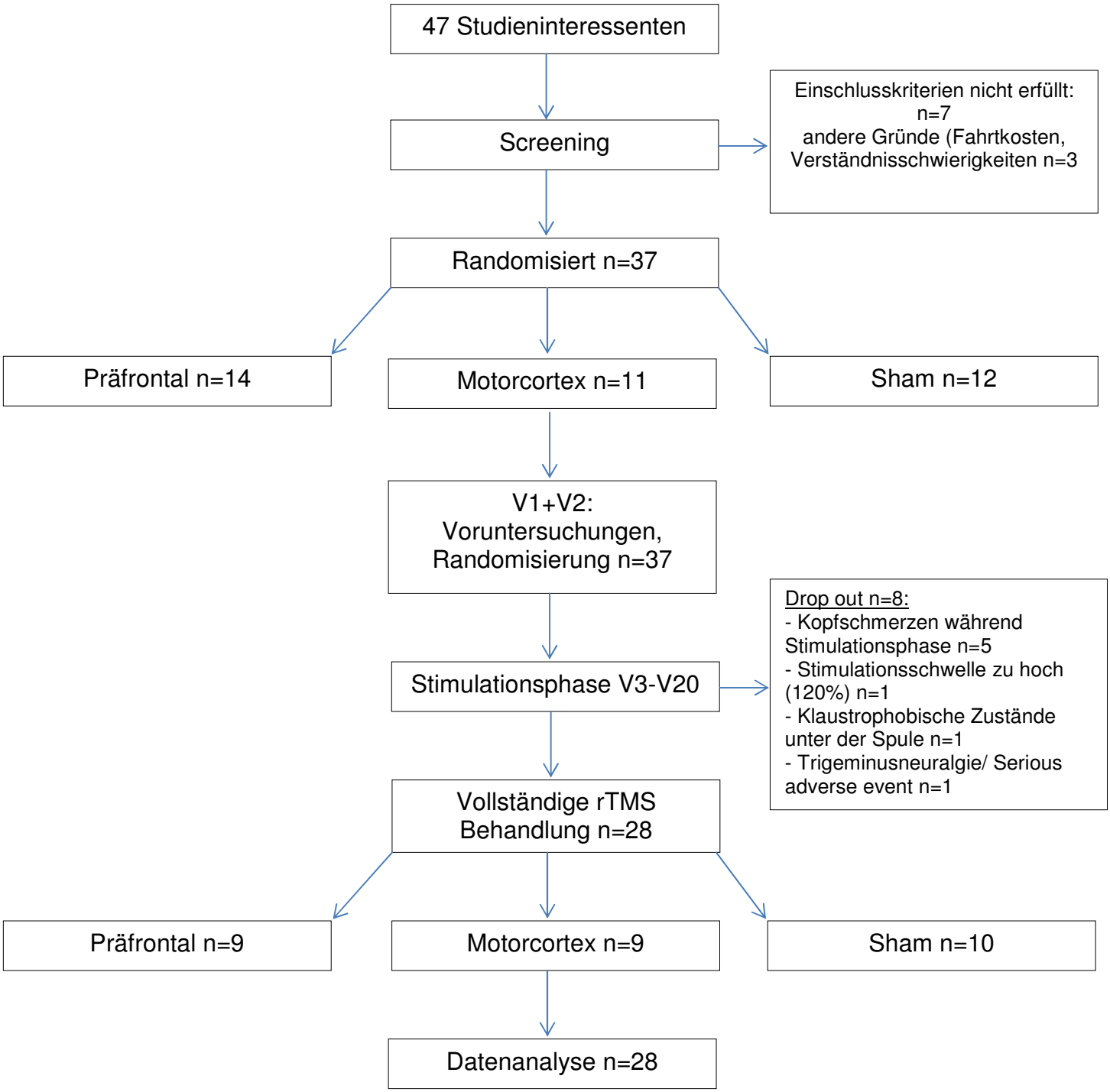
Innerhalb des Visit 1 wurden die Fragebögen verteilt, die den klinischen Score darstellen, nämlich Beck Depression Inventar (BDI), Hamilton Depressionsskala (HAMDS), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), Visuelle Analogskala (VAS) Headache. Der HAMDS - Fragebogen wurde von den Verantwortlichen abgefragt und nützt als ein weiterer klinischer Score. Weiterhin wurde eine neurologische Untersuchung zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderung durchgeführt in Form des Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke 1955).

Die Fragebögen zur Erfassung des klinischen Scores werden unter 2.4. „Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses“ vorgestellt.
Eine Blutentnahme erfolgte zur Untersuchung einiger gängiger Parameter zum Ausschluss von Erkrankungen, die vorher abgeklärt werden sollten, wie z.B. Anämie oder akute Entzündungen.

2.1.3. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien waren definiert:

- Epilepsie oder Epilepsie in der Familie
- Hirntumor
- metallische Partikel in Augen oder Kopf außerhalb des Mundes
- Herzschrittmacher, implantierte Neurostimulatoren, Medikationspumpen oder Cochlearimplantate
- derzeitige oder zurückliegender Drogen - oder Alkoholabusus
- Schwangerschaft
- i.v. Kortikosteroid - Behandlung weniger als 30 Tage vor Studieneinschluss
- Komedikation mit Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva während der Studie
- Patienten mit erhöhtem intracraniellen Druck
- signifikante Herzerkrankung
- bipolare Störung
- Vergangenheit mit Schlaganfall



Graphik 1: Studienverlauf für rekrutierte Probanden

2.2. Studiendesign

2.2.1. Dreiarmige doppelblinde randomisierte Studie

Das Studiendesign wurde als eine zweizentrige, randomisierte, dreiarmige und shamkontrollierte Phase I/ IIa Pilotstudie angelegt.
Die drei Arme wurden definiert durch die Anwendung der drei verschiedenen Stimulationsmodi, nämlich ob die Stimulation des links dorsolateralen präfrontalen oder des motorischen Kortex erfolgt oder ob eine Scheinstimulation durchgeführt wird. Es standen zwei verschiedene Helme mit den darin eingebauten Spulen zur Stimulation zur Verfügung. Mit einem Helm konnte die Stimulation des links dorsolateralen präfrontalen Kortex, aber auch die Sham Stimulation vorgenommen werden, je nachdem welchen Modus die dem jeweiligen Patienten zugeteilten Karte codierte. Es war weder für den Untersucher noch für den Patienten möglich zu unterscheiden, welche der beiden Stimulationsarten einem Studienteilnehmer zugeteilt wurde, sodass hier ein doppelblindes Studiendesign eingehalten werden konnte. Mittels eines weiteren Helmes, in dem die Spule zur Stimulation des Motorcortex integriert war, konnte keine Doppelverblindung eingehalten werden.
Die rTMS mit einer der drei Spulen fand über einen Zeitraum von 6 Wochen statt. Die rTMS wurde jeweils drei Mal pro Woche durchgeführt.
Im Vorfeld der Stimulation erfolgten zwei Voruntersuchungen in jeweils zweiwöchigem Abstand. Diese dienten der Prüfung von Ein - und Ausschlusskriterien, der Evaluierung des Krankheitsprozesses und - aktivität und der Randomisierung der Patienten. Im Anschluss an die 6 Wochen Stimulation schloss sich eine 6 - wöchige Nachbeobachtung an.
Als Gemeinschaftsprojekt des Instituts für Neuroimmunologie und klinische Multiple Sklerose am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg und dem NeuroCure Clinical Research Centre an der Charité Berlin wurden in diese Studie insgesamt 28 Patienten mit MS eingeschlossen, wobei 19 Patienten in Hamburg und 9 Patienten in Berlin behandelt wurden. Jeweils 9 Patienten wurden in die Stimulationsarme des links dorsolateralen präfrontalen und des motorischen Kortex eingeschlossen. Bei weiteren 10 Patienten erfolgte die Placebostimulation.
Alle eingeschlossenen Patienten gaben mit ihrer Unterschrift eine Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde nach Prüfung der Ethikkommission

genehmigt und nach den aktuellen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2.2. Randomisierung der drei Stimulationsarme

Die Randomisierung der Patienten in die einzelnen Gruppen erfolgte durch die Firma Brainsway aus Israel, die als Entwickler der genutzten H - coil gelten. Durch die Nutzung nummerierter Karten, die für eine entsprechende Stimulationsart codiert waren, konnte jedem Patienten eine zufällig ausgewählte Karte zugeteilt werden. Da sich die Spule der Stimulation des motorischen Kortex in einem zweiten Helm befand und sich der Stimulationsort nicht links präfrontal, sondern im Bereich des Motorcortex der Beine befand, konnte dieser Studienarm nicht in das doppelblinde und shamkontrollierte Studiendesign eingegliedert werden.

2.2.3. Studienablauf

Die 28 Patienten wurden nach deren Auswahl zu zwei Voruntersuchungen in einem zweiwöchigen Abstand eingeladen. Die zwei Voruntersuchungen dienten der Prüfung von Ein - und Ausschlusskriterien, der Evaluierung des Krankheitsprozesses und -aktivität als auch der Randomisierung der Patienten. Zu diesem Zweck erfolgte eine körperliche Untersuchung, die Überprüfung der Vitalzeichen sowie eine Blutentnahme. Weiterhin wurden der EDSS (Expanded Disability Status Scale) als Maß des neurologischen Status und der MAS als Maß der Spastik durchgeführt. Anschließend wurden die Fragebögen (BDI, HAMDS, PANAS, VAS Headache; (siehe 2.4. „Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses“, Seite 48 und folgende) zur Erfassung des Klinischen Scores an die Patienten verteilt.
Die Patienten erhielten die Patienteninformation und hatten weiterhin die Möglichkeit sich bei Fragen mit einem Arzt zu unterhalten.
Nach Einschluss in die Studie schloss sich dann die Stimulationsphase über 6 Wochen an. Der erste Tag der Stimulation beinhaltete nochmals alle Untersuchungen aus der ersten Voruntersuchung.

Die rTMS - Termine fanden drei Mal pro Woche statt mit einer Dauer von jeweils etwa 1½ Stunde. An jedem ersten Termin der Woche wurden die Fragebögen (BDI, HAMDS, PANAS, VAS Headache) zur Evaluierung der Depression durch die Patienten ausgefüllt. Zusätzlich wurde der HAMDS (Hamilton Depression Scale) von den Verantwortlichen abgefragt. An allen Stimulationsterminen wurde jeweils vor und nach der rTMS mittels der Visuellen Analog Skala (VAS) für Kopfschmerz nach dem aktuellen Befinden gefragt. In einem persönlichen Gespräch nach der letzten Stimulation konnte herausgefunden werden, wie sich die Patienten während und nach der rTMS - Behandlung fühlten.
Im Anschluss an die Stimulationsphase erfolgte die follow up Phase, die wiederum drei Termine im Abstand von jeweils zwei Wochen beinhaltete. Bei den ersten zwei follow up Terminen wurden erneut die Fragebögen zur Erfassung der Depressionssymptomatik durch die Patienten ausgefüllt sowie der HAMDS abgefragt. Weiterhin erfolgte die Abfrage relevanter Krankheitsänderungen, dokumentiert mittels Case Report Form (CRF). Der letzte Termin beinhaltete zusätzlich eine Wiederholung der Untersuchungen aus den Voruntersuchungen und dem ersten Tag der Stimulation.
Den Studienablauf veranschaulicht Tabelle 1 (Seite 39).

2.2.4. Studienaufbau

Zu den Terminen/ Visits 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 22, 23 wurden die klinischen Scores abgefragt (BDI, HAMDS, PANAS, VAS Headache), um eine Verlaufsbeurteilung durchführen zu können. Zusätzlich wurde an den Visits 1, 3, 23 der EDSS durchgeführt, um im Verlauf den neurologischen Status beurteilen zu können. Einmal pro Woche wurde der Gesundheitszustand mit Hilfe eines Gesprächs sowie einer körperlichen Untersuchung überprüft als Voraussetzung der Weiterführung der Studienteilnahme. Auch hier dient Tabelle 1 als Veranschaulichung.

	Vor - unter - such - ungen		Stimulationsphase												follow up		
Visits	1	2	3	4/5	6	7/8	9	10/ 11	12	13/ 14	15	16/ 17	18	19/ 20	21	22	23
	Woche -4	Woche -2	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4		Woche 5		Woche 6		Woche +2	Woche +4	Woche +6
	</> 5d	</> 5d													</> 5d	</> 5d	</> 10 d
Patienten-information	x																
Klärung von Fragen	x	x															
Blut-untersuchung	x																
Körperliche Untersuchung	x		x														x
Prüfung der Vitalzeichen	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EDSS	x		x														x
MAS	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
BDI	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
HAMDS	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
PANAS	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
VAS Headache	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Randomi - sierung		x															
rTMS			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Aufnahme von Adverse effects			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 1: Studienaufbau und - ablauf mit der dazugehörigen Abfrage der Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses

2.3. Magnetstimulation

2.3.1. Hesed - coil = H - coil Technik

Derzeitige Techniken zur transkraniellen magnetischen Stimulation ermöglichen nur eine oberflächliche Stimulation des Gehirns, da die Intensität des elektrischen Feldes rapide abnimmt, je tiefer es ins Gewebe vordringt (Levkovitz et al. 2007, Roth et al. 2007, Roth et al. 2002). Die Entfernung zwischen der Spule und dem zu stimulierenden Hirnareal bestimmt die Effektivität der TMS Anwendung. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit steigender Distanz zwischen Kortex und Spule ein systematischer Abfall der Stimulationsintensität resultiert und dadurch höhere Leistungsabgaben des Stimulators für eine effektive Stimulation und Erregung des Hirnareals nötig sind, die wiederum zu relevanten Nebenwirkungen führen würden (Stokes et al. 2007, Cai et al. 2012). Ein zusätzlicher Output von bis zu 2,8% pro Millimeter zunehmender Entfernung wären für eine gleichbleibende und wirksame Stimulation des Hirnareals nötig (Stokes et al. 2007).
Eine sichere und direkte Stimulation tieferer Hirnregionen ist mit den derzeit genutzten Standard - TMS - Spulen, wie z.B. der Figure - 8 - Spule nicht möglich, da sie die Stimulation in den oberflächlichen Regionen erzeugen (Levkovitz et al. 2007, Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005). Die Intensität der elektrischen Felder, die durch diese Spulen erzeugt wird, sinkt rapide, je tiefer sie ins Gewebe eindringen (Roth et al. 2007, Roth et al. 2002, Cohen et al. 1990). Nur sehr hohe Intensitäten würden eine funktionelle Stimulation tiefer Hirnregionen erlauben, was aber unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen würde (Levkovitz et al. 2007, Zangen et al. 2005).
Dies hat dazu geführt, dass eine neue Spule entwickelt wurde. Roth und Kollegen (Roth et al. 2002) entwarfen die so genannte „Hesed - coil“, kurz H - coil. Eine Spule, die es erlaubt in tiefere Hirnregionen einzudringen. Das magnetische Feld wird breiter verteilt ohne einen signifikanten Anstieg der Intensität des elektrischen Feldes zu erzeugen, das in den oberflächlichen kortikalen Regionen entsteht. Somit wird keine größere Stimulation dieser Regionen ausgeübt (Levkovitz et al. 2007, Roth et al. 2002). Die Anfangsidee, die hinter dem Entwurf der H - coil stand, war den Nucleus accumbens und die Nervenfasern, die den präfrontalen Kortex mit dem Nucleus accumbens verbinden, stimulieren zu können. Man geht davon aus, dass

diese Strukturen eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung von Belohnung und Motivation spielen (Roth et al. 2002). Es wurde angenommen, dass man durch die repetitive Stimulation dieser tiefen Hirnregionen das Belohnungssystem erreichen kann und durch eine chronische Behandlung antidepressive Effekte erreicht. Schlaepfer et. al fanden Hinweise darauf, dass die tiefe Hirnstimulation mithilfe von implantierten Elektroden in den Nucleus accumbens, als eine entscheidende Struktur des Belohnungssystems, ein wirksamer Ansatz zur Behandlung therapieresistenter Depressionen sein könnte (Schlaepfer et al. 2008).

Die H - coil summiert in der Tiefe das elektrische Feld von verschiedenen Spulenelementen, die einen Strom in die gleiche Richtung transportieren und elektrische Felder an verschiedenen Regionen der Schädeloberfläche induzieren. Um die Summation in einer bestimmten Hirnregion zu erreichen, ordnet sie die Spulenelemente an verschiedenen Orten um die gewünschte Hirnregion an. Durch die gleiche Ausrichtung kann ein elektrisches Feld in der Tiefe in der gewünschten Richtung induziert werden. Gleichzeitig wird die Akkumulation der elektrischen Ladung an der Oberfläche minimiert. Dieser Ansatz erhöht den prozentualen Anteil an elektrischen Feldern, die in der Tiefe induziert werden relativ zu denen in den oberflächlichen Regionen (Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005). Bei der Figure - 8 Spule wird das elektrische Feld von einer Region produziert, das sich im Zentrum der Spule konzentriert. Die Standardspulen dringen zwar nicht tief ins Gewebe ein, jedoch haben sie den Vorteil, dass sie fokaler stimulieren können (Zangen et al. 2005). Da die H - coil das elektrische Feld weniger fokal induziert, befürchtet man, dass sie auch bei niedrigen Intensitäten eine größere Bandbreite an Nebenwirkungen verursachen kann als bei der Verwendung von herkömmlichen Spulen (Zangen et al. 2005).

Mit Hilfe mathematischer Modelle und Tests konnte ein Modell eines Phantom Gehirns gebildet werden, das die Demonstration der Stimulation der H - coil von tiefen Hirnregionen erlaubt (Roth et al. 2002). Das Problem, dass die Intensität des elektrischen Feldes rapide mit der Eindringtiefe ins Gewebe abnimmt, ist mit der H - coil abgeschwächt, denn hier läuft der Intensitätsabfall sehr viel langsamer ab (Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005). Jedoch muss angemerkt werden, dass die Fähigkeit tiefe Hirnregionen stimulieren zu können auf Kosten der zu fokussierenden Areale geht, denn die Streuung der Impulse nimmt mit der Tiefe zu (Roth et al. 2007, Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005, Cohen et al. 1990).

Zangen et al. sowie Roth und Kollegen schlussfolgerten, dass die H - coil tiefe Hirnregionen stimulieren kann ohne die dafür benötigte Intensität auf sehr hohe Werte einstellen zu müssen, die wiederum zu einer viel größeren Stimulation kortikaler Areale und fazialer Nerven führen würde und somit Schmerzen, Muskelkontraktionen oder andere unerwünschte Nebenwirkungen verursachen würde (Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005). Tatsache ist, dass immer auch kortikale Areale, wie Regionen nah an der Spule und solche, die sich über der zu stimulierenden, tiefen Hirnregion befinden zur Stimulation eben dieser mit stimuliert werden (Zangen et al. 2005). Zangen et al. testeten die Effektivität und die Sicherheit der H - coil an 6 gesunden Freiwilligen. Keiner der 6 Patienten berichtete über relevante Nebenwirkungen oder Änderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, die in Zusammenhang mit einer Stimulation nicht zielgerichteter Hirnareale gebracht werden können (Zangen et al. 2005).

Es wird angenommen, dass aufgrund der Möglichkeit mit der H - coil direkt tiefere Hirnregionen zu stimulieren Depressionen, Suchterkrankungen und andere neurologische Störungen behandelt werden können.

In verschiedenen Studien, bei denen die H - coil genutzt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Stimulationen gut toleriert wurden und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten. Es musste kein Proband wegen der Auslösung eines epileptischen Anfalls, lokalen Schmerzen auf der Kopfhaut, vorübergehender Kopfschmerzen, Hypotension, visuellen Störungen, Parästhesien, Schwindel, Tinnitus oder anderen körperlichen Beschwerden aus der Studie ausgeschlossen werden (Levkovitz et al. 2007, Levkovitz et al. 2009, Rodriguez - Martin et al. 2001, Harel et al. 2011, Nahas et al. 2003).

Außerdem konnte eine Verbesserung der depressiven Symptomatik mit tiefer repetitiver Magnetstimulation des präfrontalen Kortex erreicht werden (Levkovitz et al. 2009, Harel et al. 2011). Weiterhin konnte keine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit detektiert werden (Levkovitz et al. 2007, Harel et al. 2011). Unbehaglichkeiten werden im Gegensatz zur elektrischen Stimulation reduziert, da die magnetische Stimulation die Schmerzrezeptoren der Hautoberfläche nicht reizt (Barker et al. 1985). Harel et al. führten eine Studie zur Sicherheit und Anwendbarkeit der H - coil als eine adjuvante Methode zu Stimmungsstabilisierern und Antidepressiva bei bipolar Depressiven durch. Sie stimulierten jeden Tag über 4 Wochen 19 Patienten. Eine signifikante Abnahme im Score des HAMDS konnte

festgestellt werden (p<0,001), weswegen die Autoren schlussfolgerten, dass eine Add - on rTMS Therapie mit einer H - coil bei bipolaren Depressionen sicher und wirksam sei (Harel et al. 2011). Stimmungsschwankungen in Richtung Hypomanie oder manische Episoden konnten während der rTMS in der Behandlung von depressiven Störungen nicht festgestellt werden (Harel et al. 2011, Nahas et al. 2003). Im Gegensatz dazu beschrieben Dolberg et al. zwei Fälle in einer Studie zur Erarbeitung der Effektivität von TMS in der Therapie der bipolaren Depression, in denen TMS Manie auslöste (Dolberg et al. 2001). Die Autoren machen auf die erschwerte Behandlung bipolarer Depression mit TMS bei Auftreten manischer Episoden aufmerksam (Dolberg et al. 2001).

2.3.2. Magnetstimulator

Die H - coil rTMS Sessions wurden mit dem MAGSTIM Rapid² Stimulator (The Magstim Company Limited, South West Wales) ausgeführt, womit Stimulationsfrequenzen von 1Hz bis 100Hz aufgebaut werden können. Ein Bistim Modul verband die Helme mit den integrierten Spulen mit dem Stimulator. Der MAGSTIM Rapid ² Stimulator ist ein extrakorporales Gerät, das auf der Basis von induzierten elektrischen Strömen arbeitet. Es stellt eine nicht - invasive Technik dar, die die Stimulation des menschlichen Gehirns in vivo ermöglicht. Dies geschieht mit Hilfe sehr starker, impulsartiger magnetischer Felder, die direkt auf den Kopf appliziert werden. Die Stimulation wird eingeleitet, indem durch den Stimulator ein starker elektrischer Strom durch die Spule gesendet wird. Dieser Starkstrom generiert bei der Passage durch die Spule ein zeitlich schwankendes magnetisches Feld von etwa 1 - 2 Tesla (Hasey 2001). Die kurzen magnetischen Impulse können ungehindert Kleidung, Gewebe und Knochen passieren (Fitzgerald und Daskalakis 2011). Somit können normalerweise unzugängliche Bereiche erreicht werden. Mithilfe der von Michael Faraday (1791 - 1867) herausgearbeiteten Gesetzmäßigkeit der elektromagnetischen Induktion, bei der ein elektrisches Feld durch die Änderungen des magnetischen Flusses induziert wird, kann erklärt werden, dass die generierten, zeitlich schwankenden magnetischen Felder ein elektrisches Feld im Gehirn induzieren. Dieses wiederum führt zu einem Ionenstrom entlang der Axone im stimulierten Gebiet, wodurch die Neurone lokal depolarisiert und in ihrer Aktivität

beeinflusst werden (Hasey 2001, Barker 1991, Fitzgerald und Daskalakis 2011). Nicht nur die Stärke des elektrischen Feldes bestimmt dabei die neuronale Aktivität, sondern auch die Dauer des Stimulationsimpulses sowie die Orientierung des elektrischen Feldes in Bezug auf die zu stimulierenden Nervenfasern (Brasil - Neto et al. 1992, Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005, Roth und Basser 1990). Bezüglich der Orientierung des elektrischen Feldes kann nach Meinung einiger Autoren eine optimale Aktivierung der Neurone erfolgen, wenn die zu stimulierenden Nervenfasern in die gleiche Richtung orientiert sind wie die induzierten elektrischen Felder (Brasil - Neto et al. 1992, Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005, Roth und Basser 1990). Dieser Effekt kann durch den Aufbau der Spule beeinflusst und hervorgerufen werden.

Ein Vorteil der magnetischen im Gegensatz zu der elektrischen Stimulation besteht darin, dass Rezeptoren der Hautoberfläche, insbesondere Schmerzrezeptoren nicht stimuliert werden (Barker et al. 1985) und somit eine bessere Verträglichkeit durch Verringerung von Nebenwirkungen ermöglicht wird.

2.3.3.Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die TMS arbeitet mit magnetischen Feldern. Die magnetischen Felder durchdringen sehr leicht durch Knochen und andere Gewebe (Salvador et al. 2007, Hasey 2001, Barker et al. 1985, Roth et al. 2002, Fitzgerald und Daskalakis 2011), sodass geringere Intensitäten nötig sind, um Hirnregionen stimulieren zu können. Außerdem können fokal bestimmte Bereiche stimuliert werden (Salvador et al. 2007, Hasey 2001, George et al. 2000). Diese beiden Charakteristika der rTMS führen dazu, dass weniger unerwünschte Effekte auftreten. Aufmerksamkeit sollte man dem Fakt schenken, dass die Platzierung der Spule bei den TMS Anwendungen schlecht reproduzierbar ist, sodass bei minimaler Abweichung vom optimalen Stimulationspunkt der therapeutische Nutzen vermindert werden kann (Hasey 2001).

Einige Studien untersuchen die TMS als eine therapeutische Methode. Hoflich et al. nutzten 1993 die TMS erstmalig als eine therapeutische Option in der Behandlung von Depressionen (Hasey 2001). Sie berichteten über antidepressive Effekte durch rTMS an zwei depressiven Patienten (Burt et al. 2002). Ab diesem Zeitpunkt sind die

Wirkungen der TMS als Behandlungsalternative für Depression untersucht worden (Wassermann und Lisanby 2001). Es gibt Hinweise für die Effektivität der TMS und rTMS und aufgrund der Nicht - Invasivität und dem Potenzial fokussierte Areale des Gehirns zu stimulieren, schüren diese Methoden Hoffnungen auf eine Möglichkeit neurologische und neuropsychiatrische Störungen, v.a. affektive Störungen behandeln zu können (Rodriguez - Martin et al. 2001, Burt et al. 2002, Holtzheimer et al. 2001, Couturier 2005, Nahas et al. 2003). Ein Nachteil birgt die Gefahr eines epileptischen Anfalls, aufgrund der erhöhten Erregbarkeit der Neurone (Bernabeu et al. 2004, Pascual - Leone et al. 1993). Aus einer Studie von George et al. geht hervor, dass bis zum Jahr 2000 nur 7 Personen weltweit einen epileptischen Anfall während einer TMS erfahren haben (George et al. 2000). Andere Untersuchungen beobachteten mit Hilfe der Elektroenzephalographie (EEG) keine Änderungen der neuronalen Erregbarkeit während oder direkt nach der TMS, woraus geschlussfolgert wurde, dass die TMS keine subklinischen epileptischen Anfälle verursacht (George et al. 2000). Weiterhin wird auch von einem Potenzial der TMS berichtet Manie oder Hypomanie auslösen zu können (Rosenberg et al. 2010, Dolberg et al. 2001).
Bei rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) handelt es sich um eine Abart der TMS, bei der rhythmisch und repetitiv Impulse abgegeben werden. Wird die Stimulation schneller als 1 Mal pro Sekunde (>1Hz) abgegeben, so wird sie Hochfrequenz - rTMS genannt (Rodriguez - Martin et al. 2001). Man nimmt an, dass dadurch Areale aktiviert werden, da in den Neuronen eine erhöhte Erregbarkeit generiert wird. Ist jedoch die Geschwindigkeit der Stimulation gleich oder weniger als 1 Mal pro Sekunde (≤1Hz), so ist sie eine Niedrigfrequenz - rTMS, die eine hemmende Wirkung kortikaler Areale ausüben soll (Rodriguez - Martin et al. 2001, Fitzgerald und Daskalakis 2011).

2.3.4. rTMS Protokoll für links dorsolaterale präfrontale und Sham Stimulation

Die Probanden hatten sich bequem auf einen Stuhl zu setzen mit ausgestrecktem, entspannt auf dem Bein aufgelagerten rechten Arm. Mit Hilfe einer Probanden - Mütze wurden zwei senkrecht zueinander orientierte Klett - Maßbänder angebracht. Das Erste verlief von frontal nach occipital, das Zweite temporal - parietal zu beiden Seiten. Die räumlichen Koordinaten wurden mit Hilfe von Markierungen an der

Probandenmütze festgehalten, um die Reproduzierbarkeit der Platzierung der Spule sicherzustellen.

Der optimale Punkt zur Stimulation des rechten Musculus abductor pollicis brevis (APB) wurde lokalisiert, indem über den Stimulator Motorisch Evozierte Potenziale (MEP) detektiert wurden. Dazu wurden Ableitelektroden über dem Muskelbauch des rechten APB zwischen Daumen und Zeigefinger sowie eine Erdungselektrode am distalen Ende des Radius platziert. Während der gesamten Stimulationssitzung wurden die Patienten angehalten die Muskeln, insbesondere den APB zu entspannen. Der Helm mit integrierter Spule wurde nun tangential zur Kopfhaut sowie lateral und parallel der Mittellinie (Sutura sagittalis) auf den linken motorischen Kortex des Probanden aufgesetzt. Das Ziel war, die elektrischen Felder senkrecht zum Sulcus centralis zu induzieren und so den motorischen Kortex zu stimulieren (Brasil - Neto et al. 1992).

Die Motorschwelle (MT) wurde unter Bewegung des Helms über die linke Hemisphäre durch die Gabe von einzelnen Stimulationsimpulsen auf den Motorkortex ermittelt, um den optimalen Punkt, den sogenannten „Hot Spot“, zur Auslösung von MEP mit maximaler Amplitude zu erfassen. Diese MT - Abschätzung erfolgte mit Hilfe einer stufenweisen Erhöhung der Stimulationsintensität im Einzelpulsmodus, bei dem alle 5 Sekunden ein Impuls gegeben wurde. Begonnen wurde bei 40% maximalen Outputs des Stimulationsgerätes. Eine Erhöhung fand stufenweise um 2% statt. Die MT ist definiert als die kleinste Intensität, die in der Lage ist in 5 von 10 Versuchen ein Motorkortex - Potenzial von 50µV hervorzurufen, gemäß den aktuellen internationalen Richtlinien (Rossini et al. 1994). Wurde eine elektrische Aktivität im M. abductor pollicis brevis ausgelöst, erfassten dies die Oberflächenelektroden. War die MT ermittelt, wurde die Spule bei der links dorsolateralen präfrontalen sowie der Placebo - Stimulation 5 cm anterior und parallel zur Sutura sagittalis zum Motor - Punkt platziert, um den präfrontalen Kortex mit der Stimulation zu erreichen.

Die MT wurde bei jedem Stimulationstermin neu bestimmt, da sich je nach körperlicher Verfassung und Erregung andere Stimulationsintensitäten und - lokalisationen ergeben können.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die H - coil durch Abgabe der Impulse eine Lautstärke von 122dB erzeugt (Zangen et al. 2005). Aus diesem Grund wurden den Probanden Schaum - Ohrenstöpsel angeboten. Zur Maximierung der Kontaktfläche

zwischen Kopf und Spule wurde der Helm eng auf dem Kopf fixiert. Zur Unterstützung und Verhinderung von Schädigungen oder Schmerzen der Halswirbelsäule konnten Halskrausen angelegt werden.

Die repetitive Stimulation des links dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und die der Placebo - Stimulation mit der H - coil bestand aus jeweils drei Sitzungen pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen. Insgesamt wurden 18 Sitzungen durchgeführt. In jeder dieser Sitzungen wurden 50 Züge oder auch Stimulationseinheiten mit einer Dauer von 2 Sekunden appliziert. Die Stimuli wurden mit einer Frequenz von 18Hz gegeben, was einer Hochfrequenz - Stimulation entspricht (Rodriguez - Martin et al. 2001). Die Stimulationsintensität wurde bei 120% der ermittelten M. abductor pollicic brevis Motorschwelle festgesetzt. Zwischen den einzelnen Einheiten bestand eine Pause von 20 Sekunden. Daraus ergab sich, dass total 1800 Stimuli pro Sitzung appliziert wurden. Die Stimulation dauerte etwa 20 Minuten.
Die Abläufe und die Platzierung der Spule bei der Placebo - Stimulation waren identisch wie die der links dorsolateralen präfrontalen Stimulation. Aufgrund der hörbaren und wahrnehmbaren Abgabe von Impulsen konnte das doppelblinde Design der Studie erfüllt werden, da sowohl Proband als auch Untersucher keinen Unterschied in Vorbereitung und Durchführung dieser beiden Stimulationsarme erkennen konnten.

2.3.5. rTMS Protokoll für Motorcortex Stimulation

Die repetitive Stimulation des bilateralen Bein - Areals des motorischen Kortex erfolgte auch jeweils drei Mal pro Woche über 6 Wochen. Die MT - Bestimmung begann bei 40% des maximalen Outputs und wurde stufenweise um 2% erhöht. Der Ableitmuskel für diesen Stimulationsarm war der M. tibialis anterior (TIA). Dazu wurden Ableitelektroden über dem rechten TIA sowie eine Erdungselektrode an der distalen Tibia platziert. Die Patienten wurden bequem auf einem Stuhl platziert. Zur Entspannung des rechten TIA wurde ein Kissen unter das rechte Bein geschoben, sodass das rechte Bein keinen Bodenkontakt hatte. Die MT ist festgelegt als die kleinstmögliche Intensität, die aus 5 von 10 Einzelpulsen noch eine elektrische

Aktivität von 50µV des TIA hervorrufen kann, gemäß den aktuellen internationalen Richtlinien (Rossini et al. 1994). Bei der Motorkortex - Stimulation wurde der Helm mit der Spule in der Position fixiert, wo die Motorschwelle festgelegt wurde, um eine bihemisphärische Stimulation des primär motorischen Kortex zu erreichen.
Es wurden pro Sitzung 40 Züge mit einer Dauer von jeweils 4 Sekunden von der Spule abgegeben. 20 Stimuli wurden mit einer Hochfrequenz von 5Hz appliziert und die Stimulationsintensität bei 90% der ermittelten Motorschwelle des M. tibialis anterior festgesetzt. Auch hier sah das Studienprotokoll 20 Sekunden Pause zwischen den einzelnen Zügen vor. Total ergaben sich 800 magnetische Pulse bei jeder Sitzung.

2.4. Messinstrumente zur Erfassung des klinischen Ergebnisses

2.4.1. Visuelle Analogskala Kopfschmerz (VAS)

Die Visuelle Analogskala (engl. Visual Analogue Scale, VAS) ist ein Instrument, das dem Befragten eine intuitive Antwort ermöglichen soll durch Unterteilung einer Linie mit zwei Polen, um somit ein Merkmal oder eine Einstellung messbar machen zu können, bei denen sich die Antworten bzw. Werte auf einer Abstufung bewegen (Wewers und Lowe 1990).
In dieser Studie kam die VAS Headache zur Anwendung. So gelang es die Schwere und den Grad der Kopfschmerzen abzuschätzen. Es wurde eine VAS in Form einer horizontalen Linie genutzt, die 100 Millimeter lang war. An den Enden besaß sie verbale (kein; stärkstes vorstellbares Gefühl) und numerische Angaben (0; 100), die die Extreme verbalisieren.
Dem Befragten stehen keine festen Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, sondern er markiert innerhalb des Feldes der beiden Endpunkte den Punkt, der seine gegenwärtige Empfindung oder Wahrnehmung am besten widerspiegelt. Der VAS Score wurde als ein numerischer Wert durch Messung in Millimetern vom linken Ende der Linie zur Markierung des Patienten angegeben. Hohe Werte spiegelten dementsprechend einen hohen Grad an Beeinträchtigung des jeweils abgefragten Merkmals wider.

2.4.2. Beck Depressions Inventar (BDI)

Der BDI wurde 1960 von Beck und Kollegen entwickelt und ist ein psychologisches Testverfahren zur Erfassung von Vorhandensein und Schwere einer depressiven Symptomatik im klinischen Bereich (Beck et al. 1961).
In dem Fragebogen mit 21 Fragenblöcken (A - U) werden typische depressive Symptome abgefragt. Dies erfolgt vor allem retrospektiv, denn es soll die letzte Woche einschließlich des gegenwärtigen Tages bei der Beantwortung einbezogen werden. Jeder Fragenblock besteht aus 4 Aussagen, die die depressive Symptomatik widerspiegeln. Durch Zahlenwerte von 0 - 3 (0=nicht vorhanden; 3=starke Ausprägung) werden die Aussagen in ihrer zunehmenden Schwere und Beeinträchtigung charakterisiert. Je höher der Zahlenwert der Aussage, desto größer ist die Intensität oder Schwere des abgefragten Symptoms. Die Fragen zielen auf depressive Symptome ab wie z.B. Hoffnungslosigkeit, Traurigkeit, Suizidalität, Schuldgefühle, Interessenlosigkeit, Schlafqualität und genauso auf körperliche Symptome wie Gewichtsverlust oder Verlust des sexuellen Interesses.
Der Proband soll sich selbst beurteilen und aus den 4 Aussagen einer jeden Gruppe diejenige Aussage heraussuchen, die am besten beschreibt wie er sich fühlt und die seine derzeitige Lage am besten widerspiegelt.
Der Fragebogen wird durch die Addition der angekreuzten Aussagen ausgewertet. Die Summenwerte des BDI können zwischen 0 und 63 Punkten betragen. Liegt der Wert zwischen 0 - 9 gilt der Befragte als nicht depressiv, liegt er zwischen 10 - 18 weist dies auf eine milde Depression hin. Werte zwischen 19 und 29 spiegeln eine mittelschwere Depression wider und ab 30 gilt der Befragte als schwer depressiv.
Das BDI wird weit verbreitet angewandt. Es wurde konstatiert, dass es sensitiv gegenüber Änderungen ist und bezüglich der Unterscheidungsvalidität sehr gut zwischen depressiven und nichtdepressiven Personen unterscheiden kann, wobei aber die Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der Depressionen, z.B. endogene oder neurotische Depression nicht gut gelingt (Richter et al. 1998, Beck et al. 1961).
Bei der Untersuchung des Nutzens von BDI, um Depressionen bei MS Patienten messen zu können, konnte konstatiert werden, dass alle 21 Fragen und die unterschiedlichen Dimensionen des BDI die Depressionssymptomatik gut aufgreifen

und alle 21 Items geeignet sind die depressive Symptomatik zu erkennen und Depressionen zuverlässig zu messen (Moran und Mohr 2005).

2.4.3. Hamilton Depressionsskala (HAMDS)

Die Hamilton Depressionsskala (engl. Hamilton depression scale) ist eine der meist genutzten Skalen, die häufige Symptome der depressiven Störungen beurteilt und somit die Schwere einer Depression aufdecken kann. Als ein Hilfsmittel zur Einschätzung von Depressionen galt sie lange als Goldstandard (Bagby et al. 2004). Es gibt mittlerweile mehrere Versionen des HAMDS, die Originalversion stammt von 1960 und beinhaltet 17 Fragen (Hamilton 1960). In dieser Studie wurde die HAMDS 18 benutzt, die 18 Fragen charakteristischer, depressiver Symptome abfragt, wie z.B. Angst, Suizidgedanken und Schlafstörungen. In einem semistrukturierten, vom Mediziner geführten Interview wird der Score ermittelt. Die Aussagekraft des HAMDS ist sehr abhängig vom Einfühlungsvermögen und der Fähigkeit des Untersuchenden die entscheidenden Informationen zu erfragen (Hamilton 1960), sodass oft spezielle Einführungen zur Ausübung des Interviews nötig sind. Die Beurteilung der drei Items Krankheitseinsicht, Depressive Hemmung, Erregung beruht auf den Beobachtungen, die der Untersucher während der Bearbeitung des HAMDS bei dem Patienten macht. Von Item zu Item variiert die Anzahl von möglichen Antworten und den damit verbundenen Punkten (0 - 2; 0 - 4). Der Score ergibt sich aus der Summe der 18 Items, wobei 54 der maximal erreichbare Wert ist (HAMDS 18). Die klinische Erfahrung zeigt, dass Werte zwischen 0 - 6 normal sind, Werte zwischen 7 - 17 sprechen für eine leichte, Werte zwischen 18 - 24 für eine mittelschwere und ein Wert ab 25 für eine schwere Depression.
Die 17 - Item HAMDS (engl.: Hamilton depression rating scale, auch HDRS) wurde bezüglich ihres Nutzens zur Messung von depressiven Symptomen bei MS Patienten untersucht. 12 der 17 Fragenbereiche des HAMDS konnten die Dimensionen der depressiven Symptomatik gut abdecken. Deshalb wurde argumentiert, dass der HAMDS ein gutes Messinstrument ist, um symptomatische Änderungen, die mit einer Veränderung der Depression assoziiert sind, zu erfassen (Moran und Mohr 2005).

2.4.4. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der PANAS wurde 1988 von Watson, Clark und Tellegen entwickelt. Es ist ein standardisierter Test, der 20 Wörter enthält, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben (Watson et al. 1988). Es ist ein Selbstbeurteilungsbogen, der die Affektlage des Befragten und dessen Änderung im Verlauf der letzten 12 Monate bestimmt (Watson et al. 1988). Er fordert Angaben hinsichtlich der negativen Affektivität (NA), die Gefühle wie Ärger, Feindseligkeit, Angst und Traurigkeit beschreibt und der Dimension der positiven Affektivität (PA) mit Gefühlen wie Freude, Antriebsstärke und Selbstbestimmtheit. NA und PA sind jeweils durch 10 Adjektive repräsentiert. Der Befragte markiert auf einer 5 Punkte Skala (1=ganz wenig oder gar nicht; 5=äußerst) den Zustand, der am besten die Intensität seiner Stimmungszustände beschreibt. Die beiden Dimensionen NA und PA sind voneinander unabhängig und ergeben zwei unterschiedliche Werte. Die Summe der jeweils 10 gekreuzten Antworten ergibt den Gesamtwert. Hohe PA - Werte werden mit Energie, Konzentration, Enthusiasmus, Stärke und Engagement des Befragten gedeutet, wohingegen ein niedriger PA - Score auf Lethargie, Schläfrigkeit, Schwermütigkeit und Traurigkeit hindeutet (Jolly et al. 1994, Watson et al. 1988). Ein hoher NA - Wert wiederum kann für Gereiztheit, Schuld, Angst, Ärger, Kummer und Nervosität stehen. Ein niedriger Wert kennzeichnet den Befragten als ruhig, entspannt und ausgeglichen (Jolly et al. 1994, Watson et al. 1988).
Der PANAS wird als ein zuverlässiges und valides Maß angesehen, um die positive als auch negative Affektlage und somit auch Depression und Ängstlichkeit eines Patienten messen zu können (Crawford und Henry 2004).

2.4.5. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

John Kurtzke entwickelte im Jahr 1955 eine Skala zur Erfassung des Behinderungsgrades (engl. disability status scale) oder DSS, die in 10 Stufen eingeteilt war. Diese sollte die durch die Erkrankung hervorgerufenen neurologischen Einschränkungen mittels einer neurologischen Untersuchung messbar machen. Dabei beschrieb die 0 eine normale Gesundheit und 10 den Tod durch MS (0, 1, 2,…,- 10) (Kurtzke 1983, Kurtzke 1955). Im Laufe der Nutzung dieser Skala stellte

sich heraus, dass sie nicht in der Lage war geringgradige Veränderungen im Schweregrad der Erkrankung zu erfassen (Kurtzke 1983). Deshalb passte Kurtzke die Skala 1983 diesem Aspekt an, indem er durch Hinzufügen von Halbschritten (0,5) die Stufen auf 20 erweiterte (0; 0,5; 1; 1,5;…;10). So ergab sich die erweiterte Behinderungsskala (engl. Expanded Disability Status Scale (EDSS)) (Kurtzke 1983).
Laut Sharrack et al. ist die EDSS die bekannteste und meist genutzte Skala. Mit ihrer Hilfe kann man Beeinträchtigungen und Schwächen von Patienten beurteilen und sie durch die Untersuchung von 8 funktionellen Systemen (FS) des ZNS quantifizieren (Sharrack et al. 1999). Diese FS werden unabhängig voneinander untersucht. Bei ihrer Betrachtung im Gesamten geben sie aber alle neurologischen Erkrankungsformen wieder, die MS - Läsionen zugeschrieben werden können (Kurtzke 1983). So erlaubt die EDSS Neurologen einen Funktionalen System Score (engl. Functional System Score, FSS) zu bestimmen (Sharrack et al. 1999). Im Einzelnen sind es:

1. Pyramidenbahn: Motorik und Willkürbewegungen
2. Hirnstamm: Funktionen wie Augenbewegungen, Gefühl und Motorik des Gesichts, Schlucken
3. Großhirn: Gedächtnis, Konzentration, Stimmung
4. Kleinhirn: Bewegungskoordination und Gleichgewicht
5. Sensibilität
6. Blase und Darm
7. Visus
8. Andere, einschließlich Abgeschlagenheit.

Das Ausmaß der Beeinträchtigung in diesen 8 Systemen wird vor allem mit den ersten Stufen der Skala erfasst (Kurtzke 1983). Die höheren Stufen hingegen messen den Grad der Behinderung, wobei die Einschränkung der Gehfähigkeit hier ein bedeutendes Gewicht darstellt. Veränderungen der anderen FS fallen in höheren Stufen weniger stark ins Gewicht. Ab einem Score von etwa 7.5 tritt auch die Beurteilung der Pflegebedürftigkeit immer mehr in den Vordergrund.
Je nach Ausmaß der Funktionsstörung wird mit Hilfe von Punktzahlen die Funktion der Systeme bewertet. Dabei kommen verschiedene Grade zum Einsatz. Grad 0 entspricht einer normalen Funktion, Grad 5 oder 6 wird zur Beschreibung einer

maximalen Behinderung bzw. eines völligen Funktionsverlustes genutzt. Diese Punktwerte werden wiederum zu einem Gesamtwert des einzelnen funktionellen Systems zusammengefasst. Schließlich werden alle funktionellen Systemwerte mit Messgrößen für Beweglichkeit und Einschränkungen im Alltag zu einem der 20 Punktwerte auf der EDSS geordnet.
Die endgültigen Punktwerte sind in den unteren Stufen so sensitiv, dass bereits eine geringe Zunahme von Symptomen den EDSS - Wert um eine oder mehrere Stufen anheben kann. Sharrack et al. resümieren aus ihrer Studie, dass die EDSS als eine Skala zur Messung von Beeinträchtigung und Behinderung valide ist (Sharrack et al. 1999).
Kritik an der EDSS wird geübt aufgrund seiner Überbewertung des Gehvermögens ab einem Score von 4.0, sodass kognitive Störungen nicht aufgedeckt werden können, obwohl diese gut mit dem Ausmaß und der Änderung von Läsionen im Gehirn von MS Patienten korrelieren (Hohol et al. 1997).

2.4.6. Modifizierte Ashworth Skala, (MAS)

Die modifizierte Ashworth Skala (engl. modified Ashworth scale, MAS) ist eines der meist genutzten klinischen Instrumente, um Spastik zu messen (Pandyan et al. 2001, Pandyan 1999). Dazu bewegt der Untersucher eine Extremität passiv über das Gelenk und schätzt den Widerstand ein. Somit kann man die Reflexaktivität von Muskelgruppen prüfen, die der passiven Bewegung entgegen wirken (Pandyan et al. 2001, Bohannon und Smith 1987). Um die Sensitivität der MAS zu erhöhen, modifizierten Bohannon und Smith (Bohannon und Smith 1987) die Ashworth Scale, indem sie einen weiteren Ausprägungsgrad der Spastik, nämlich „1+“ hinzufügten. Die Einteilung des Widerstandes zur passiven Bewegung (engl.: resistance to passive movement, RTPM) erfolgt in 6 Grade (0; 1; 1+; 2 - 4). Grad 0 beschreibt keine Erhöhung des Muskeltonus, Grad 4 liegt vor, wenn betroffene Muskel (-gruppen) steif bei der Flexion oder Extension sind (Bohannon und Smith 1987). Zwei Studien zur Prüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit der MAS formulierten, dass die MAS eher kein valides Instrument ist, um Spastik zu verifizieren, sondern eher ein Mittel zur Messung des Widerstandes bei passiver Bewegung (Pandyan et al.

2001, Pandyan 1999). Außerdem wurde gezeigt, dass die Verlässlichkeit der MAS besser in der oberen Extremität ist als in der unteren (Sloan et al. 1992).

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS Statistics 20 (IBM, Somers, NJ, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 festgelegt, so dass bei einem p - Wert von <0.05 das Ergebnis als statistisch signifikant interpretiert wird. Zunächst wurden die verschiedenen Messzeitpunkte festgelegt und codiert, wobei „V“ für Visit steht.

•„Baseline“ (Voruntersuchungen, 4 und 2 Wochen vor den Stimulationsbehandlungen, V1+V2)
• Stimulationsphase: •„early” (Wochen 1 und 2, V3+V6)
•“middle” (Wochen 3 und 4, V9+V12)
•“late” (Wochen 5 und 6, V15+V18)
•„follow up“ (Nachuntersuchungen, 2, 4 und 6 Wochen nach der 6 - wöchigen Stimulationsphase, V21+V22+V23).

Mittels der einfaktoriellen, multivariaten Varianzanalyse erfolgte die Bestimmung der arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen für die Fragebögen und deren unterschiedliche Messzeitpunkte in den unterschiedlichen 3 Gruppen. Als Faktor wurde die Variable „Treatment“ eingesetzt mit den drei Ausprägungen „Sham“, „PFC“ und „MC“. Die Messwiederholung erstreckte sich über die Messzeitpunkte „Baseline“, „early”, “middle”, „late” und „follow up“. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Da die verschiedenen Messstufen eine weitere varianzgenerierende Quelle darstellen, wurde der eigentlichen Varianzanalyse der Mauchly - Test auf Sphärizität vorgeschaltet. Er prüft die Varianzen der Differenzen zwischen den Messstufen auf Homogenität (=Nullhypothese). Sphärizität bezeichnet demnach, dass sich Veränderungen über die Zeit ähnlich zwischen den Fällen entwickeln, was durch ein nicht signifikantes Ergebnis ausgedrückt wird. Der allgemeinen Vorgehensweise folgend wurde bei Signifikanz ein Korrekturverfahren nach Greenhouse - Geisser durchgeführt. Da der Mauchly - Test bei einer kleinen Studienpopulation eine geringe Teststärke aufweist

und trotz eines nicht signifikanten Ergebnisses eine Verletzung der Sphärizität vorliegen kann, wurde auch bei nicht signifikantem Ergebnis eine Korrektur mittels Greenhouse - Geisser durchgeführt.

Im Anschluss wurden die erfassten Werte auf Normalverteilung mit Hilfe des One - Sample Kolmogorov - Smirnov Tests untersucht und ein Test auf Varianzhomogenität mit Hilfe des Levene - Tests durchgeführt. Der Levene - Test untersucht, ob die Varianz der Testvariablen in den 3 Gruppen gleich groß ist. Die Überprüfung der abhängigen Variablen auf Normalverteilung war notwendig, weil deren Vorliegen eine Voraussetzung zur Anwendung der Varianzanalyse ist. Die Nullhypothese geht von einer Normalverteilung aus, so dass bei einem Signifikanzniveau von 0.05 ein p - Wert >0,05 die Nullhypothese bestätigt. Die Prüfung auf Varianzhomogenität ist wichtig, weil deren Ausgang die richtige Anwendung und Interpretation der Varianzanalyse ermöglicht. Die Nullhypothese des Levene - Tests geht von Varianzhomogenität aus.

Die „Geschätzten Randmittel“ aus einzelnen Graphiken bezeichnen theoretische Mittelwerte, die sich aus den geschätzten Effekten wie Haupteffekte und Wechselwirkungen ergeben und mit denen man einen isolierten oder kombinierten Einfluss auf die abhängige Variable heraus arbeiten kann. Mit Hilfe ihrer Berechnung ist es möglich unterschiedliche Fallzahlen in den Gruppen sowie auch in der Auswertung Fälle zu berücksichtigen, die teilweise fehlende Werte beinhalten. Auf den geschätzten Randmitteln beruhen die Varianzanalysen der Signifikanzberechnungen der Effekte. Die Ergebnisse der einfaktoriellen, multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurden in den SPSS - Tabellen „Tests der Innersubjekteffekte“ und „Tests der Zwischensubjekteffekte“ dargestellt. Der Test der Innersubjekteffekte überprüft, ob das Messergebnis abhängig von dem Zeitpunkt der Erhebung ist oder anders ausgedrückt, ob sich die Messungen zwischen den Messzeitpunkten signifikant voneinander unterscheiden. Ist in der Tabelle der p - Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0.05, dann ist der Unterschied zwischen den Messungen signifikant. Mit Hilfe des Tests der Zwischensubjekteffekte wird die Varianz zwischen den einzelnen Beobachtungseinheiten geprüft, also in diesem Fall, ob die Art des Treatments (PFC, MC, Placebo) einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse hat. Ist in der Tabelle der p - Wert <0.05, dann hat das Treatment einen signifikanten Einfluss auf die Messungen. In diesem Fall kann mit Hilfe der SPSS - Einstellung „post - hoc“ ein

Mehrfachvergleich zwischen den Fallgruppen angestellt werden, bei dem festgestellt werden kann zwischen welchen Treatmentstufen es signifikante Unterschiede gibt. Bei signifikantem Levene - Test, also wenn die Varianz der Testvariablen in den 3 Gruppen unterschiedlich ist, wurde die Games - Howell - Gewichtung eingesetzt, die keine Varianzgleichheit annimmt. Im gegenteiligen Fall wurde die Bonferroni - Korrektur angewendet, die eine Varianzgleichheit annimmt.
Sollen Mittelwerte zweier Variablen oder Gruppen miteinander verglichen werden, so wurde der T - Test bei gepaarten Stichproben angewendet.

3. Ergebnisse

Nachfolgend wird der Studienarm, bei dem der links dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) mit Hilfe der rTMS stimuliert wurde als „PFC“ benannt. Die Gruppe, bei der eine bihemisphärische Stimulation des primär motorischen Kortex erfolgte, ist als „MC“ benannt.

3.1. Demographische und klinische Daten

Die 28 Probanden der rTMS Studie waren zwischen 21 und 62 Jahre alt (42.89 ± 9.15 Jahre) zum Zeitpunkt des Studienbeginns. 22 der 28 untersuchten Patienten waren weiblich (78,6%), 6 männlich (21,4%). Das früheste Auftreten von Symptomen der MS und in diesem Fall auch Diagnosestellung dieser Erkrankung erfolgte bei einer Patientin mit 18 Jahren. Die späteste Diagnose der MS wurde bei einer Patienten im Alter von 50 Jahren gestellt. Der Hauptteil der Probanden (26 Probanden; 92,85%) litt unter der schubförmig - remittierenden Verlaufsform der MS. Bei 2 Probanden wurde der sekundär progrediente Verlauf diagnostiziert. Kein Patient mit einer primär progressiven Verlaufsform der MS wurde in die Studie eingeschlossen. Das Alter bei Studienbeginn lag im Mittel bei 42,86 ± 9.2 Jahren. Dieses Alter ist in etwa äquivalent in den einzelnen Behandlungsgruppen verteilt.

Treatment	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MC	9	45.89	9.158	29	62
PFC	9	41.89	11.494	21	53
Sham	10	41.00	6.928	28	52

Tabelle 2: Übersicht über die mittlere Altersverteilung in den einzelnen Gruppen

Der jüngste Teilnehmer war 21 Jahre alt, der Älteste 62 Jahre. Zu Studienbeginn dauerte die MS der Probanden im Mittel 10, 1 ± 8, 2 Jahre. Es gab einen Teilnehmer, der sich der Studie anschloss, bei dem die MS Erkrankung noch nicht ein Jahr diagnostiziert worden war. Im MC Behandlungsarm waren die Fälle mit einer etwas längeren Krankheitsdauer gegenüber den anderen Armen überrepräsentiert.

Treatment	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MC	9	15.00	8.185	6	27
PFC	9	6.00	5.568	0	16
Sham	10	9.50	8.670	1	25

Tabelle 3: Übersicht über die mittlere Krankheitsdauer in den einzelnen Gruppen

5 Patienten (17,9%) nahmen keine Medikation für die Behandlung der MS ein. Das am häufigsten verwendete Mittel, um die Symptomatik der MS zu behandeln, ist bei 12 Patienten (42,9%) Copaxone. 8 der 28 Patienten (28,6%) nehmen zu diesem Zweck Interferon β ein. Auch Natalizumab, Mitoxantron und Azathioprin werden jeweils von einem Patienten als MS Medikation eingenommen (jeweils 3,6%).
Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (60,7%) erhält keine antidepressive Medikation. In anderen Fällen werden neben pflanzlichen Präparaten (Johanniskraut 3,6%) mitunter zwei der folgenden Präparateklassen zur Linderung depressiver Stimmungen eingesetzt. 10 Studienteilnehmer wurden bereits vor Studienbeginn mit einer antidepressiven Medikation mit selektiven Serotonin - Wiederaufnahmehemmern (5 Citalopram 17,8%, 2 Fluoxetin 7,1%, 1 Sertralin 3,6%) oder Serotonin - Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern therapiert (2 Venlafaxin 7,1%).
Bei Studienbeginn lag der EDSS Score zwischen 2 und 6. Diese Werte beschreiben MS - Patienten, die völlig gehfähig sind (Werte von 1.0 bis 4.5) und Patienten, die mit einer immer weiter zunehmenden Gehunfähigkeit zu kämpfen haben (Werte ab 5.0

bis 9.5). Die Werte des BDI reichen von 6 bis 32. Als nicht depressiv werden Patienten eingestuft, die Werte zwischen 0 und 9 erreichen. Ab Werten von 10 bis 18 spricht man von einer milden Depression. Eine mittelschwere Depression wird von den Werten von 19 bis 29 repräsentiert. Schwer depressive Menschen erreichen Werte über 30.

Fragebögen	**Treatment**								
	MC			**PFC**			**Sham**		
	n	Mittel-wert	Standard - abweichung	n	Mittel-wert	Standard - abweichung	n	Mittel-wert	Standard - abweichung
EDSS	9	3.2	1.3	9	2.8	1.0	10	3.1	1.2
HAMDS	9	7.5	3.06	9	9.7	4,2	10	11.0	4.51
BDI	9	11.0	4.06	9	23.1	6.4	10	15.9	6.18
PANAS p	9	28.6	3.87	9	21.6	5.4	10	25.1	4.54
PANAS n	9	18.97	3.31	9	27.8	6.1	10	22.9	6.12
MAS	9	0.5	1.06	9	0.1	0.18	10	0.1	0.33

Tabelle 4: Baselinewerte bzw. Ausgangswerte der Klinischen Scores

Die für diese Studie untersuchten Patienten wiesen einige Begleiterkrankungen auf. So wurde vermehrt von Fibromyalgie (7,1%), Migräne (10,7%), Asthma bronchiale (7,1%), Trigeminusneuralgie (10,7%) und arteriellem Hypertonus (10,7%) berichtet. Weiterhin wurden Arthrose, Endometriose, Restless - Legs - Syndrom, Blasenspastik und Diabetes mellitus Typ II (jeweils 3,6%) als Begleiterkrankungen angegeben. Zur Linderung weiterer bestehender, neurologischer oder auch psychogener Erkrankungen wurden 10 Probanden (35,7%) entsprechende Medikamente verschrieben, wie Pregabalin, Tilidin, Axura, Maxalt, Amantadin (jeweils 3,6%) sowie Sifrol, Modafinil (jeweils 7,1%) und Gabapentin (10,7%). Eine Bandbreite an Medikamenten, die nicht zur Therapie der MS eingenommen werden, sind aus der Tabelle 6 Demographische Daten, Krankheitshistorie und Medikamente im Anhang (Seiten 101 und 102) zu entnehmen. Es finden sich entsprechend der Begleiterkrankungen typische Arzneimittel zur Behandlung derer, wie z.B. Medikamente zur Therapie von arterieller Hypertonie, Migräne, zur Angst - oder Schmerzlinderung: Tamsulosin, Montekulast, Berotec, Hydrochlorothiazid, Metformin,

Diclofenac, Arcoxia, Ramipril (jeweils 3,6%); Metohexal, Enalapril, L - Thyrox, Amlodipin (jeweils 7,1%) und Ibuprofen (10,7%).

3.2. Sicherheit und Verträglichkeit

Die rTMS Behandlungen wurden gut toleriert und es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Sinne der Auslösung eines epileptischen Anfalls oder eines Schubes während sowie nach den Stimulationen beobachtet. Weiterhin konnten keine Änderungen des EDSS festgestellt werden, sodass keine weiteren oder eine Progredienz von Beeinträchtigungen durch die rTMS auftraten. In Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien wurden vorübergehende Kopfschmerzen sowie ein leichtes Unbehagen im Bereich der Kopfhaut als die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit der tiefen rTMS angegeben (George et al. 2000, Rosenberg et al. 2010). Eine Patientin in der Placebo - Gruppe musste aufgrund einer Verschlechterung einer vordiagnostizierten Trigeminusneuralgie ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient beendete die Studie aufgrund klaustrophobischer Symptome während der Stimulationssituation. Ein anderer Patient konnte nicht in die Studie aufgenommen werden, wegen einer zu hohen Stimulationsschwelle, sodass das Stimulationsprotokoll nicht eingehalten werden konnte, da die Realisierung von 120% der Motorschwelle nicht möglich war. 5 Studienteilnehmer brachen die rTMS Studie vorzeitig ab, da sie zu große Kopfschmerzen und Unbehaglichkeiten unter und nach der Stimulation angaben. Die meisten Patienten berichteten vom Auftreten von Kopfschmerzen, die jedoch mit standardmäßiger Medikation gut behandelt werden konnten. Die Untersuchung der Kopfhaut vor und nach der Stimulation offenbarte keine Verletzungen. Das Auftreten und die Häufigkeit der Nebeneffekte zeigten zwischen den Gruppen keine deutlichen Unterschiede, sodass davon ausgegangen wird, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Erzeugung der berichteten Effekte und der Anwendung einer echten oder Placebo - Stimulation gibt. Alle berichteten Vorkommnisse und Befindlichkeiten sind in der folgenden Tabelle 5 aufgeführt. Zu betonen ist, dass es zu einer Erholung der Nebeneffekte innerhalb weniger Tage kam. Die Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden, sind nicht in die Schlussanalyse einbezogen worden, sodass in die endgültige Analyse 28 Teilnehmer eingeschlossen sind.

Ereignisse:	**total n**	**%**	**PFC n**	**%**	**MC n**	**%**	**Sham n**	**%**
	36		**9**		**9**		**10**	
unerwünschtes Ereignis, das zur Beendigung geführt hat	8	22,2	4	44,4	2	22,2	2	20
Trigeminusneuralgie	1	2,8	0	0	0	0	1	10
zu hohe Stimulationsschwelle	1	2,8	0	0	0	0	1	10
Klaustrophobie unter der Spule	1	2,8	0	0	1	11,1	0	0
Kopfschmerzen/ Schmerzen unter Tx	5	13,9	4	44,4	1	11,1	0	0
	total n	**%**	**PFC n**	**%**	**MC n**	**%**	**Sham n**	**%**
	28		**9**		**9**		**10**	
Kopfschmerzen während Tx, daher Reduzierung der Stimulationsintensität	4	14,3	2	22,2	0	0	2	20
Kopfschmerzen am Tag der Tx								
leicht	2	7,1	1	11,1	1	11,1	0	0
mittel	10	35,7	4	44,4	1	11,1	5	50
schwer	1	3,6	1	11,1	0	0	0	0
Kopfschmerzen an nachfolgenden Tagen der Tx								
leicht	3	10,7	2	22,2	0	0	1	10
mittel	1	3,6	1	11,1	0	0	0	0
schwer	1	3,6	1	11,1	0	0	0	0
Parästhesien								
der unteren Extremitäten	10	35,7	4	44,4	3	33,3	3	30
der oberen Extremitäten	6	21,4	1	11,1	2	22,2	3	30
Verschlechterung der Blasenfunktion	1	3,6	1	11,1	0	0	0	0
Restless legs Symptomatik	3	10,7	2	22,2	1	11,1	0	0
Schwindel/ Gleichgewichtsstörungen	3	10,7	0	0	1	11,1	2	20
unspezifische Gesichtsschmerzen (keine Trigeminusneuralgie)	4	14,3	0	0	1	11,1	3	30
Sehstörungen/ Augenflimmern	3	10,7	1	11,1	0	0	2	20
Unwohlsein/ Kreislaufprobleme	5	17,8	1	11,1	0	0	4	40
Antriebslosigkeit/ Hoffnungslosigkeit/ Depressivität	5	17,8	2	22,2	1	11,1	2	20
Müdigkeit	6	21,4	1	11,1	3	33,3	2	20
Rückenschmerzen	1	3,6	0	0	0	0	1	10
Verbesserung Motivation und körperliche Leistungsfähigkeit	3	10,7	0	0	3	33,3	0	0
Verbesserung der Sehschärfe	1	3,6	0	0	1	11,1	0	0
Verbesserung der Fatiguesymptomatik	2	7,1	0	0	2	22,2	0	0

Tabelle 5: Sicherheit und Verträglichkeit

Die von den Patienten berichteten aufgetretenen Ereignisse sind gezeigt und in der Häufigkeit in den jeweiligen Stimulationsarmen dargestellt.

3.3. Statistische Analyse

Legende für die verschiedenen Messungen und Messzeitpunkte:
1=Baseline (V1, V2; Voruntersuchungen)
2=early (V3 - V8; Wochen 1 und 2 der Stimulationsphase)
3=middle (V9 - V14; Wochen 3 und 4 der Stimulationsphase)
4=late (V15 - V20; Wochen 5 und 6 der Stimulationsphase)
5=follow up (V21 - V23; 2, 4 und 6 Wochen nach Stimulationsende)

3.4.1. Beck Depressions Inventar (BDI)

Es konnten keine signifikanten Verbesserungen in der Bewertung des BDI bei der Sham Stimulation erzielt werden, der Vergleich der Ausgangs - zur Endbeurteilung ergibt p=0.608 (Ausgangswert 15.90 ± 6.18; follow up 15.03 ± 6.88; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Die Entwicklung der Scores zeigt in der MC Gruppe eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, die schon in der frühen Phase der Stimulation beginnt (baseline vs. early; 11.47 ± 4.46 vs. 8.44 ± 4.97, p=0.033) und während der 6 - wöchigen Periode der Nachuntersuchungen aufrechterhalten werden kann (baseline vs. follow up; 11.47 ± 4.46 vs. 8.74 ± 4.02, p=0.014; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Auch in der Gruppe der PFC Stimulation ist eine signifikante Abnahme der Selbstbeurteilung der depressiven Symptomatik erkennbar, die vor allem in der follow up - Phase deutlich wird (baseline vs. follow up; 23.11 ± 6.40 vs. 15.58 ± 9.30, p=0.034; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Die folgenden Abbildungen (Abbildung 1 und 2) zeigen, dass bei der MC und PFC Stimulation die Mittelwerte der Messungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (Abbildung 1) sowie auch in den unterschiedlichen Untersuchungsphasen (Abbildung 2) über den gesamten Untersuchungszeitraum abnehmen und eine Verbesserung der depressiven Symptomatik anzeigen, wohingegen sich bei der Sham Stimulation nur leichte Schwankungen ohne relevante Dynamik erkennen lassen.

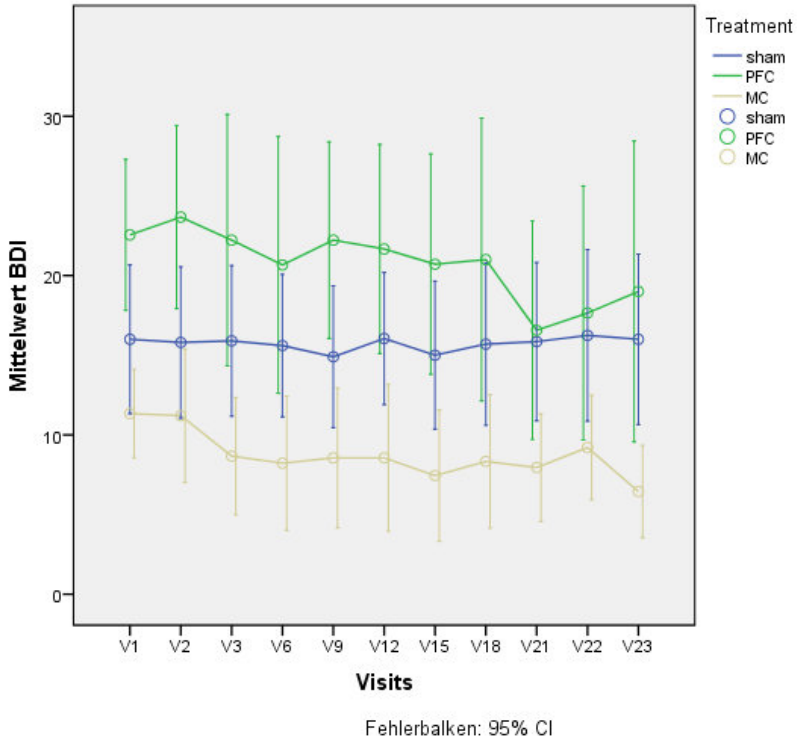


Abbildung 1: Darstellung der Entwicklung der BDI Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen

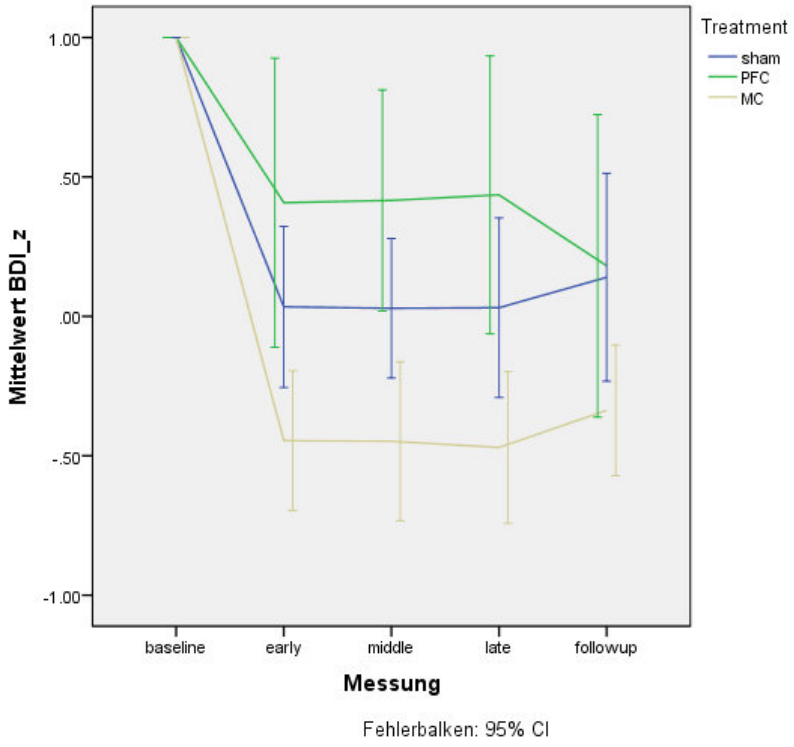


Abbildung 2: Darstellung der BDI Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert

Die Baseline - Ausgangswerte des BDI der links dorsolateralen präfrontalen Stimulation (23.11 ± 6.40) lagen auf einem signifikant höheren Niveau als die für die Placebo (15.90 ± 6.18, p=0.035) und Motorkortex Stimulation (11.47 ± 4.46, p=0.001; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur), was sich auch in der Betrachtung der Ausgangsbeurteilung an V1 nachvollziehen lässt (MC 11.33 ± 3.60; PFC 22.56 ± 6.16; Sham 16.00 ± 6.53, Abbildung 3).

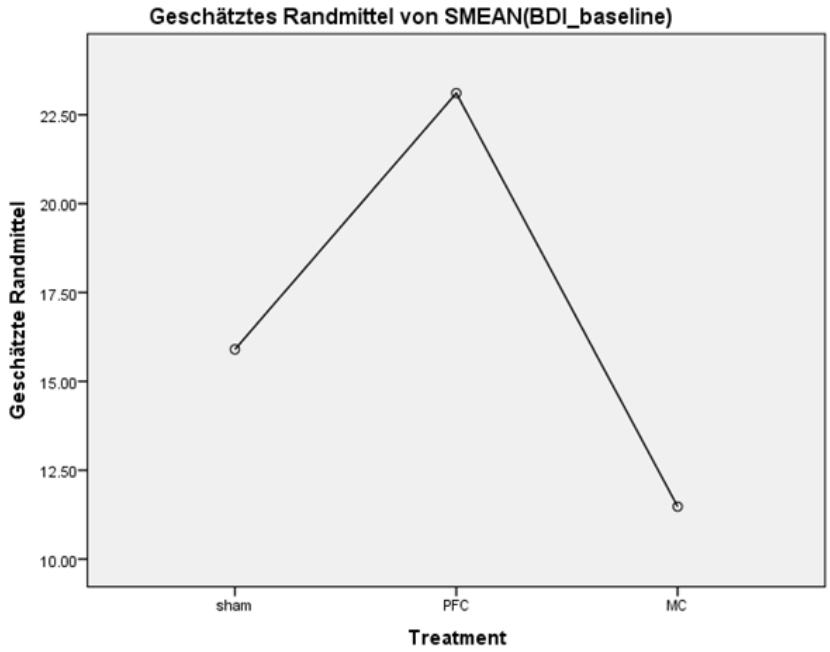


Abbildung 3: Vergleich Ausgangsbewertung des BDI an V1

Die Ergebnisse des MC Behandlungsarms unterscheiden sich bezüglich des BDI signifikant von der PFC Gruppe (Sham vs. MC p=0.077, PFC vs. MC p=0.001, Sham vs. PFC p=0.234; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).
Mit Hilfe des Tests der Innersubjekteffekte zeigt sich, dass sich die Messungen in den 3 Stimulationsarmen signifikant voneinander unterscheiden und der Zeitpunkt der Erhebung der Messungen Einfluss auf das Ergebnis hat (p=0.013). Weiterhin lässt sich ein signifikanter Einfluss der Art des Treatments (Sham, PFC, MC) auf die Ergebnisse der Messungen ableiten (p=0.002; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

3.4.2. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

3.4.2.1. PANAS p

Eine statistisch wesentliche Änderung zur Erhöhung positiver Gefühle zeigt sich in keiner der drei Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum, hierzu dient der Vergleich der Werte baseline vs. follow up:
Sham 25.15 ± 4.54 vs. 22.64 ± 5,94, p=0.054;
PFC 21.66 ± 5,47 vs. 19.96 ± 4.71, p=0.475;
MC 28.62 ± 3.87 vs. 26.08 ± 5.10, p=0.146 (T - Test bei gepaarten Stichproben).
Auch der Test der Innersubjekteffekte zeigt auf, dass sich die Messwerte zu den unterschiedlichen Untersuchungsphasen nicht wesentlich voneinander unterscheiden (p=0.089). Mit Hilfe des Tests der Zwischensubjekteffekte zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Art des Stimulationsmodus auf diese Ergebnisse (p=0.009).
Bei der Betrachtung der Ausgangs - und Endwerte (V1 vs. V23) für PANAS p zeigt sich nur für die MC Gruppe ein Trend in der Mehrbewertung der positiven Affektlage (MC 29.00 ± 3.77 vs. 29.78 ± 6.28; Sham 25.70 ± 5.47 vs. 22.50 ± 5.83; PFC 21.67 ± 4.66 vs. 18.78 ± 4.99), was Abbildung 4 veranschaulicht.

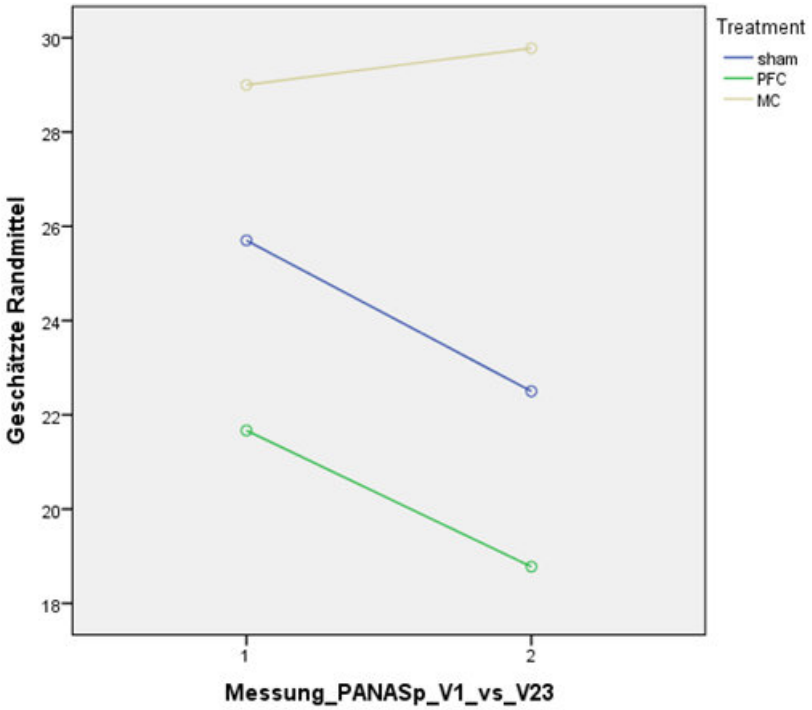


Abbildung 4: Darstellung der gemittelten Ausgangs - und Endwerte des PANAS p

In den folgenden beiden Abbildungen sind die Mittelwerte der Messergebnisse in allen 3 Gruppen aufgezeigt, einmal pro Untersuchungszeitpunkt (Abbildung 5) und einmal pro Untersuchungsphase (Abbildung 6). Hiernach lassen sich leichte Schwankungen zwischen den einzelnen Erhebungszeitpunkten erkennen ohne wesentlichen Trend zu einer Zu - oder Abnahme der Beurteilung der positiven Affektlage.

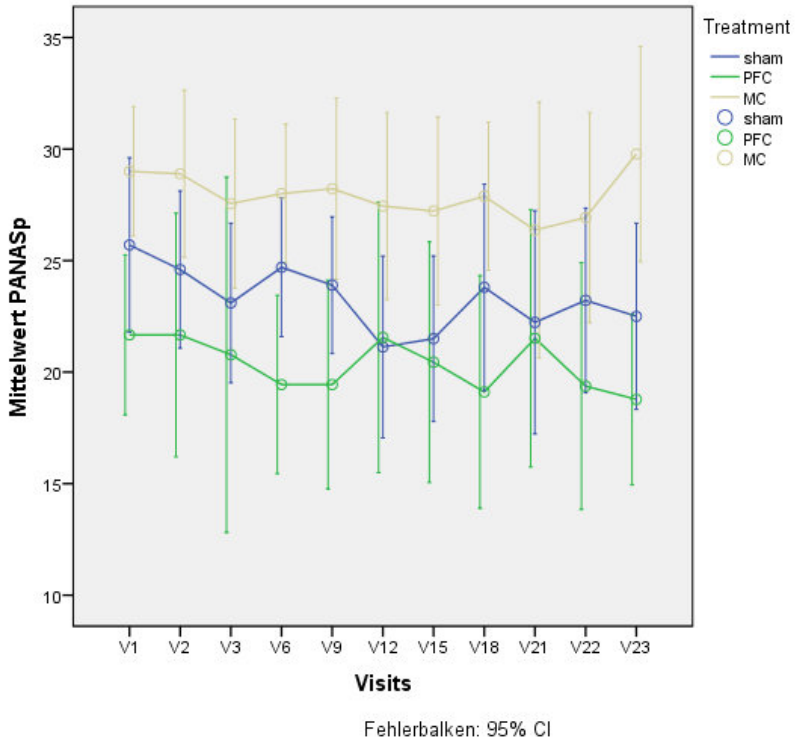


Abbildung 5: Darstellung der Entwicklung der PANAS p Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen

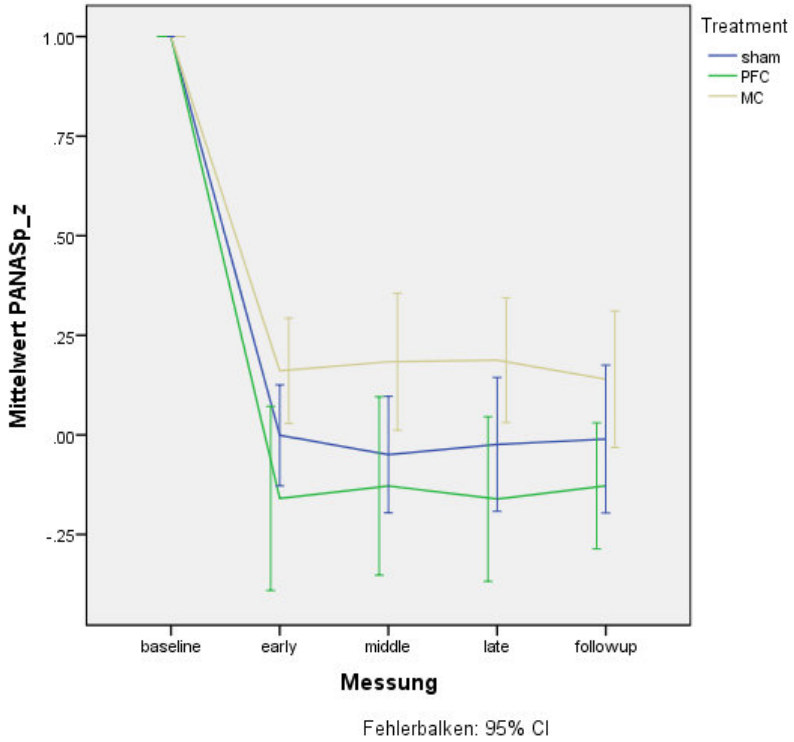


Abbildung 6: Darstellung der PANAS p Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert

Die zu Anfang erhobenen Baselinewerte des PANAS p mit Bestimmung der positiven Affektlage waren niedriger in der PFC (21.66 ± 5.47) als in der Sham Gruppe (25.15 ± 4.54; PFC vs. Sham p=0.352) und sogar signifikant niedriger als im MC Stimulationsarm (28.62 ± 3.87; PFC vs. MC p=0.012; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

Die Ergebnisse der MC Gruppe unterscheiden sich signifikant von denen der PFC Gruppe (p=0.007), jedoch ohne Signifikanz gegenüber den Ergebnissen der Sham Stimulation (p=0.162; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

Vergleicht man die Mittelwerte der Messwerte zwischen der PFC und der Placebo Gruppe, so zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede (p=0.494; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

3.4.2.2. PANAS n

In der Bewertung des PANAS n zeigt sich in der Sham Gruppe eine signifikante Reduzierung der negativen Affektlage über die Studienzeit (baseline vs. follow up, 22.95 ± 6.12 vs. 19.04 ± 6.25; p=0.018; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Auch in der MC Gruppe zeigt sich über die Zeit der Stimulationen eine Abnahme der Selbstbeurteilung negativer Affekte, die schon in der frühen Phase erreicht wird und über einen längeren Zeitraum erhalten werden kann (baseline vs. late, 18.97 ± 3.31 vs. 14.88 ± 2.72, p=0.008; early vs. late, 17.50 ± 3.20 vs. 14.88 ± 2.72, p=0.002; middle vs. late, 17.55 ± 4.69 vs. 14.88 ± 2.72, p=0.019). In der follow up Phase kann dieses Ergebnis jedoch nicht reproduziert werden (baseline vs. follow up, 18.97 ± 3.31 vs. 16.42 ± 2.56, p=0.056; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Im PFC Behandlungsarm ergibt sich lediglich ein Trend zur Besserung der negativen Affektlage, jedoch ohne Signifikanz (baseline vs. follow up, 27.83 ± 6.10 vs 24.87 ± 7.13, p=0.281; T - Test bei gepaarten Stichproben).
In den Abbildungen 7 und 8 wird der Verlauf der Messergebnisse wiederum zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (Abbildung 7) als auch zu den Untersuchungsphasen (Abbildung 8) veranschaulicht, wonach sich eine leichte, stetige Abnahme der Beurteilung der negativen Affektlage in der MC und Placebo Gruppe darstellt, wie beschrieben mit einem signifikanten Ergebnis über die Studiendauer. In der PFC Gruppe ist zwar eine leichte Abnahme der Bewertung der negativen Affektlage ersichtlich, jedoch ergibt sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt respektive zu keiner der Untersuchungsphasen eine signifikante Besserung der Beurteilung des PANAS n (z.B. baseline vs. middle, 27.83 ± 6.10 vs. 25.44 ± 5.88, p=0.132 oder middle vs. late, 25.44 ± 5.88 vs. 25.06 ± 6.37, p=0.834; T - Test bei gepaarten Stichproben).
Das Baselinewerteniveau zu Studienbeginn des PANAS n zur Messung der negativen Affektlage zeigt für die Gruppen: Placebo 22.95 ± 6.12, PFC 27.83 ± 6.10, MC 18.97 ± 3.31. Ein signifikanter Unterschied zwischen MC und PFC mit p=0.005 ist feststellbar, wohingegen sich die Anfangswerte zwischen Sham und PFC mit p=0.178 und zwischen Sham und MC mit p=0.360 nicht wesentlich unterscheiden (ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).
Der Vergleich der Behandlungsformen MC und PFC ergibt signifikante Unterschiede derer Ergebnisse (p=0.002). Im Vergleich zur Placebo Anwendung kann kein

wesentlicher Unterschied zur PFC (p=0.123) sowie zur MC Stimulation (p=0.225) herausgearbeitet werden (ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur). Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigt, dass der Stimulationsmodus einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Messwerte ausübt (p=0.003).

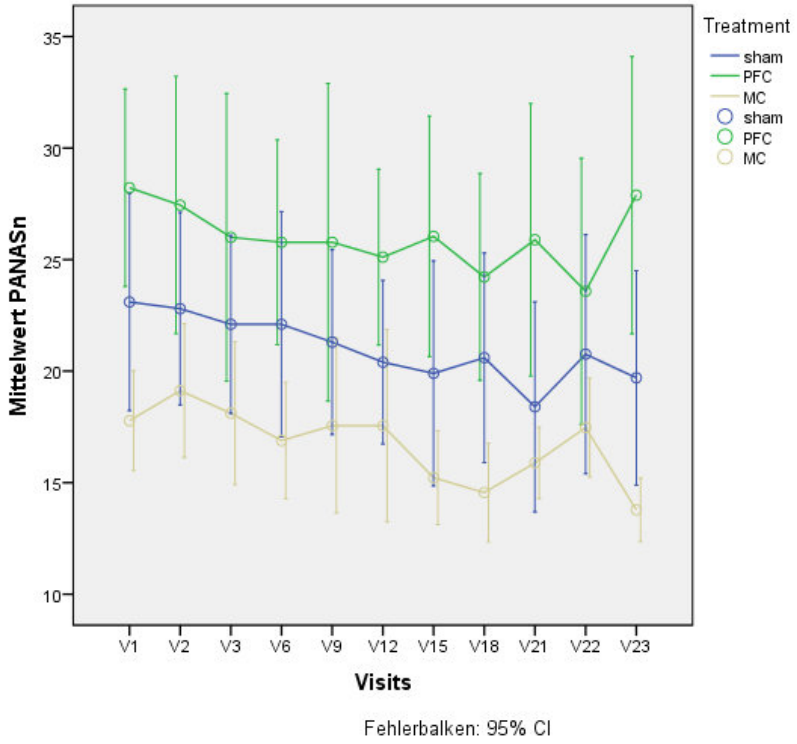


Abbildung 7: Darstellung der Entwicklung der PANAS n Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen

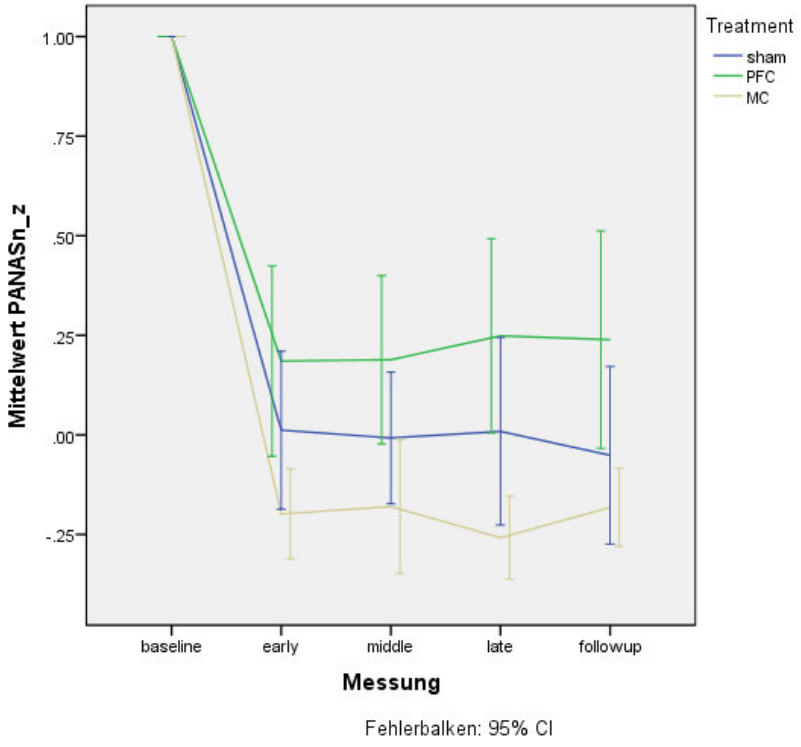


Abbildung 8: Darstellung der PANAS n Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert

3.4.3. Hamilton Depressionsskala (HAMDS)

Die Entwicklung der HAMDS Werte zeigt für die Sham (baseline vs. follow up, 11,05 ± 4,51 vs. 7,57 ± 3,19; p=0.010) und die MC Gruppe (baseline vs. follow up, 7,55 ± 3,06 vs. 5,87 ± 2,81; p=0.029; T - Test bei gepaarten Stichproben) eine signifikante Besserung der depressiven Symptome, was auch der Vergleich der Ausgangs - und Endwerte zeigt (V1 vs. V23; für Sham 11,30 ± 5,29 vs. 8,00 ± 4,94 und für MC 6,89 ± 2,95 vs. 4,11 ± 2,66). Eine Abnahme der Bewertung der Depression mit Hilfe des HAMDS kann in der MC und Sham Gruppe aufgedeckt werden, wobei im zeitlichen Verlauf der Studie deutliche Schwankungen in der MC Gruppe beobachtet werden können (Abbildung 9 und 10).

In der PFC Gruppe lässt sich ein Trend in Richtung einer Abnahme der Beurteilung der depressiven Symptomatik erkennen, jedoch wird keine Signifikanz erreicht (baseline vs. follow up, 9,72 ± 4,29 vs. 7,23 ± 3,49; p=0.267; T - Test bei gepaarten Stichproben). Lediglich in der ersten Phase der Stimulationsbehandlungen zeigt sich ein signifikantes Ergebnis (baseline vs. early, 9,72 ± 4,29 vs. 7,38 ± 3,24; p=0,008; T - Test bei gepaarten Stichproben).

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen den Verlauf der Messergebnisse zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (Abbildung 9) als auch zu den Untersuchungsphasen (Abbildung 10), wonach sich eine leichte, stetige Abnahme in der Beurteilung depressiver Symptome in der Placebo Gruppe darstellt, wie beschrieben mit einem signifikanten Ergebnis über die Dauer der Studie. Deutliche Schwankungen in der Beurteilung zeigen sich in der MC und PFC Gruppe, jedoch lässt sich bezüglich der Betrachtung der Eingangserfassung eine Abnahme der depressiven Symptome, in der MC Gruppe sogar mit signifikantem Ergebnis am Ende der Studiendauer beobachten.

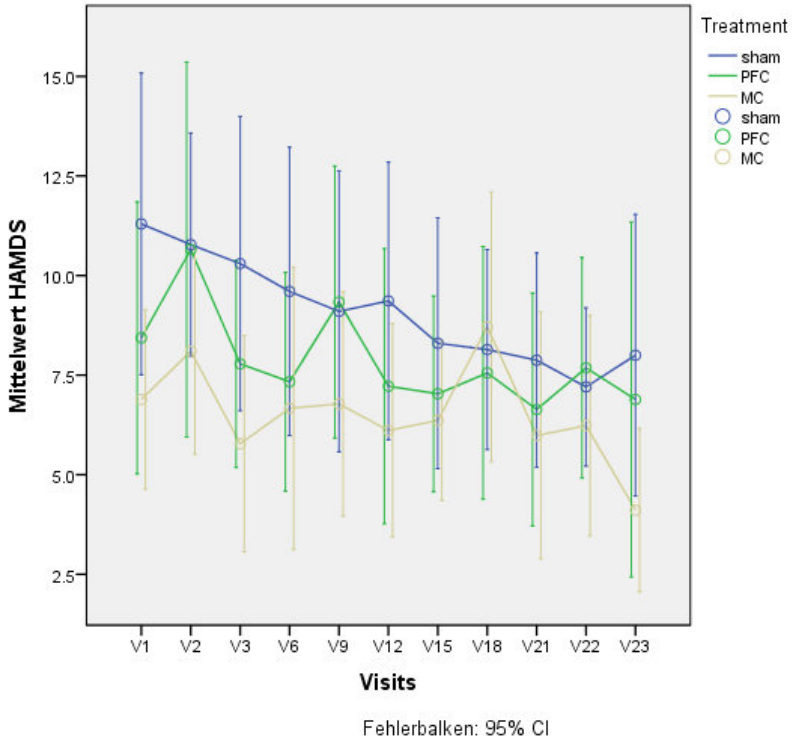


Abbildung 9: Darstellung der Entwicklung der HAMDS Mittelwerte pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen

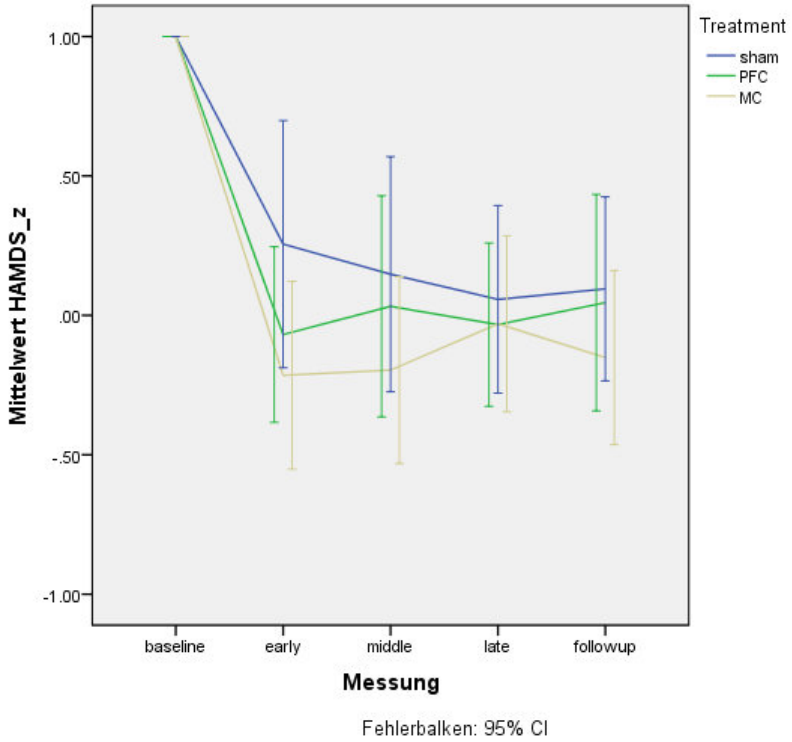


Abbildung 10: Darstellung der HAMDS Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert

Die Baselinewerte des HAMDS zeigen keine signifikante Gruppenunterschiedlichkeit (Sham 11.05 ± 4.51, PFC 9.72 ± 4.29, p=1.000, MC 7.55 ± 3.06, p=0.212, Baseline MC vs. PFC p=0.795; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur). Sie beginnen aber bei der MC Stimulation auf dem niedrigsten Niveau. Dies veranschaulicht die folgende Abbildung 11.

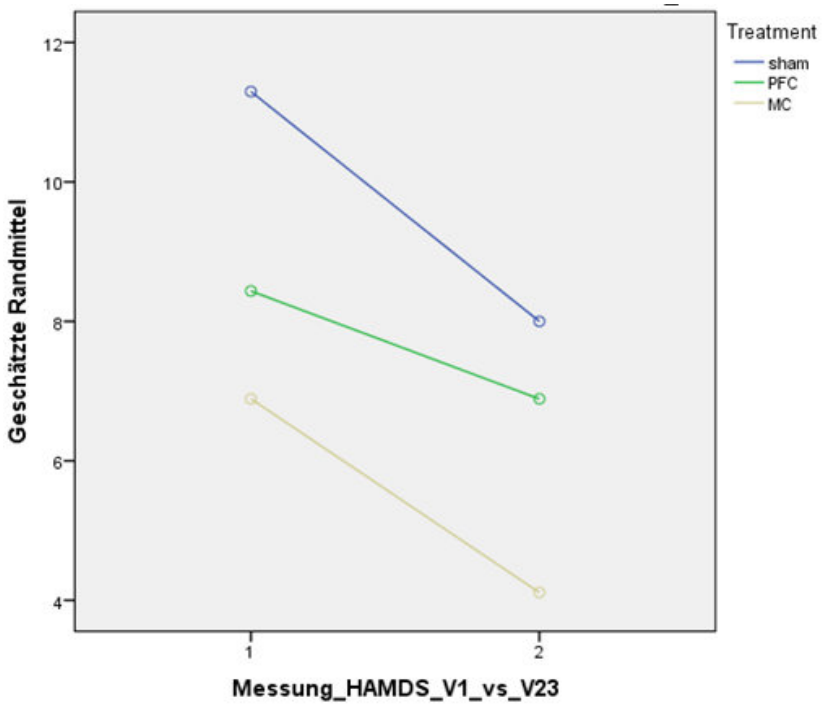


Abbildung 11: Darstellung der gemittelten Ausgangs - und Endwerte des HAMDS

Der Vergleich der Ergebnisse aller 3 Behandlungsformen ergibt keine signifikanten Unterschiede derer Ergebnisse (Sham vs. PFC p=1.000, Sham vs. MC p=0.338, PFC vs. MC p=1.000; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur). Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigt, dass der Stimulationsmodus keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Messwerte ausübt (p=0.277).

3.4.4. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der Vergleich der Messwerte zu den 3 Erhebungszeitpunkten des EDSS bringt keine wesentliche Änderung in keiner der 3 Gruppen hervor (p=0.541; Test der Innersubjekteffekte), die Messungen zwischen den Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, dies zeigt auch die Abbildung 12, bei der die Messergebnisse des EDSS für alle 3 Gruppen an den 3 Messzeitpunkten aufgelistet sind, Abbildung 13 veranschaulicht diese graphisch. Der Stimulationsmodus hat keinen Einfluss auf dieses Ergebnis (p=0,742; Test der Zwischensubjekteffekte), die Stimulationsapplikation bringt keine relevante Ergebnisbeeinflussung hervor.
Auch zwischen den drei Stimulationsformen ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Outcome des EDSS: Sham vs. PFC vs. MC p=1.000 (ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).
Die Ausgangsbewertung des neurologischen Status in V1 unterscheidet sich in den Stimulationsarmen nicht signifikant voneinander: V1 Sham 3.10 ± 1.17, PFC 2.83 ± 1.03, MC 3.16 ± 1.27, V1 Sham vs. PFC vs. MC p=1.000 (ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

	Treatment	Mittelwert	Standardabweichung	N
EDSS V1	Sham	3.10	1.17	10
	PFC	2.83	1.03	9
	MC	3.16	1.27	9
EDSS V3	Sham	3.20	1.13	10
	PFC	2.78	0.93	9
	MC	3.00	1.03	9
EDSS V23	Sham	3.10	1.19	10
	PFC	2.66	1.32	9
	MC	3.05	1.13	9

Abbildung 12: Deskriptive Entwicklung der EDSS Werte zu den Untersuchungszeitpunkten in allen 3 Gruppen

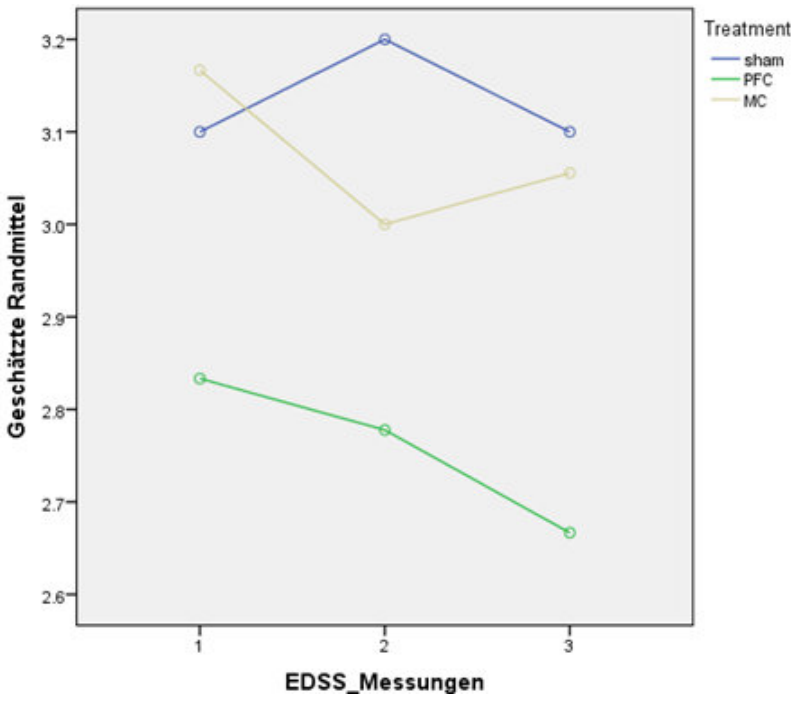


Abbildung 13: Darstellung der Entwicklung der Messergebnisse des EDSS pro Messzeitpunkt in allen 3 Gruppen

3.4.5. Modifizierte Ashworth Skala, (MAS; engl.: modified Ashworth scale)

Die Ergebnisse zur Messung der Spastik unterlagen keiner Normalverteilung.

Die zu den verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Messungen des MAS unterscheiden sich in keiner der 3 Gruppen signifikant voneinander (p=0.136, Test der Innersubjekteffekte), die Messungen zwischen den Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigt, dass die Art der Stimulation keinen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse hat (p=0,372).

Im Vergleich der Messergebnisse der einzelnen Gruppen untereinander bezüglich des MAS unterscheiden sich diese nicht signifikant voneinander (Sham vs. PFC p=1.000, Sham vs. MC p=0.538, PFC vs. MC p=0.925; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur), diese Ergebnisse soll Abbildung 14 veranschaulichen. Bei einer maximalen Gradeinteilung der Spastik mit dem MAS von 4 liegen sämtliche Erhebungsgrade im Mittel zwischen 0 und 1 in allen 3 Gruppen.

Eine signifikante Änderung der Spastik konnte in keinem der Stimulationsmodi erreicht werden.

Die Werte zu Beginn der Studie lagen in allen Behandlungsarmen weitestgehend auf einem ähnlichen Niveau: Sham 0.52 ± 1.06, PFC 0.11 ± 0.18, MC 0.11 ± 0.33, es gibt keinen signifikanten Unterschied der Ausgangswerte zwischen den 3 Gruppen: baseline Sham vs. PFC p=0.590, Sham vs. MC p=0.583, PFC vs. MC p=1.000 (ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur).

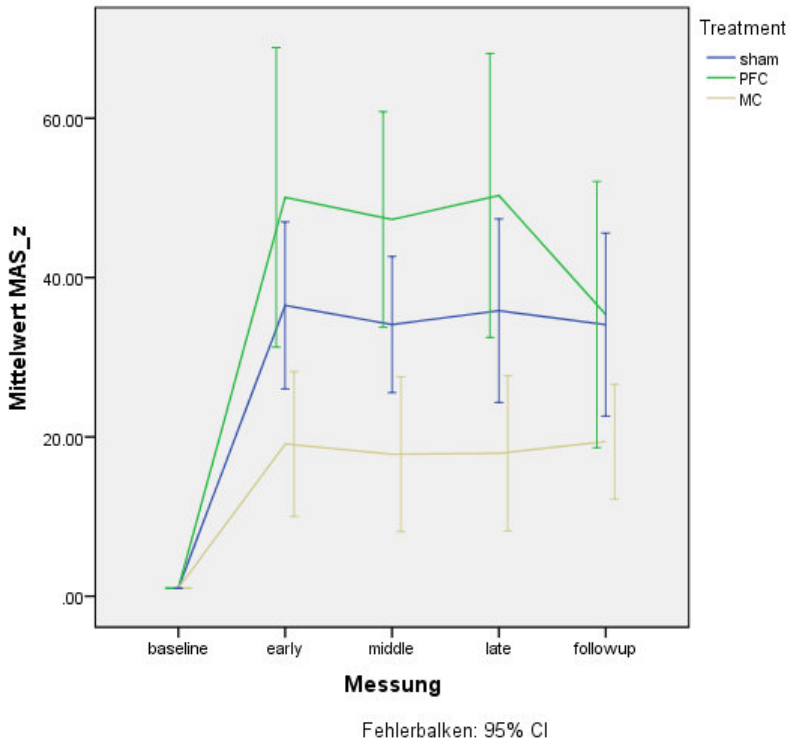


Abbildung 14: Darstellung der MAS Mittelwerte pro Stimulationsphase pro Gruppe auf 1 normalisiert

3.4.6. Visuelle Analogskala Kopfschmerz (VAS)

In Zusammenschau der von den Patienten angegebenen Intensität für Kopfschmerzen in den jeweiligen Gruppen zeigt sich eine generell höhere Bewertung des Kopfschmerzes im PFC Stimulationsarm, was dazu führt, dass sich die Ergebnisse des PFC signifikant von denen der Sham und MC Stimulationen unterscheiden (PFC vs. Sham und PFC vs. MC p<0.001). Im Gegensatz dazu gibt es keinen Unterschied zwischen den Ergebnissen im Vergleich der Sham zur MC Gruppe (p=1.000; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur). Abbildung 15 veranschaulicht die im Mittel höhere Bewertung der

Kopfschmerzintensität in der PFC Gruppe über die gesamte Studiendauer als in den anderen 2 Gruppen, wohingegen zwischen der MC und der Sham Gruppe im Vergleich keine relevanten Unterschiede in der Bewertung des Kopfschmerzes sowohl vor als auch nach der Stimulation bestehen.

Die VAS Baselinewerte der Stimulationsarme Sham 24.18 ± 27.92, PFC 35.65 ± 35.26 und MC 24.22 ± 26.10 unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Sham vs. PFC vs. MC p=1.000; ANOVA, Post - Hoc - Vergleich mit Bonferroni - Korrektur), obwohl schon zu Beginn der Stimulationen ein höheres Kopfschmerzniveau in der PFC Gruppe angegeben wird.

<u>Legende</u> für die folgenden Graphiken der VAS Messungen: Angabe der Kopfschmerzintensität jeweils

prä/ vor der Stimulation: blauer Graph

post/ nach der Stimulation: grüner Graph

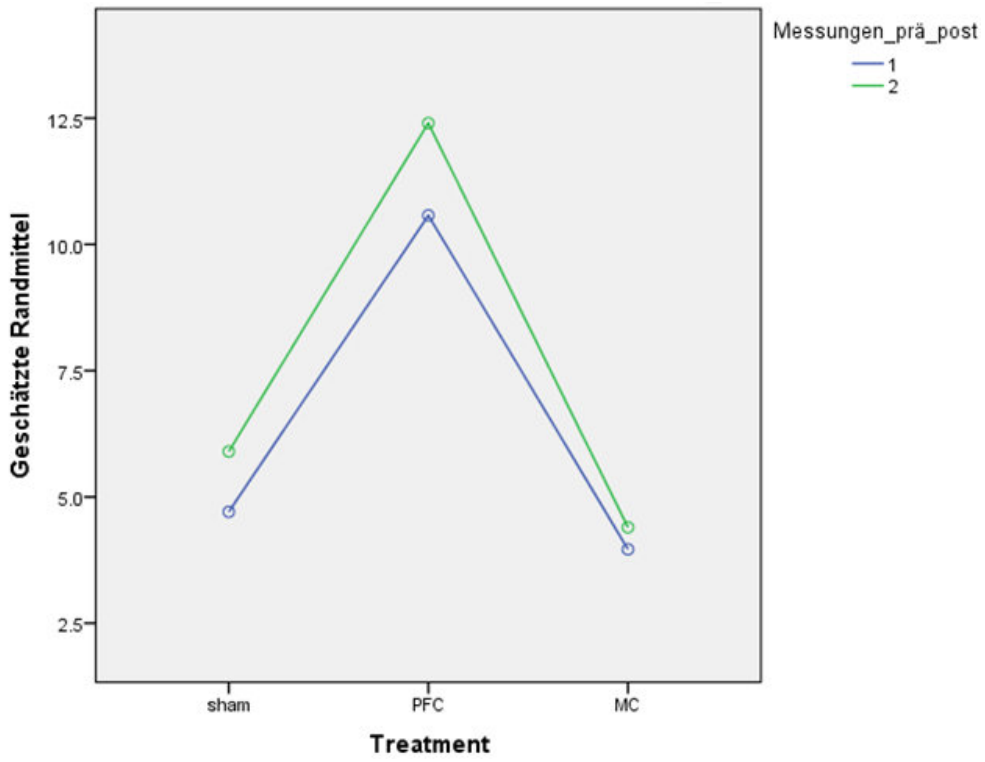


Abbildung 15: Vergleich der VAS Mittelwerte vor und nach den Stimulationssitzungen pro Gruppe

Der Vergleich der Mittelwerte der Bewertungen der Kopfschmerzintensität für alle Gruppen zeigt zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten vor und nach der Stimulationseinheit mehrheitlich einen leichten Intensitätsanstieg wenige Minuten nach den Stimulationen. Es lassen sich vereinzelt aber auch Ergebnisse mit einem gleichbleibenden Kopfschmerzniveau oder sogar ein leichter Rückgang der Beschwerden erheben (Abbildung 16). In Abbildung 17 sind die Ergebnisse der Mittelwerte der Kopfschmerzintensitäten über alle Gruppen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt mit den Konfidenzintervallen angegeben, um die Schwankungsbreite der subjektiven Empfindungen zu verdeutlichen.

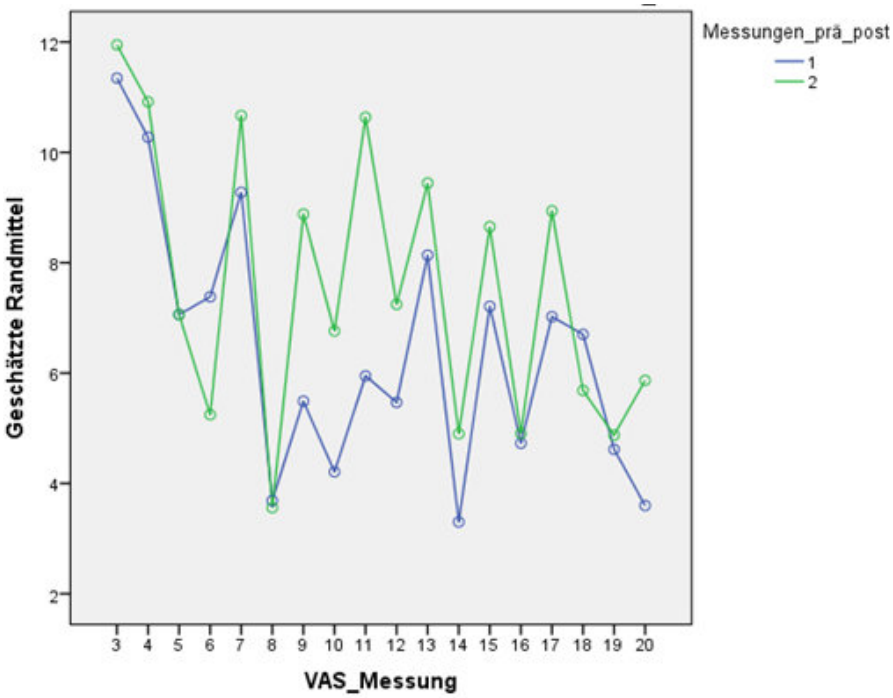


Abbildung 16: Vergleich der VAS Mittelwerte pro Untersuchungszeitpunkt Visit 3 bis 20 vor und nach den Stimulationssitzungen über alle 3 Gruppen

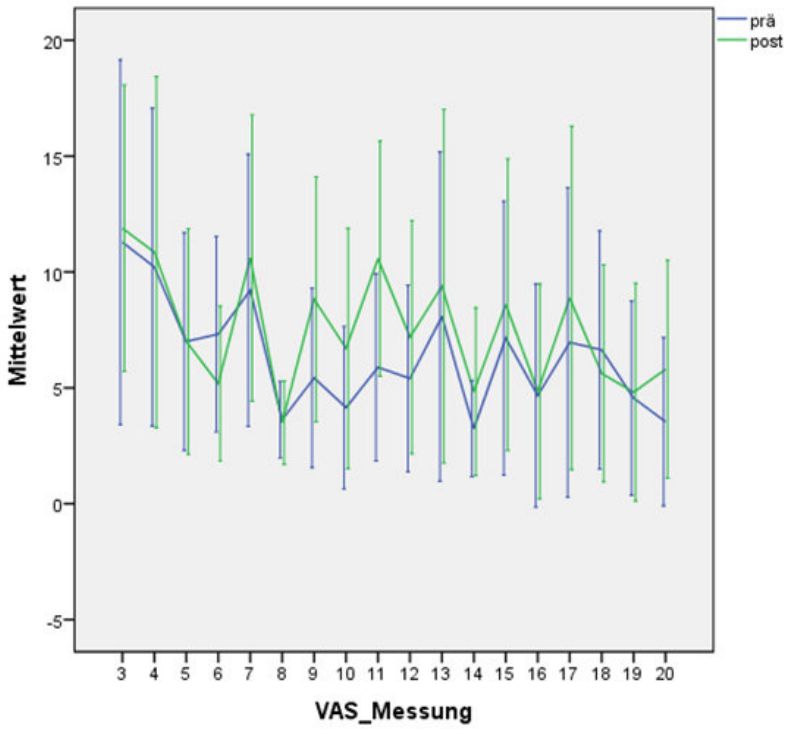


Abbildung 17: Vergleich der VAS Mittelwerte mit Konfidenzintervall pro Untersuchungszeitpunkt Visit 3 bis 20 vor und nach den Stimulationssitzungen über alle 3 Gruppen

Auch bei der Betrachtung der von den einzelnen Probanden angegebenen Schmerzintensität, gemittelt über den gesamten Untersuchungszeitraum jeweils vor und nach der Stimulationssitzung ist zu erkennen, dass es in den meisten Fällen eine leichte Zunahme der Kopfschmerzen nach einer Stimulationseinheit gab (Abbildung 18).

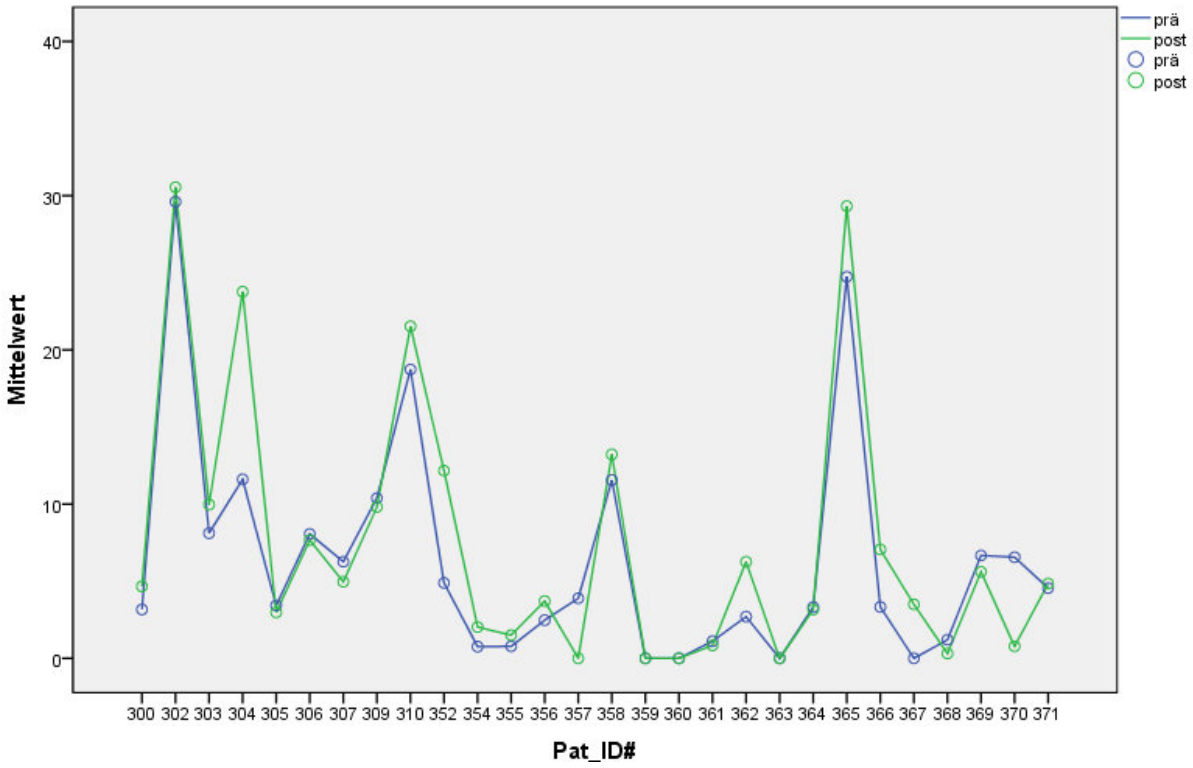


Abbildung 18: Mittelwerte der VAS Bewertungen aller Untersuchungszeitpunkte pro Proband

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Aussagekraft der folgenden Ergebnisse muss mit Hinblick auf die kleine Studienpopulation betrachtet werden. Bei den Messmethoden des BDI und PANAS handelte es sich um Selbstbeurteilungsbögen, wohingegen der HAMDS in Form eines halbstrukturierten Interviews geführt wurde.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die rTMS - Behandlung von 28 MS Patienten mit depressiver Verstimmung mit der H - coil über 6 Wochen sicher ist. Die rTMS wurde gut toleriert. Es wurde kein epileptischer Anfall ausgelöst und es konnten keine Beeinträchtigungen der Hörfunktion, neurologische Funktionseinschränkungen sowie nachteilige kognitive, emotionale oder hämodynamische Effekte beobachtet werden. Von 28 untersuchten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis beobachtet. Ein Proband musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da nach der 7. Stimulationsbehandlung trotz vorheriger guter Toleranz der rTMS eine Intensitätserhöhung einer vordiagnostizierten Trigeminusneuralgie des zweiten und dritten Astes rechts im Sinne eines Schubs bei RRMS eingetreten und diagnostiziert worden war. Der Proband berichtete über rezidivierende, einschießende Schmerzen des rechten Ober - und Unterkiefers, Anisokorie (links>rechts) sowie diskrete Hypästhesie mandibulär. Ein 6 - tägiger, stationärer Aufenthalt mit pharmakologischer Therapie wurde eingeleitet. Die Symptomatik bildete sich darunter schnell zurück. Alle anderen Studienteilnehmer tolerierten die Stimulationen gut und Schübe der MS Erkrankung wurden nicht ausgelöst.

Häufig wurde von Kopfschmerzen berichtet, die vermutlich auf der kontinuierlichen, merklichen Abgabe der Stimuli und dem möglichst stetigen Ruhighalten des Kopfes für die Dauer der Stimulation beruhten. Auch viele andere Studien berichten vom Auftreten von Kopfschmerzen, die jedoch leicht zu behandeln waren (Pascual - Leone 1996b, Levkovitz et al. 2009, Rodriguez - Martin et al. 2001, George et al. 2000, Rosenberg et al. 2010, Burt et al. 2002, Harel et al. 2011). Betonung sollte die Tatsache finden, dass alle Nebeneffekte nur kurzzeitig auftraten und sich anschließend eine vollständige Genesung einstellte. Das Auftreten und die Häufigkeit der Nebeneffekte zeigten zwischen den, wenn auch kleinen Gruppen keine

deutlichen Unterschiede, sodass davon ausgegangen wird, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Erzeugung der berichteten Effekte und dem Stimulationsmodus gibt. Anzuerkennen ist jedoch die Tatsache, dass einige der für die Studie ausgewählten Probanden, die der Gruppe der präfrontalen und Motorcortex - Stimulation zugelost wurden, die Studie vorzeitig beendeten, da sie zu starke Kopfschmerzen unter der rTMS - Behandlung angaben (siehe Tabelle 5).
Auch andere Studien konnten die rTMS als sicher klassifizieren und weder eine Funktionseinschränkung des Hörorgans oder der Kognition (Rosenberg et al. 2010) noch die Auslösung eines epileptischen Anfalls beobachten (Levkovitz et al. 2007, Levkovitz et al. 2009, George et al. 1996, Pascual - Leone et al. 1993).
Man geht davon aus, dass die Hochfrequenz - rTMS ein höheres Potenzial besitzt epileptische Anfälle auszulösen als die Niedrigfrequenz - rTMS (Burt et al. 2002, Pascual - Leone et al. 1993). Das resultiert aus den Beobachtungen, dass Hochfrequenz - rTMS die neurologische Erregbarkeit erhöht und im Gegensatz dazu die Niedrigfrequenz - Stimulationen diese erniedrigt (Fitzgerald und Daskalakis 2011). Andere Untersuchungen beobachteten mit Hilfe der Elektroenzephalographie (EEG) keine Änderungen während oder direkt nach der TMS, woraus geschlussfolgert wurde, dass die TMS keine subklinischen epileptischen Anfälle auslöse (George et al. 2000). Das Auftreten von epileptischen Anfällen in der Stimulationsphase wurde in dieser Studie zusätzlich durch den Ausschluss von Patienten mit erhöhten Risikofaktoren (Epilepsie in der Familie, epileptisches Ereignis in der Vergangenheit, starke Kopfverletzungen eventuell mit OP - Indikation) minimiert. George et al. berichten, dass bis zum Jahr 2000 nur 7 Personen weltweit einen epileptischen Anfall während der TMS erfahren haben (George et al. 2000).
In dieser Studie zeigten sich in allen Tests positive Änderungen in der Beurteilung depressionsrelevanter Symptome, wenn rTMS - Behandlungen mit der H - coil über dem motorischen Kortex mit einer Stimulationsintensität von 120% der motorischen Erregbarkeit erfolgte. MS Patienten greifen in frühen Krankheitsstadien auf Hirnregionen zu, die in der Ausführung von motorischen Aufgaben involviert sind, um bei Vorhandensein geschädigter Hirnareale die normale Funktion aufrecht erhalten zu können. Mit fortschreitender Erkrankung werden immer mehr kortikale Bereiche zur Ausführung der Funktionen hinzugezogen. Es konnte sogar herausgefunden werden, dass es eine gewisse Hierarchie der mit der Zeit rekrutierten Areale gibt (Rocca et al. 2005). Möglicherweise kann man dieses Prinzip des Ausgleichs

motorischer Funktionen durch andere Hirnregionen auch auf stimmulationsregulatorische Effekte übertragen, die somit zu einem besseren Endergebnis geführt haben.

Entgegen den Hypothesen dieser Studie zeigten die Stimulationen des links dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) lediglich im BDI eine Verbesserung, wohingegen sich keine signifikanten Effekte in den anderen Tests ergaben. In Zusammenschau aller Ergebnisse kann ein positiver Trend in Richtung einer Verbesserung der Depressionssymptomatik durch die präfrontale Stimulation angenommen werden. Eine Erklärung dazu kann derzeit nicht gefunden werden, da andere Studien eine Wirksamkeit der rTMS über dem linken präfrontalen Kortex bei Depressionen nachweisen konnten (Pascual - Leone 1996b, George et al. 1997, Szuba et al. 2001, George et al. 1996, Nahas et al. 2003, Pascual - Leone et al. 1996a). Möglicherweise ist dies auf einen grösseren Einfluss der MS - Erkrankung bei Depression zurückzuführen als bei Personen ohne MS.

Beachtung sollte die Tatsache finden, dass die Studienteilnehmer der links dorsolateralen präfrontalen Stimulation mit einem höheren Depressionslevel in die Studie gestartet sind als die Teilnehmer der anderen beiden Stimulationsarme. Möglicherweise zeigt ein geringeres Ausmaß der Depression ein besseres Ansprechen auf die rTMS Behandlungen, sodass für einen Effekt, ausgehend von hohen Depressionsgraden längere Sitzungen oder eine längere Studiendauer nötig sind. Auch Abweichungen der untersuchten Depressionsentität, im Sinne von möglicherweise unterschiedlichen Entstehungs - und Aufrechterhaltungsmechanismen von bipolaren Störungen oder einer Major Depression bei MS Patienten, könnten das Fehlen eines Wirkungsnachweises dieser Studie erklären.

Interessanterweise ließen sich in der Gruppe der Placebo Stimulationen signifikante Effekte im HAMDS und PANAS n aufdecken. Die Bewertungen des BDI und PANAS p dagegen brachten demgegenüber keine signifikanten Ergebnisse hervor. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie resümierten George et al. aus ihrer Untersuchung, dass tägliche rTMS - Anwendungen im Zeitraum von zwei Wochen über dem linken präfrontalen Kortex höhere antidepressive Effekte hervorbringen als die der Placebogruppe. Signifikante Verbesserungen zeigten sich vor allem in der Bewertung des BDI. Außerdem wurden signifikant höhere Ansprechraten der PFC Stimulationen beobachtet als die der Sham Stimulationen (George et al. 2000).

Bei Beachtung der Tatsache, dass es sich bei dem in dieser Studie angewendeten HAMDS um ein halbstrukturiertes, vom Untersucher geführtes Interview handelte und die Mehrzahl der selbsteinschätzenden Tests keine relevanten Effekte hervorbrachte, muss ein möglicher therapeutischer Effekt sehr mit Vorsicht formuliert werden. Alle positiven Effekte sind eventuell auch durch die bloße Zuwendung und Beschäftigung mit dem Studienteilnehmer zu erklären. Viele an Depression Erkrankte ziehen sich zurück und nehmen kaum noch am sozialen Leben teil, sodass wichtige Säulen der Unterstützung und Krankheitsbewältigung in Form von Freunden und Familie fehlen und auch Selbstvertrauen und Bewältigungsstrategien sich im Laufe der Erkrankung erschöpfen. Der Einschluss in die Studie mit Integration in ein soziales Umfeld, die Zuwendung zu der Person sowie der Ausblick auf eine Möglichkeit zur Therapie der MS könnten Faktoren sein, die in der Gruppe der Sham Stimulation zu einer Erwartungshaltung des Probanden sowie einer positiven Änderung der Scores beigetragen haben. Eine derartige Beeinflussung der Studienergebnisse kann dementsprechend auch für den MC und PFC Behandlungsarm diskutiert werden.

Die Effekte der rTMS dieser Studie konnten bis zu sechs Wochen nach Beendigung der Stimulationen nachgewiesen werden.
Auch viele weitere Studien resümieren, dass die rTMS ohne Latenzzeit Effekte zur Verringerung depressiver Symptome verglichen mit Placebo - Stimulationen zeigt (Pascual - Leone 1996b, George et al. 1997, Szuba et al. 2001, Burt et al. 2002, Dolberg et al. 2002).
Grunhaus et al. berichten von einer ungenügenden Effektivität der rTMS, wenn sie nur über einen Zeitraum von zwei Wochen angewendet wird (Grunhaus et al. 2000). Fitzgerald und Daskalakis stellten fest, dass das Ansprechen auf die rTMS wirkungsvoller ist, wenn eine höhere Stimulationsabgabe erfolgt. Diese beinhaltet sowohl eine längere Behandlungsdauer, höhere Stimulationsintensitäten als auch eine Erhöhung der Abgabe der Stimulationsimpulse (Fitzgerald und Daskalakis 2011). Eine Studiendauer von mindestens drei Wochen sei nötig für ein ausreichendes und optimales Ansprechen der rTMS (Burt et al. 2002, Grunhaus et al. 2000). Die Stimulationen dieser Studie wurden über 6 Wochen je drei Mal pro Woche appliziert, sodass von einer ausreichenden Behandlungsdauer ausgegangen wird, um Effekte zu erzielen zu können.

Die angewendeten, für diese Studie optimierten Stimulationsparameter sind ähnlich derer, die standardmäßig in TMS - Behandlungen für depressive Störungen genutzt werden (Pascual - Leone 1996b, George et al. 1997, Zangen et al. 2005, Burt et al. 2002, Pascual - Leone et al. 1996a), sodass davon ausgegangen wird, dass es mit dieser Studie möglich war gezielt tiefe Hirnregionen zu stimulieren und eine Aktivierung der neuronalen Strukturen zu erreichen (Levkovitz et al. 2007, Roth et al. 2007). Roth et al. bezogen sich auf die Berechnungen und Demonstration der Stimulation von tiefen Hirnregionen mit der H - coil an einem Phantom Modell (Roth et al. 2007, Roth et al. 2002) und konnten nachweisen, dass eine Stimulationsintensität von 110% der Motorschwelle eine direkte Erregung tiefer Hirnregionen des präfrontalen Kortex erlaubt ohne subkortikale Areale Nebeneffekt wirksam zu tangieren (Levkovitz et al. 2007). In Anlehnung daran kann vermutet werden, dass auch in dieser Studie mit Stimulationsintensitäten von 120% der Motorschwelle tiefe Hirnregionen des links dorsolateralen präfrontalen Kortex mit der rTMS erreicht werden konnten ohne schwerwiegende Nebenwirkungen in den darüber liegenden, subkortikalen Regionen zu verursachen. Die Eigenschaft der H - coil tiefere Hirnregionen mit der Stimulation zu erreichen geschieht auf Kosten der Fokalität (Roth et al. 2007, Roth et al. 2002, Zangen et al. 2005, Cohen et al. 1990).
Couturier betonte neben rTMS Frequenz und Anwendungsdauer die wichtige Rolle hoher Intensitäten, um einen Effekt der rTMS auf die depressive Symptomatik zu erzielen (Couturier 2005), sodass diese Studie mit einer Stimulationsintensität von 120% der motorischen Erregbarkeitsschwelle angelegt wurde. Auch Levkovitz et al. wurden darin bestätigt, dass hohe Stimulationsintensitäten zur Wirksamkeit der rTMS nötig sind. Sie fanden einen Unterscheid im Ansprechen auf die rTMS und der Reduzierung depressiver Symptome zugunsten der höheren Stimulationsintensität von 120% im Gegensatz zu einer von 110% der MT (Levkovitz et al. 2009). Im Gegensatz dazu fanden Fadini et al. keinen Beleg dafür, dass die H - coil in tiefere Hirnareale vordringt als eine Standardspule vom Typ Figure – 8 (Fadini et al. 2009).

4.2. Limitationen

Folgende kritische Überlegungen zur Interpretation der Ergebnisse dieser Pilotstudie müssen gemacht werden.
Mit einer kleinen Studienpopulation von 28 MS Patienten können nur Effekte erfasst werden, die relativ groß und extrem sind. Weiterhin üben fehlerhaft erhobene Daten eine große Beeinflussung auf die Analyse aus und können die Ergebnisse verzerren. Durch fehlerhaft oder nicht erhobene Daten reduziert sich besonders bei der kleinen Studienpopulation die Aussagekraft der Ergebnisse, die Datenanalyse muss deskriptiv bleiben. Außerdem kann eine ungleiche Verteilung der Personen auf die jeweiligen Gruppen, z.B. in Bezug auf das Alter oder Schweregrad der Erkrankung einen stärkeren Einfluss auf die Ergebnisse ausüben als es bei einer größeren Anzahl an Probanden der Fall wäre. Weiterhin resultierte aus der kleinen Fallzahl, dass der Ausprägungsgrad der Depression in den drei Gruppen zu Beginn der Studie unterschiedlich war. Die Frage stellt sich, ob von einer Behandlung leichtgradig Depressive weniger stark profitieren als schwer depressiv Erkrankte oder ob genau der umgekehrte Fall zutreffend ist. Die Zuwendung, die die Depressiven erfahren und die Aussicht auf Besserung der Symptome könnte bei Patienten mit schwerer Depression mehr Wirkung zeigen als bei denen, die sich weniger beeinträchtigt fühlen.

Diese Studie war so angelegt, dass die rTMS Behandlungen zusätzlich zu einer seit mindestens drei Monaten bestehenden, dosisstabilen Medikation mit Antidepressiva durchgeführt wurden. Die Bandbreite der eingenommenen Antidepressiva war sehr groß. Aus diesem Grund ist es schwierig Rückschlüsse zu ziehen, welchen Beitrag die einzelnen Behandlungsmodalitäten sowie die Kombination von antidepressiver und rTMS Behandlung zur Effektivität geleistet haben.
Pridmore fand aber keinen Beleg dafür, dass die gleichzeitige Einnahme von antidepressiven Medikamenten einen Effekt auf das Ansprechen und die Wirkungen von rTMS ausübt (Pridmore 2000).

Durch die Randomisierung der Patienten über die Nutzung von nummerierten Karten, die die Kodierung für die entsprechende Stimulationsart enthielten und aufgrund der kleinen Anzahl von Studienteilnehmern konnten die drei

Stimulationsarme nicht übereinstimmend zusammengefügt werden. In den verschiedenen Stimulationsarmen konnte demzufolge keine Anpassung bezüglich des Alters, Geschlechts und Krankheitsdauer vorgenommen werden, sodass diese Faktoren die Interpretation der Ergebnisse insofern erschweren, dass sich einzelne Variablen auf den Krankheitsverlauf und das Ansprechen der Therapie auswirken können.

Die Bestimmung des MEP zur Erfassung der kortikalen Erregbarkeit ist abhängig von vielen Faktoren und zeigt dadurch eine hohe Variabilität. Entscheidend ist vor allem die Reproduzierbarkeit der Spulenplatzierung zur Stimulation des motorischen Kortex und der Ausführung der rTMS Behandlungen. Durch die Führung der Spule mit der Hand und der Fixierung der Spule 5 cm anterior zum Motor - Punkt bei der links dorsolateralen präfrontalen und der Placebo - Stimulation können viele verschiedene Stimulationspunkte entstehen, die eine unterschiedliche Erregbarkeit besitzen. Außerdem berücksichtigt diese Methodik der Spulenpositionierung nicht die individuellen Unterscheide von Kopfgröße, Kopfform und Anatomie (Burt et al. 2002). Weiterhin ist die Erregbarkeit der Neuronen von der Tagesform der Patienten abhängig. Deren Aufmerksamkeit, körperliche Erschöpfung, Müdigkeit oder muskuläre Anspannung sind abhängige Variablen, die die Erregungsschwelle verändern und zu einer Variabilität der Potenziale und somit der Stimulationsintensität führen können (Romero et al. 2002). Die zu jeder Stimulationsbehandlung durchgeführte Festlegung der Stimulationsintensität als einen Prozentsatz der motorischen Erregungsschwelle soll sich diesem Umstand und der individuellen Konstitution anpassen.

Die Tatsache, dass der Untersucher für die Stimulation des motorischen Kortex nicht verblindet werden konnte, da sich die Spule für diesen Stimulationsarm in einem anderen Helm befand als die für die links dorsolaterale präfrontale oder Placebo - Stimulation, könnte zu einer kaum merklichen Beeinflussung des Untersuchers geführt haben. Verhaltensänderungen, unbewusste verbale und nonverbale Äußerungen sowie die Einflussnahme auf die Erwartungshaltung könnten die Durchführung und Ergebnisfindung der Studie beeinflusst haben.
Aufgrund der wöchentlichen und wiederholten Gabe der Fragebögen als klinische Scores kann es sein, dass sich Trainingseffekte eingestellt haben. Das vollständige

Lesen der Antwortmöglichkeiten sowie das ehrlich subjektive Hinterfragen der derzeitigen, eigenen Gefühle und Konstitution könnte dadurch verfälscht worden sein. Weiterhin stellen BDI und PANAS Selbstbeurteilungsbögen dar. Subjektive Messmethoden sind sehr abhängig von der Tagesform und individueller Ressourcen. So können Effekte von vermindertem Selbstvertrauen, persönlicher Lebensumstände oder das Vorhandensein adäquater Bewältigungsstrategien die Beurteilung der eigenen Verfassung beeinflussen, wonach sich einige mehr beeinträchtigt fühlen als andere, sodass ein objektiv fassbares Ausmaß der depressiven Symptomatik nicht erhoben werden kann.

In dieser Studie wurde kein Stimulations - und Ergebnisvergleich mit der etablierten Figure - 8 - coil vorgenommen, sodass eventuelle vergleichbare Wirksamkeiten nicht aufgezeigt werden können.

Trotz aller Limitationen kann in dieser Studie für die MC Gruppe eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik mit Hilfe der rTMS herausgearbeitet werden. Weiterhin kann ein Trend zur Verbesserung depressiver Symptome mit Hilfe der rTMS über dem links dorsolateralen präfrontalen Kortex aufgezeigt werden. Da Studien einen gewinnbringenden Effekt der rTMS des präfrontalen Kortex in der Behandlung von Depressionen erzielt haben (Pascual - Leone 1996b, Levkovitz et al. 2009, George et al. 1997, George et al. 1996, Nahas et al. 2003), sind Studien mit größerer Studienpopulation bei MS - Depression nötig, um den möglichen Nutzen zu klären.

4.3. Ausblick für die Zukunft

Rodriguez - Martin und Kollegen resümieren in ihrem Review zur Literatur von rTMS und Depressionen, dass es mit den derzeitigen Stimulationsprotokollen keinen starken Beweis für den Nutzen der TMS in der Behandlung von Depressionen gibt. Jedoch wollen sie nicht ausschließen, dass mit der Herausarbeitung eines optimalen Stimulationsprofils mit der TMS Erfolge zu erzielen sind (Rodriguez - Martin et al. 2001). Mit dieser Studie, die für die Stimulation des Motorcortex signifikante Testergebnisse und zumindest einen Trend zur Verbesserung einer depressiven

Symptomatik bei der präfrontalen Stimulation herausarbeitete, sind weitere Forschungsbemühungen erfolgt, die sich den bisherigen Aussagen zum Potenzial der TMS Depressionen positiv zu beeinflussen, eingliedern und zur Einstellung erfolgversprechender Stimulationsparameter neue Erkenntnisse liefert.

Um bessere Ergebnisse zu erzielen, gibt es weiteren Forschungsbedarf zu innovativen Spulendesigns. Salvador und Kollegen kombinierten an einem Modell eine Spule, die eine hohe Durchdringbarkeit für Gewebe und Knochen besitzt mit einer Spule, die so konzipiert war, dass das von ihr induzierte elektrische Feld nur langsam abfällt. Dadurch konnten sie eine hohe Fokalität, den zu stimulierenden Bereich besser erreichen und einen verzögerten Abfall des elektrischen Feldes realisieren (Salvador et al. 2007). Diese Ergebnisse sind ein weiterer Schritt zu einer lokalisierten Stimulation tiefer Hirnregionen.

Die Nicht - Invasivität der tiefen Hirnstimulation, die nur langsame Abnahme der elektrischen Felder mit größer werdender Eindringtiefe und die Möglichkeit tiefe Hirnregionen zu stimulieren ohne signifikante Erhöhung der Intensitäten in subkortikalen Arealen könnten in der Forschung und Therapie neue Einsatzgebiete begründen.

Beachtet man den chronischen Verlauf der Depression und unter welchem Leidensdruck depressive Patienten stehen sowie das Fehlen zufriedenstellender und gut verfügbarer Therapieoptionen so deuten die Ergebnisse dieser Studie auf eine Behandlungsmöglichkeit zur Verbesserung depressiver Symptome hin. Da diese Studie nur eine kleine Studienpopulation aufwies, sind größere Studien nötig, um die Ergebnisse zu verifizieren und zu stärken.

Einige weitere Forschungen zur Erarbeitung eines gültigen und erfolgreichen Stimulationsprotokolls der rTMS mit Festlegung von Stimulationsintensität und -frequenz, Dauer und Anzahl der Stimulationszüge und Behandlungen, Stimulationsgerät sowie Spulentyp und dessen Größe und Ausrichtung sollten in der Zukunft erfolgen, um die rTMS weiter in der Behandlung von Depressionen bei MS zu etablieren.

Eine sich anschließende Phase II Studie wäre wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Deutsch:

Es wurde nachgewiesen, dass die Methode der rTMS sicher ist und keinen Schub sowie keinen epileptischen Anfall auslöst. Insgesamt wurden die rTMS Sitzungen gut toleriert. Die Angabe von transienten Kopfschmerzen sowie ein Unbehaglichkeitsgefühl im Bereich der Kopfhaut waren die häufigsten Nebenwirkungen, die sich nach kurzer Zeit vollständig zurück bildeten, sodass von einer guten Verträglichkeit dieser Methode ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten einen positiven Effekt in der Behandlung von Depressionen unter 6 - wöchiger Hochfrequenz - rTMS, vor allem über dem motorischen Kortex an. Die Effekte sind auch nach 6 Wochen nach Ende der Stimulationen nachweisbar. Entgegen der Hypothese, dass die effektivste Verbesserung durch die Stimulation des links dorsolateralen präfrontalen Kortex erzielt wird, zeigte sich nur in einem der Tests eine signifikante Besserung der depressiven Symptome und in Zusammenschau aller Auswertungen kann ein positiver Trend in Richtung eines Therapieeffektes der rTMS zur Linderung depressiver Symptome nach Stimulation des präfrontalen Kortex aufgezeigt werden.

Auch die Placebo Stimulation wies Ergebnisse auf, die anzeigten, dass die Studienteilnehmer ihre Stimmung und Affektlage besser beurteilten. Welche Effekte zu diesem Ergebnis geführt haben, bleiben spekulativer Natur und können derzeit nur durch die Zuwendung zu den Probanden, die Integration in eine soziale Struktur und den Ausblick auf eine therapeutische Methode erklärt werden.

Das Studiendesign wurde so angelegt, dass nach aktuellem Forschungsstand mit den gewählten Parametern Stimulationsdauer und - intensität sowie Anzahl der Stimulationsimpulse ein sich in die bisherigen Forschungsbemühungen eingliederndes Ergebnis formuliert werden kann, um ein optimales Stimulationsprotokoll zu erarbeiten, obwohl ein hoher beschränkender Faktor die kleine Studienpopulation darstellt. Die Erarbeitung eines gültigen und aussichtsreichen Stimulationsprofils stellen die Herausforderung der zukünftigen Forschungen dar, um die TMS und rTMS in der Behandlung der Depressionen zu etablieren. Mit diesen Überlegungen sollte sich eine Phase II Studie anschließen.

English:

It was proved that rTMS is safe and there was no induction of exacerbation or seizure. The rTMS sessions were well tolerated. The most frequent side effects reported were transient cephalea and discomforting feeling of the scalp, which regressed spontaneously and within a short period of time so that we infer a good tolerance of the rTMS.

The results of this research study point to a positive effect in a therapy of depression with high- frequency- rTMS for 6 weeks, especially over the motorcortex. After finishing the stimulation period the effects have been verifiable for the following 6 weeks.

Contrary to the hypothesis that the major benefit is to be expected after stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex there was a significant improvement of depressive symptoms in only one test. Summarizing all tests and analysises a trend in the direction of a rTMS treatment effect in the abatement of depressive symptoms after stimulating the prefrontal cortex can be revealed.

After analyzing the results of the placebo stimulation there are findings that indicate a better evaluation of mood and emotions of the study participants. At this time it is still uncovered which effects contribute to this outcome. It can be assumed that these findings are an amount of care, integration in a social structure and prospects of a new form of therapy.

With the choice of the parameters duration and intensity of the stimulation as well as the number of stimulation impulses we selected a study design that enables formulating results which fit into the current state of research to work out an optimal stimulation protocol. Despite, the small number of participants is a restraining factor for analyzing and weighting the results. Future research challenge in founding the TMS and rTMS in the treatment of depression will be the development of a valid and promising stimulation profile.

A phase II study should follow.

6. Literaturverzeichnis

Ackerman KD, Rabin B, Heyman R, Anderson BP, Houck PR, Frank E, Baum A. Stressful Life Events Precede Exacerbations of Multiple Sclerosis. Psychosomatic Medicine (2002); 64:916- 920.

Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. Archives of Neurology (1999); 56:1138- 1142.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? The American Journal of Psychiatry (2004); 161:2163- 2177.

Barker AT, Jalinous R, Freeston H. Non-invasive stimulation of the human motor cortex. Lancet (1985); 1:1106- 1107.

Barker AT. An Introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. Journal of Clinical Neurophysiology (1991); 8(1): 26- 37.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbraugh J. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry (1961); 4(6):561- 571.

Bernabeu M, Orient F, Tormos JM, Pascual-Leone A. Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation. Letter to the Editor/ Clinical Neurophysiology (2004); 115:1714- 1715.

Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Physical Therapy (1987); 67:206- 207.

Brasil - Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. Journal of Clinical Neurophysiology (1992); 9(1):132- 136.

Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Neuropsychology Review (1998); 8(2):43- 77.

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

Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. Neuropsychology Review (2003); 13(2):93- 112.

Cai W, George JS, Chambers CD, Stokes MG, Verbruggen F, Aron AR. Stimulating deep cortical structures with the Batwing Coil: how to determine the intensity for Transcranial Magnetic Stimulation using coil-cortex distance. Journal of Neuroscience Methods (2012); 204(2): 238- 241.

Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciani MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. Neurology (2007); 68:1045- 1050.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. Electroencephalography and clinical Neurophysiology (1990); 75:350- 357.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet (2008); 372:1502- 1517.

Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatry & Neuroscience (2005); 30(2):83- 90.

Crawford JR, Henry JD. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. British Journal of Clinical Psychology (2004); 43:245- 265.

Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Journal of Internal Medicine (2014); 275: 350- 363.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. [Online im Internet.]
URL: http://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose. [Stand: 24.04.2016, 14:00].

Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. Bipolar Disorders (2002); 4(1):94- 95.

Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. Biological Psychiatry (2001); 49:468- 470.

Fadini T, Matthäus L, Rothkegel H, Sommer M, Tergau F, Schweikard A, Paulus W, Nitsche MA. H-coil: Induced electric field properties and input/output curves on healthy volunteers, comparison with a standard figure-of-eight coil. Clinical Neurophysiology (2009); 120:1174- 1182.

Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. Neurology (2004); 62:586- 590.

Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology (2002); 59:674- 678.

Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Expert Review of Medical Devices (2011); 8(1):85- 95.

Folkerts HW. Elektrokrampftherapie: Indikation, Durchführung und Behandlungsergebnisse. Nervenarzt (2011); 82:93- 103.

Franklin GM, Nelson LM, Heaton RK, Burks JS, Thompson DS. Stress and its Relationship to Acute Exacerbations in Multiple Sclerosis. Journal of neurologic rehabilitation (1988); 2:7- 11.

Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. Progress in Neurobiology (1995); 41:425- 448.

George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X, Arana GW, Craig Risch S, Ballenger JC. A Controlled Trial of Daily Left Prefrontal Cortex TMS for Treating Depression. Biological Psychiatry (2000); 48:962- 970.

George MS, Wasserman EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM. Mood improvement following daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossed over trial. American Journal of Psychiatry (1997); 154:1752- 1756.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences (1996); 8:172- 180.

Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. Brain (2006); 129:1953- 1971.

Greim B, Zettl UK. Neuropsychologische Störungen bei Multipler Sklerose. Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie (2009); 77:28- 31.

Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. Biological Psychiatry (2000); 47:314- 324.

Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (1960); 23:56- 62.

Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. The World Journal of Biological Psychiatry (2011); 12(2):119- 126.

Hasey G. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Mood Disorder: A Review and Comparison With Electroconvulsive Therapy. Canadian Journal of Psychiatry (2001); 46:720- 727.

Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, Jolesz FA, Weiner HL. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. Archives of Neurology (1997); 54:1018- 1025.

Holtzheimer PE III, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Psychopharmacology Bulletin (2001); 35:149- 169.

Honer WG, Hurwitz T, Li DKB, Palmer M, Paty DW. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. Archives of Neurology (1987); 44:187- 190.

Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horyath Z. Mood disorder and Multiple Sclerosis. Archives of Neurology (1987); 44:376- 378.

Jolly JB, Dyck MJ, Kramer TA, Wherry JN. Integration of positive and negative affectivity and cognitive content specificity: Improved discrimination of anxious and depressive symptoms. Journal of Abnormal Psychology (1994); 103:544- 552.

Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural History of Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics (2005); 23:17- 38.

Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. The New England Journal of Medicine (2000); 342(20):1462- 1470.

Kirchner T, Lara S. Stress and depression symptoms in patients with multiple sclerosis: the mediating role of the loss of social functioning. Acta Neurologica Scandinavica (2011); 123:407- 413.

Koch G, Rossi S, Prosperetti C, Codecà C, Monteleone F, Petrosini L, Bernardi G, Centonze D. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. Multiple Sclerosis (2008); 14: 995- 998.

Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. Neurorehabilitation and Neural Repair (2008); 22:91- 100.

Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in Multiple Sclerosis. Neurology (1955); 5(8):580- 583.

Kurtzke JF. Geography in Multiple Sclerosis. Journal of Neurology (1977); 215:1- 26.

Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space- geographic clues to cause. Journal of NeuroVirology (2000); 6(2):134- 140.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology (1983); 33(11):1444- 1452.

Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, Sheer A, Gersner R, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. Brain Stimulation (2009); 2:188- 200.

Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. Journal of Clinical Neurophysiology (2007); 118: 2730- 2744.

Lilian Goldman Consensus Group 2005. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (2005); 11:328- 337.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology (2014); 83(3):278- 286.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology (1996); 46:907- 911.

Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. Biological Psychiatry (2000); 47:1043- 1049.

Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurology (2004); 3(12): 709- 718.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology (2001); 50(1):121- 127.

McIvor GP, Riklan M, Reznikoff M. Depression in Multiple Sclerosis as a Function of Length and Severity of Illness, Age, Remissions, and Perceived Social Support. Journal of Clinical Psychology (1984); 40(4):1028- 1033.

Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. European Neuropsychopharmacology (2001); 11(3):203- 208.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurology (2005); 4(5):281- 288.

Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive- behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. Journal of Consulting and Clinical Psychology (2001a); 69(6):942- 949.

Mohr DC, Cox D. Multiple Sclerosis: Empirical Literature for the Clinical Health Psychologist. Journal of Clinical Psychology (2001); 57:479- 499.

Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen- specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. Archives of Neurology (2001b); 58(7):1081- 1086.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. Archives of Neurology (1997); 54:531- 533.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffen C, Stiebling B. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: Relationship to adherence to treatment. Multiple Sclerosis (1996); 2:222–226.

Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal (2011); 17(8):1002- 1009.

Moran PJ, Mohr DC. The Validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression Items in the Assessment of Depression Among Patients with Multiple Sclerosis. Journal of Behavioral Medicine (2005); 28(1):35- 41.

MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt (1999); 70:371- 386.

Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Journal of the American Medical Association (2006); 296:2832- 2838.

Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. Bipolar Disorders (2003); 5:40- 47.

Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation: a double-blind placebo-controlled study. Multiple Sclerosis (1996); 2:227-232.

Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson E, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. The Journal of ECT (2010); 26(1):62- 67.

Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. Clinical Rehabilitation (1999); 13:373- 383.

Pandyan AD, Price CIM, Rodgers H, Barnes MP, Johnson GR. Biomechanical examination of a commonly used measure of spasticity. Clinical Biomechanics (2001); 16: 859- 865.

Pascual - Leone A, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. Neurology (1996a); 46:499- 502.

Pascual - Leone A, Houser CM, Reese K , Shotland LI, Grafman J, Sato S, Vails-Solé J, Brasil-Neto JP, E.M. Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Electroencephalography and clinical Neurophysiology (1993); 89: 120- 130.

Pascual - Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet (1996b); 348:233- 237.

Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology (2003); 61:1524- 1527.

Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göpffarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Nervenarzt (2014); 85:990- 998.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Annals of Neurology (2011); 69:292- 302.

Ponsonby AL,van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, Simmons R, Kilpatrick T. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. The Journal of the American Medical Association (2005); 293:463- 469.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurology (1983); 13(3):227-231.

Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. Depression and Anxiety (2000); 12:118- 123.

Pucak ML, Carroll KAL, Kerr DA, Kaplin AI. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. Dialogues in Clinical Neuroscience (2007); 9:125- 139.

Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery (2002); 104: 182- 191.

Pujol J, Bello J, Deus J, Marti- Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology (1997); 49(4): 1105- 1110.

Rabins PV, Brooks BR, O'Donell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, Coyle P, Dalos N, Folstein MF. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. Brain (1986); 109:585- 597.

Richter P, Joachim Wernerb J, Heerleinc A, Krausa A, Sauer H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. A Review. Psychopathology (1998); 31:160- 168.

Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DAS. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. Brain (1996); 119:449- 455.

Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. Lancet Neurology (2005); 4: 618- 626.

Rodriguez - Martin JL, Barbanoj JM, Schlaepfer TE, Clos SSC, Pérez V, Kulisevsky J, Gironelli A. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews (2001); Issue 4: 1- 60.

Romero JR, Anschel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual - Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. Clinical Neurophysiology (2002); 113:101- 107.

Rosenberg O, Zangen A, Stryjer R, Kotler M, Dannon PN. Response to deep TMS in depressive patients with previous electroconvulsive treatment. Brain Stimulation (2010); 3:211- 217.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (1994); 91(2):79- 92.

Roth BJ, Basser PJ. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. IEEE Transactions on biomedical engineering (1990); 37:588– 597.

Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three- dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure- 8 and deep H-coils. Journal of Clinical Neurophysiology (2007); 24:31- 38.

Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. Journal of Clinical Neurophysiology (2002); 19(4):361– 370.

Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz L, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenker B, Brunet D, Ebers GC. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. Annals of Neurology (1993); 33:281- 285.

Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. American Journal of Medical Genetics (1988); 29:533- 541.

Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology (1991); 41:1193- 1196.

Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz ML. Depression and Multiple Sclerosis. Neurology (1996); 46(3):628- 632.

Sahota P, Prabhakar S, Lal V, Khurana D, Das CP, Singh P. Transcranial magnetic stimulation: Role in the evaluation of disability in multiple sclerosis. Neurology India (2005); 53(2):197- 201.

Salvador R, Miranda PC, Roth Y, Zangen A. High-Permeability Core Coils for Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions. Engineering in Medicine and Biology Society (2007). 29th Annual International Conference of the IEEE: 6652-6655.

Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, Young Joe A, Kreft M, Lenartz D, Sturm V. Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. Neuropsychopharmacology (2008); 33:368- 377.

Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of highfrequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in doubleblind shamcontrolled designs: a metaanalysis. Psychological Medicine (2009); 39: 65- 75.

Sharrack B, Hughes RAC, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. Brain (1999); 122:141- 159.

Sloan RL, Sinclair E, Thompson J, Taylor S, Pentland B. Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. International Journal of Rehabilitation Research (1992); 15:158- 161.

Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, Mattingley JB. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology (2007); 118: 1617- 1625.

Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, Wassermann E, Evans DL. Acute Mood and Thyroid Stimulating Hormone Effects of Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. Biological Psychiatry (2001); 50:22- 27.

The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Network-Based Multiple Sclerosis Pathway Analysis with GWAS Data from 15,000 Cases and 30,000 Controls. The American Journal of Human Genetics (2013); 92: 854- 865.

Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, Williams RM, Kane R. Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. Journal of Rehabilitation Research and Development (2006); 43(1):45- 62.

Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. Clinical Neurophysiology (2001); 112:1367- 1377.

Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. Journal of Personality and Social Psychology (1988); 54(6):1063- 1070.

Weinshenker BG. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics (1996); 14(2):291- 308.

Weinshenker BG. The natural history of Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics (1995); 13:119- 146.

Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing and Health (1990); 13:227- 236.

Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clinic Proceedings (2014); 89(2):225- 240.

Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clinical Neurophysiology (2005); 116:775– 779.

7. Anhang

Die Zusammensetzung der Studienteilnehmer ist hier gezeigt.

Pat- ID	Treat-ment	Studien-beginn	Alter bei Studien-beginn	Geschlecht	MS-Subtyp	MS-Mani-festation	MS- Diagnose-stellung	MS- Dauer in Jahren
300 300	PFC	26.02.2010	47	w	RRMS	01.06.1993	01.10.1993	16
300 302	PFC	11.03.2010	42	w	RRMS	01.01.1998	01.01.2001	9
300 303	MC	24.03.2010	55	w	RRMS	01.11.1982	01.04.1983	26
300 304	Sham	25.03.2010	40	w	RRMS	13.06.1991	01.01.2007	3
300 305	MC	20.05.2010	43	m	RRMS	01.06.1995	01.06.1997	12
300 306	MC	15.09.2010	46	w	RRMS	01.10.2003	01.01.2004	6
300 307	Sham	08.11.2010	52	m	RRMS	01.06.1978	01.06.1985	25
300 309	MC	21.11.2011	62	w	RRMS	01.06.1983	01.12.1983	27
300 310	PFC	04.01.2012	30	m	RRMS	01.08.2009	01.02.2011	0
300 352	PFC	04.05.2010	51	w	RRMS	01.01.2007	01.04.2007	3
300 354	Sham	20.05.2010	39	w	RRMS	01.06.2006	01.09.2006	3
300 355	PFC	10.06.2010	53	w	RRMS	01.01.2002	01.01.2002	8
300 356	Sham	22.06.2010	39	m	RRMS	01.03.2008	01.01.2009	1
300 357	PFC	12.07.2010	51	w	SPMS	01.01.1995	01.01.2007	3
300 358	Sham	30.09.2010	28	m	RRMS	01.07.2008	01.01.2008	2
300 359	MC	03.08.2010	42	w	RRMS	01.01.1995	01.01.1995	15
300 360	Sham	14.07.2010	50	w	RRMS	01.01.1999	01.01.2005	5
300 361	MC	03.08.2010	48	w	RRMS	01.02.1989	01.02.1989	21
300 362	PFC	10.08.2010	32	m	RRMS	01.01.1998	01.01.1998	12
300 363	MC	23.08.2010	42	w	RRMS	01.01.2003	01.01.2003	7
300 364	Sham	08.09.2010	35	w	RRMS	01.01.2005	01.01.2005	5
300 365	PFC	15.11.2010	21	w	RRMS	01.01.2007	01.01.2007	3
300 366	Sham	17.06.2010	41	w	RRMS	01.01.1991	01.01.1991	19
300 367	MC	08.10.2010	29	w	RRMS	01.01.2004	01.01.2004	6
300 368	Sham	28.09.2010	41	w	SPMS	01.01.1992	01.01.1992	18
300 369	PFC	14.01.2011	50	w	RRMS	01.05.2010	01.05.2010	0
300 370	Sham	23.03.2011	45	w	RRMS	01.01.1991	01.02.1997	14
300 371	MC	15.05.2011	46	w	RRMS	01.09.1995	01.09.1995	15

Pat_ ID	Treat-ment	MS-Medikament	Neurolog., psycholog. Medikament	Anti-depressivum	Andere Medikamente	Andere Grunderkrankung
300 300	PFC	Copaxone	0	Fluoxetin	Tamsulosin	Blasenspastik
300 302	PFC	IFN- ß	Pregabalin	Citalopram	Montelukast	Migräne, Asthma bronchiale
300 303	MC	kein	Sifrol	0	0	0
300 304	Sham	Copaxone	Gabapentin, Sifrol	Citalopram	Ibuprofen, Berotec,	Trigeminusneuralgie, Asthma bronchiale; Restless-legs-Syndrom
300 305	MC	Azathioprin	0	Citalopram	0	0
300 306	MC	IFN- ß	0	0	Ibuprofen	0
300 307	Sham	IFN- ß	0	0	Ibuprofen	0
300 309	MC	Copaxone	0	0	L-Thyrox, Enalapril, HCT, Amlodipin, Metformin, Diclofenac	Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ II
300 310	PFC	Copaxone	0	0	0	0
300 352	PFC	Copaxone	Tilidin	Venlafaxin, Opipramol	Metohexal, Amlodipin	Fibromyalgie
300 354	Sham	Copaxone	0	Citalopram	0	0
300 355	PFC	Copaxone	0	Johanniskraut	0	0
300 356	Sham	IFN- ß	Gabapentin	0	Enalpril	Arterieller Hypertonus
300 357	PFC	kein	0	Venlafaxin, Mirtazapin	0	0
300 358	Sham	kein	0	0	0	0
300 359	MC	Copaxone	0	0	Metohexal	0
300 360	Sham	Copaxone	0	Fluoxetin	0	0
300 361	MC	Copaxone	0	0	0	0
300 362	PFC	Copaxone	0	0	0	0
300 363	MC	kein	Modafinil	0	0	Trigeminusneuralgie
300 364	Sham	IFN- ß	0	0	0	0
300 365	PFC	IFN- ß	0	0	0	0
300 366	Sham	Natalizumab	Axura, Maxalt	Sertralin	0	Migräne
300 367	MC	Copaxone	Modafinil	0	0	0
300 368	Sham	Mitoxantron	Amantadin	0	0	0
300 369	PFC	kein	0	0	Arcoxia, L-Thyroxin	Migräne, Fibromyalgie, Arthrose
300 370	Sham	IFN- ß	Gabapentin	Citalopram	Ramipril	Arterieller Hypertonus, Trigeminusneuralgie
300 371	MC	IFN- ß	0	0	Diane 35	Endometriose

Tabelle 6: Demographische Daten, Krankheitshistorie und Medikamente

Patienteninformation zur Klinischen Studie

VERSION 1.2 vom 16.02.2010

„ Repetitive tiefe transkranielle Magnetstimulation bei Multipler Sklerose – eine dreiarmige randomisierte Pilotstudie“
(rTMS in MS)

Liebe Patientin, lieber Patient,

die oben genannte Studie wird auf Initiative und Verantwortung der Arbeitsgruppe Klinische Neuroimmunologie am NeuroCure Clinical Research Center NCRC an der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie am Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Sklerose Forschung (INIMS), Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in Hamburg durchgeführt. Studienleiter sind Herr Dr. Friedemann Paul, Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Neuroimmunologie an der Charité, Berlin sowie Herr Dr. Sven Schippling, Oberarzt am INIMS in Hamburg.

Zweck der Studie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) (Gehirn und Rückenmark). Sie ist meistens begleitet von neuropsychologischen und psychischen Symptomen wie Depressivität und Fatigue. Weder kennen wir die genauen Ursachen dieser Symptome, noch gibt es ausreichend Studien, die überzeugende Behandlungsansätze hierfür liefern.

Zweck dieser Studie ist die Überprüfung der Verträglichkeit und Sicherheit einer Behandlung mit sog. repetitiver (wiederholter) tiefer transkranieller Magnetstimulation (rTMS), einer möglichen Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen Behandlung von Depressionen. Die rTMS ist ein Verfahren, welches über große, zeitlich veränderliche Magnetfelder unter Ausnutzung des physikalischen Prinzips der Induktion erfolgt. Dabei werden zum Beispiel bestimmte Hirnareale, die vor und seitlich einer gedachten Hirnmittellinie etwa durch die äußeren Gehörgänge liegen (sogenannter präfrontaler Kortex) mithilfe einer speziellen Magnetspule stimuliert. Je nach verwendeter Frequenz kann die Aktivität der stimulierten Nervenzellen gesteigert oder reduziert werden.

Die rTMS ist für die Behandlung von Depressionen intensiv beforscht und etabliert. In dieser Studie werden durch eine spezielle Spule tiefere Hirnregionen inkl. tiefere

Hirnkerne als gewöhnlich stimuliert. Es handelt sich hierbei um die Erprobung einer neuen Behandlungsmethode; sie ist jedoch für die Behandlung von Depression zugelassen.

Ablauf der Studie

Die Studie wird als sog. randomisierte, placebokontrollierte Studie durchgeführt, d.h. alle Patienten werden zu Studienbeginn nach dem Zufallsprinzip einem von drei Studienarmen zugeteilt: Patienten im Arm 1 erhalten die repetitive tiefe transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des sog. präfrontalen Kortexes; Patienten des zweiten Armes erhalten die rTMS des sog. motorischen Kortexes, einer Hirnregion, die für die Kontrolle der Motorik verantwortlich ist. Die Stimulation des motorischen Kortex wird deshalb durchgeführt, weil es sein könnte, dass sich auch hierdurch indirekt Depressivität und Fatigue in geringem Masse bessern, und zwar über eine mögliche Abnahme der Spastik und dadurch bedingte Verbesserung der Beweglichkeit. Patienten im dritten Arm erhalten eine Schein-Behandlung (d.h. Placebo). Während der Schein-rTMS-Behandlungen wird die Magnetspule zwar am Kopf angesetzt, ein wirksames Magnetfeld über den entsprechenden Hirnarealen wird jedoch nicht erzeugt. Die (Schein-)Behandlungen dauern in allen drei Armen 6 Wochen. Davor findet ein Screening (bis zu 4 Wochen), nach der Behandlung eine 6-wöchige Nachbeobachtung statt. Somit beträgt die Studiendauer für jeden Teilnehmer 16 Wochen.

Sollten Sie nach dieser Zeit eine (weitere) rTMS-Behandlung des präfrontalen Kortexes wünschen, können Sie diese gerne zusätzlich erhalten. Dann verlängert sich die Studiendauer für Sie um weitere 16 Wochen (4 Wochen Screening, 6 Wochen Behandlung, 6 Wochen Nachbeobachtung). Wir bieten diese Behandlung allen Teilnehmern an, weil wir glauben, dass die Stimulation des präfrontalen Kortex die einzige Region ist, durch deren Stimulation Depressivität und Fatigue deutlich gebessert werden können.

In dieser Studie werden 36 Patienten, d.h. 12 in jedem Arm, eingeschlossen.

Interessierte Studienteilnehmer kommen in unsere Studienambulanz. Dort erfolgt zunächst ein ausführliches Gespräch, in dem geklärt werden soll, ob Sie für die Teilnahme an der Studie geeignet sind. Dabei werden medizinisch relevante Informationen wie z.B.

- Epilepsie in der Vorgeschichte

- Tragen eines Herzschrittmachers
- Intrakranielle Clips
- psychotrope Medikation
- Schwangerschaft

abgefragt. Sollten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllt sein, können Sie in die Studie eingeschlossen werden. In einem 2. Vor-Termin werden wir Sie erneut körperlich untersuchen sowie Sie z.B. nach Ihrer Stimmung und Müdigkeit befragen. Nach dieser 4-wöchigen Baseline-Phase (Screening) beginnt die Studienbehandlung: 6 Wochen lang werden Sie 3 mal die Woche eine (Schein-) Stimulation erhalten. Sie erhalten also insgesamt 18 rTMS- oder Schein-Behandlungen. Eine (Schein-) Stimulation dauert 2-5 Sekunden; zwischen den (Schein-) Stimulationen vergehen **ca. 20 Sekunden**. Insgesamt dauert die Sitzung in etwa **20** Minuten. Vor der ersten (rTMS-) Behandlung wird die sogenannte Motorschwelle bestimmt. Hierbei wird die Spule über dem motorischen Kortex positioniert. Mit Einzelreizen wird dieser stimuliert und anhand der resultierenden Muskelaktivierung, die über eine Elektrode gemessen wird und die Sie anhand einer unwillkürlichen Zuckung bemerken, ausgemessen. Durch diese mit dieser Methode ermittelte Reizintensität erfolgen dann die Behandlungen.
Nach der (Schein-) Stimulationen finden 3 weitere Termine statt, im Abstand von je 2 Wochen. Diese Verlaufsvisiten dienen der Überprüfung der Nachhaltigkeit der Behandlung. Wir werden bei Ihnen zunächst wöchentlich, nach der Behandlung alle 2 bzw. 12 Wochen psychologische Untersuchungen durchführen. Dabei werden wir Sie z.B. nach Ihrer Müdigkeit und Stimmung befragen. Vor und nach jeder (Schein-) Stimulationen werden wir Ihnen 2-10 ml Blut entnehmen, um u.a. mögliche Ursachen der Fatigue und Depressivität zu untersuchen.

Verhalten während der Studie

Zu Ihrer Sicherheit, um den Ablauf und der Ergebnis der Studie und um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, möchten wir Sie bitten, sich während der gesamten Studie an folgende Regeln zu halten:
Bitte setzen Sie Ihre MS-Behandlung nicht ohne Rücksprache mit uns ab. Im Falle eines Schubes kontaktieren Sie das Studienzentrum bitte möglichst innerhalb von

drei Tagen Sollten Sie zu Studienbeginn antidepressive Medikation einnehmen, setzen Sie diese bitte nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Studienarzt ab.
Frauen im gebährfähigen Alter werden gebeten, hocheffektive Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, d.h. Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote <1%, also z.B. orale hormonelle Kontrazeption (Pille), 3-Monats-Spritze, Hormonimplantat, Hormonspirale, Transdermalpflaster.
Während Ihrer Studienteilnahme dürfen Sie ohne Rücksprache mit Ihrem Studienarzt nicht an anderen Studien teilnehmen.

Möglicher Nutzen

Der einzelne Patient (im Behandlungsarm 1, Stimulation des präfrontalen Kortexes) profitiert bei der Studienteilnahme von der erwarteten Verbesserung der Depressivität und Fatigue. Patienten des Behandlungsarms 2 profitiert wenn überhaupt in geringem Masse von der erwarteten Verbesserung der Depressivität und Fatigue und zwar möglicherweise indirekt über eine Abnahme von Spastik und dadurch verbesserte Beweglichkeit. Die Teilnehmer der Scheinbehandlung können keinen Nutzen von der Studienteilnahme erwarten. Sollten die Studienergebnisse positiv ausfallen, würde jedoch die Gesamtgruppe der MS-Patienten davon profitieren, da u.U. neue Therapieoptionen verfügbar werden.

Mögliche Risiken

Im Folgenden werden mögliche Risiken für die Studienteilnehmer aufgeführt.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die meisten Patienten bemerken während der Behandlung außer einem Klopfen auf der Schädeldecke nichts und zeigen keinerlei unerwünschte Wirkungen. Die Behandlung erfolgt im wachen Zustand; eine Narkose ist nicht notwendig. Theoretisch sind dennoch die folgenden Nebenwirkungen denkbar: Kopfdruckgefühl oder Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, unangenehme Missempfindungen und Ohrgeräusche. Möglicherweise verspüren Sie auch eine milde Anspannung Ihrer Gesichtsmuskeln, Arme oder Beine. Die genannten Symptome klingen in der Regel innerhalb einer Stunde selbständig ab. Eine ernsthafte, allerdings extrem seltene Komplikation ist das Auftreten eines epileptischen Anfalles. TMS-induzierte Manien können in seltenen Fällen ebenfalls auftreten. Es sind bislang keine negativen

Langzeiteffekte bekannt. Es ist nicht auszuschliessen, dass bei einer ruhenden MS durch die TMS ein neuer Schub ausgelöst werden kann.

Andere studienbedingte Maßnahmen

Die während der (Schein-) Behandlung wöchentlichen Blutentnahmen können als unangenehm empfunden werden, und neben dem Schmerz beim Einstich besteht ein sehr geringes Risiko, dass es an der Einstichstelle zu einem Bluterguss oder einer Entzündung kommt. In seltenen Fällen treten Nervenirritationen auf.
Die weiteren studienbedingten Maßnahmen, wie z.B. das Ausfüllen von Fragebögen zur Fatigue birgen keinerlei Risiko.

Andere Behandlungsmethoden

Für die Behandlung der Fatigue gibt es keine etablierte Therapie mit zweifelsfrei belegter Wirksamkeit. Depressionen werden bei der MS behandelt wie sonst auch, also mit Medikamenten (Antidepressiva) und/oder Psychotherapie. Beide Therapieverfahren können auch während dieser Studie fortgeführt werden, so dass Ihnen durch die Teilnahme keine Standardtherapie vorenthalten wird.

Studienabbruch

Die Studie ist für Sie beendet, wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen (siehe hierzu auch „Freiwilligkeit der Teilnahme“). Der Studienarzt kann Sie aus der Studie ausschließen, sofern er zu der Einschätzung kommt, dass eine schwerwiegende Erkrankung besteht oder Sie nicht mehr die Kriterien für eine Teilnahme an der Studie erfüllen.
Der Studienleiter kann weiterhin die Entscheidung treffen, die gesamte Studie z.B. aus Sicherheitsgründen abzubrechen. Weiterhin endet die Studie für Sie, wenn Sie schwanger werden oder zu mehr als 3 Behandlungstagen nicht erscheinen.

Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienleiter und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und

Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie erhoben wurden.
Das Studienteam und der vom Studienleiter beauftragte Biometriker werden Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden. Das Studienteam versieht die Studiendaten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, hat nur das Studienteam Zugriff. Die vorhandenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren gespeichert.
Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung verlangen.
Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienteam vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihr Studienteam. Die Adresse und Telefonnummer hierzu finden Sie am Ende dieses Formblatts.
Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.
Ihre personenbezogenen Daten können pseudonymisiert an die kooperierende Firma (Brainsway LTD., 19 Hartom Str., Jerusalem, Israel) verschickt werden.
Die Ihnen im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutproben werden ebenfalls pseudonymisiert gekennzeichnet und in dieser Form an das Labor der Cecilie-Vogt Klinik für Neurologie an der Charité (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) und an das Labor Bioscientia (Grabbeallee 34, 13156 Berlin) zur dortigen Untersuchung geschickt. Sie werden über einen Zeitraum von 10 Jahren in dem Labor gelagert und danach vernichtet.

Versicherungsschutz

Es wurde für diese Studie keine gesonderte Versicherung abgeschlossen, da der Studienarzt durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Charité gegen Haftungsansprüche, welche aus seinem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert ist.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht, an der Studie ohne Angabe von Gründen nicht teilzunehmen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Gleiches gilt für den Abbruch der Studienteilnahme und den Widerruf der Einwilligung sowie den Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung der Daten.

Das Studienteam hat das Recht, Sie aus Sicherheitsgründen, Änderung der Maßnahmen und anderen medizinischen Gründen aus der Studie auszuschließen.

Honorar

Für Ihre Teilnahme können wir Ihnen leider keine Aufwandsentschädigung erstatten. In Einzelfällen können wir Ihnen auf Anfrage die Fahrtkosten erstatten.

Fragerecht und Mitteilungspflicht

Sollte sich im Studienverlauf etwas ändern, was Sie betrifft, so werden Sie unverzüglich von uns darüber informiert. Sie haben die Möglichkeit, sich mit Fragen jederzeit an das Studienteam zu wenden. Fragen richten Sie bitte an:

Dr. med. Sven Schippling
Institut für Neuroimmunologie und
Klinische MS Forschung
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Tel. 040 74105 4076

Vielen Dank für Ihr Interesse!

Einwilligungserklärung zur Studie

VERSION 1.2 vom 16.12.2009

„ Repetitive tiefe transkranielle Magnetstimulation bei Multipler Sklerose – eine dreiarmige randomisierte Pilotstudie“
(rTMS in MS)

Hiermit erkläre ich,

_____

_____

(Vor-/Nachname, Name, Adresse, Geburtsdatum des Versuchsteilnehmers)

Patienten-Nr _____,
dass ich durch Herrn/Frau (Dr.) _____
(Name des/der Studienarzt/Studienärztin)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Studienarzt/Studienärztin zu klären.
Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.
Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen und ihre Löschung verlangen kann.
Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

1. **Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben pseudonymisiert auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.**
2. **Auch erkläre ich mich einverstanden, dass meine vorgenannten Daten in pseudonymisierter Form an die Firmen Sostana GmbH, Berlin und Brainsway LTD, Jerusalem, Israel zum Zweck der o.g. Studie übermittelt werden dürfen.**
3. **Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Verschlüsselung, Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutes in pseudonymisierter Form für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. die Labore (Labor der Cecilie-Vogt Klinik für Neurologie an der Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin und Bioscientia, Grabbeallee 34, 13156 Berlin) einverstanden.**

Hamburg, den _____ _____

Unterschrift des/der Versuchsteilnehmer/in

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Versuchsteilnehmer/in am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Hamburg, den _____ _____

(Unterschrift des/der aufklärenden Studienarztes/Studienärztin)

BDI

Beck Depression Inventar

Datum: ___/___/_____
(Tag/Monat/Jahr)

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die 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 meiner Fehler und Schwächen.
- 2 ☐ Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 ☐ Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

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 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 Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
3 ☐ Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

0 ☐ Ich bin so entschlußfreudig 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 eintreten, 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 sehr stark nachgelassen.
3 ☐ Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

0 ☐ Ich habe in letzter 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 ☐ NEIN

T

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

U

0 ☐ Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung 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.

HAMDS

Hamilton Depression Scale

Datum: ___/___/_____
(Tag/Monat/Jahr)

1. Depressive Stimmung:
(Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

0 ☐ Keine
1 ☐ Nur auf Befragen geäußert
2 ☐ Vom Patienten spontan geäußert
3 ☐ Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen).
4 ☐ Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus.

2. Schuldgefühle

0 ☐ Keine
1 ☐ Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben
2 ☐ Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und "Sünden"
3 ☐ Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn
4 ☐ Anklagende oder bedrohende akkustische oder optische Halluzinationen

3. Suizid

0 ☐ Keiner
1 ☐ Lebensüberdruß
2 ☐ Todeswunsch, denkt an eigenen Tod
3 ☐ Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten
4 ☐ Suizidversuche (jeder ernste Versuch)

4. Einschlafstörungen

0 ☐ Keine
1 ☐ Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde)
2 ☐ Regelmäßige Einschlafstörung

5. Durchschlafstörungen

0 ☐ Keine
1 ☐ Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf
2 ☐ Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (Falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)

6. Schlafstörungen am Morgen

0 ☐ Keine
1 ☐ Vorzeitiges Erwachen aber nochmaliges Einschlafen
2 ☐ Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

0 ☐ Keine Beeinträchtigung
1 ☐ Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) und fühlt sich entsprechend.
2 ☐ Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen.
3 ☐ Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung hier ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf Station.
4 ☐ Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung hier ankreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.

8. Depressive Hemmung
(Verlangsamung von Denken und Sprache ; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

0 ☐ Sprache und Denken normal
1 ☐ Geringe Verlangsamung bei der Exploration
2 ☐ Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
3 ☐ Exploration schwierig.
4 ☐ Ausgeprägter Stupor.

9. Erregung

0 ☐ Keine
1 ☐ Zappeligkeit
2 ☐ Spielen mit Fingern, Haaren usw.
3 ☐ Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können
4 ☐ Händeringen, Nagelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw.

10. Angst - psychisch

0 ☐ keine Schwierigkeit
1 ☐ Subjektive Spannung und Reizbarkeit
2 ☐ Sorgt sich um Nichtigkeiten
3 ☐ Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert.
4 ☐ Ängste werden spontan hervorgebracht.

11. Angst - somatisch
körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) - Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) - Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) - Pollakisurie - Schwitzen

0 ☐ Keine
1 ☐ Geringe
2 ☐ Mäßige
3 ☐ Starke
4 ☐ Extreme (Patient ist handlungsunfähig)

12. Körperliche Symptome - gastrointestinale

0 ☐ Keine

1 ☐ Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühl im Abdomen

2 ☐ Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate

13. Körperliche Symptome - allgemeine

0 ☐ keine Schwierigkeit

1 ☐ Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.

2 ☐ Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms.

14. Genitalsymptome

wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.

0 ☐ Keine

1 ☐ Geringe

2 ☐ Starke

15. Hypochondrie

0 ☐ Keine

1 ☐ verstärkte Selbstbeobachtung (auf Körper bezogen)

2 ☐ Ganz in Anspruch genommen durch Sorge um die eigene Gesundheit

3 ☐ Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.

4 ☐ Hypochondrische Wahnvorstellungen

14. Gewichtsverlust

a. Aus Anamnese (entweder a. oder b. ankreuzen)

0 ☐ Kein Gewichtsverlust

1 ☐ Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit

2 ☐ Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

b. Nach wöchentlichen Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust

0 ☐ weniger als 0,5 kg/Woche

1 ☐ mehr als 0,5 kg/Woche

2 ☐ mehr als 1 kg/Woche

17. Krankheitseinsicht

0 ☐ Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist.

1 ☐ Raumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück

2 ☐ Leugnet Krankheit ab

18. Tagesschwankungen

a. Geben sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist "Keine Tagesschwankungen" anzukreuzen.

0 ☐ Keine Tagesschwankungen

1 ☐ Symptome schlimmer am Morgen

2 ☐ Symptome schlimmer am Abend

Datum: ___/___/_____

(Tag/Monat/Jahr)

PANAS

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen.

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **heute und in den letzten 7 Tagen** gefühlt haben.

	ganz wenig oder gar nicht	**ein bisschen**	**einigermaßen**	**erheblich**	**äusserst**
aktiv	☐	☐	☐	☐	☐
bekümmert	☐	☐	☐	☐	☐
interessiert	☐	☐	☐	☐	☐
freudig erregt	☐	☐	☐	☐	☐
verärgert	☐	☐	☐	☐	☐
stark	☐	☐	☐	☐	☐
schuldig	☐	☐	☐	☐	☐
erschrocken	☐	☐	☐	☐	☐
feindselig	☐	☐	☐	☐	☐
angeregt	☐	☐	☐	☐	☐
stolz	☐	☐	☐	☐	☐
gereizt	☐	☐	☐	☐	☐
begeistert	☐	☐	☐	☐	☐
beschämt	☐	☐	☐	☐	☐
wach	☐	☐	☐	☐	☐
nervös	☐	☐	☐	☐	☐
entschlossen	☐	☐	☐	☐	☐
aufmerksam	☐	☐	☐	☐	☐
durcheinander	☐	☐	☐	☐	☐
ängstlich	☐	☐	☐	☐	☐

Datum: ___/___/_____
(Tag/Monat/Jahr)

Visuelle Analogskala (VAS) - Kopfschmerz

Bitte markieren Sie mit einem Kreuz Ihren gegenwärtigen Grad der Kopfschmerzen auf einer 10 cm langen Linie!

0	50	100
keine Kopfschmerzen		stärkste vorstellbare Kopfschmerzen

Die sogenannte **Kurtzke- oder EDSS Skala (Expanded Disability Status Scale)** ermöglicht es Ärzten die klinische Behinderung von Multiple Sklerose Patienten zu beurteilen und Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des therapeutischen Vorgehens zu ziehen Es handelt sich dabei um eine relativ grobe Einteilung die aber vor allem bei Forschungsstudien einen akzeptablen Vergleichsmaßstab ermöglicht.

Die Einteilung bedeutet jedoch nicht, dass jeder Patient zwangsläufig eine Verschlechterung der Multiplen Sklerose erlebt.
Die Skala ist in zehn Stufen eingeteilt:

Kurtzke- Skala Ausmaß der Behinderung bei Multipler Sklerose (Expanded disability Status scale)	
Normale neurologische Untersuchung in allen funktionellen Systemen	0,0
Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen Systemen	1,0
Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem funktionellen Systemen	1,5
Minimale Behinderung in einem funktionellen System	2,0
Minimale Behinderung in 2 funktionellen Systemen	2,5
Mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in 3 oder 4 funktionellen Systemen, aber noch voll gehfähig	3,0
Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem funktionellen System und 1 oder 2 funktionellen Systemen-Grad 2 oder 2 funktionellen Systemen Grad 3 oder 5 funktionellen Systemen Grad 2	3,5
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung	4
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität; benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung	4,5
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen	5
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen	5,5
Bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstanter Unterstützung durch Krücke, Stock oder Schiene, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen	6
Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel um etwa 20 m ohne Rast zu gehen	6,5
Unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt Rollstuhl selbst, transferiert ohne Hilfe	7
Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen	7,5
Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme	8
Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich	8,5
Hilfloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren	9
Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren	9,5
Tod infolge Multipler Sklerose	

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria aus Annals of Neurology (2011); 69:292–302.

TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks[a]; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack[b]	None[c]
≥2 attacks[a]; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)[d]; or Await a further clinical attack[a] implicating a different CNS site
1 attack[a]; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack[a]
1 attack[a]; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)[d]; or Await a second clinical attack[a] implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack[a]
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria[d]: 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is "MS"; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

[a]An attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

[b]Clinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

[c]No additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

[d]Gadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

Mein Dank gilt:
Die vorliegende Dissertation ist das Ergebnis einer Studie, die ich in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Multiple Sklerose Tagesklinik und Ambulanz Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf, durchführen durfte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Christoph Heesen, ärztlicher Leiter der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Multiple Sklerose Tagesklinik und Ambulanz, und Doktorvater dieser Dissertation für die anregenden konstruktiven und fachlichen Diskussionen und die kompetente Beratung in allen Fragen.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. Sven Schippling, für die Umsetzung des Themas und die freundliche Betreuung meiner Studie

Den ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Tagesklinik und Ambulanz für Multiple Sklerose für die kompetente Unterstützung.

Ich möchte mich bei den Patienten bedanken, die sich zur Mitarbeit an dieser Studie bereit erklärt haben, für ihre Geduld und Kooperationsbereitschaft.

Meiner Familie und meinen Freunden für die richtige Mischung aus Ansporn und Kritik.

Danken möchte ich auch dem lieben Thomas, der mich während der gesamten Zeit motiviert und in jeder erdenklichen Art und Weise unterstützt hat.

Insbesondere danke ich meinen lieben Eltern für ihren fortwährenden und uneingeschränkten Beistand, ihre geduldige Hilfe und Ermutigung bei dieser Arbeit, wie auch bei allem anderen, die mich stets sowohl menschlich als auch sachverständig unterstützt haben und die vor allem an mich geglaubt haben. Ohne sie wäre ich heute nicht da, wo ich jetzt bin.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift