

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Konsensus zum therapeutischen Einsatz bei psychiatrischen Erkrankungen

G. Hajak¹, F. Padberg², U. Herwig³, G. W. Eschweiler⁴, S. Cohrs⁵, B. Langguth¹,
C. Schönfeldt-Lecuona⁶, A. J. Fallgatter⁷, J. Höppner⁸, C. Plewina⁴, P. Eichhammer¹

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität ¹Regensburg

(Direktor: Prof. H. E. Klein), ²München (Direktor: Prof. H.-J. Möller),

³Zürich (Direktor: Prof. R. M. Nitsch), ⁴Tübingen (Direktor: Prof. G. Buchkremer),

⁵Göttingen (Direktor: Prof. E. Rüther), ⁶Ulm (Direktor: Prof. M. Spitzer),

⁷Würzburg (Direktor: Prof. H. Beckmann), ⁸Rostock (Direktor: Prof. S. Herpertz)

Schlüsselwörter

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation, rTMS, Depression, Konsensus

Zusammenfassung

Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine innovative Technologie, mit der nicht-invasiv neurobiologische, physiologische und psychologische Funktionen des Gehirns moduliert werden können. In Konferenzen deutscher TMS-Experten wurde, einem formalen Konsensusprozess folgend, das Nutzen/Risiko-Verhältnis der rTMS als therapeutische Technik für die Psychiatrie beurteilt. Die rTMS wurde als viel versprechendes und innovatives Verfahren beurteilt, dessen weitere Erforschung wünschenswert ist. Zurzeit erscheinen depressive Störungen unter der Vielzahl untersuchter Diagnosen als mögliche Hauptindikation einer rTMS-Behandlung. Die überwiegend medikamentös vorbehandelten und zum Teil therapieresistenten depressiven Patienten zeigten in den existierenden Studien ein positives Nutzen/Risiko-Profil im Sinne einer moderaten klinischen Verbesserung bei zugleich niedriger Nebenwirkungsrate. Die rTMS sollte grundsätzlich von in der Methode erfahrenen oder speziell ausgebildeten Ärzten durchgeführt werden. Die aktuellen Sicherheitsempfehlungen sind dabei zu berücksichtigen und ein engmaschiges Therapiemonitoring sollte erfolgen. Obwohl der wissenschaftliche Datenbestand zur rTMS stetig wächst, ist die Methode gegenwärtig noch als experimentelles Therapieverfahren einzuschätzen, das bislang noch weniger gut untersucht ist als vor einer Zulassung stehende Psychopharmaka.

Keywords

Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, depression, consensus

Summary

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a technology that allows non-invasive modulation of neurobiological, physiological and psychological functions. A conference of national rTMS experts in Germany has assessed benefit/risk aspects of rTMS as a therapeutic tool in psychiatry following a formal consensus process. rTMS has been rated as promising and innovative treatment technique, worth further exploration in controlled clinical settings. Depressive disorders appear to be the primary target for rTMS treatment within the variety of psychiatric disorders investigated to date. A moderate therapeutic efficacy together with few and modest side effects results in an overall positive benefit/risk ratio in the investigated pre-treated or treatment-resistant depressed patients. The clinical application of rTMS should be restricted to physicians experienced with rTMS or specially trained who follow safety guidelines and monitor patients closely. In spite of the growing body of evidence, rTMS is still an experimental technique and its efficacy and safety have been less substantially proven compared to pharmacological agents approved for the treatment of psychiatric disorders.

Repetitiv transcranial magnetic stimulation. Consensus on the therapeutic use in psychiatric disorders

Nervenheilkunde 2005; 24: 48–58

ein methodisch innovatives Verfahren, das auf unterschiedlichste Pathomechanismen psychischer Erkrankungen wirkt, und einer kritischen Distanz gegenüber einer neuen, »magisch« anmutenden und möglicherweise wenig evidenz-basierten Heilmethode. Eine weitergehende Einschätzung sollte jedoch sinnvollerweise auf der Basis wissenschaftlicher Daten erfolgen. Die Datenlage zur rTMS ist momentan in einigen Indikationsbereichen so gut, dass international mindestens 15 umfassende Übersichten und vier Meta-Analysen zum therapeutischen Einsatz der rTMS vorliegen. Zudem wurden erste Übersichten und Expertenbeurteilungen zum Management und zur Sicherheit der rTMS publiziert (Tab. 1).

In der vorliegenden Arbeit exzerpieren Experten der Arbeitsgemeinschaft »Transkranielle Magnetstimulation in der Psychiatrie« die für den praktischen Einsatz der rTMS wesentlichen Aspekte aus der vorhandenen Literatur. Sie bewerten diese auf der Basis ihrer eigenen Erfahrung sowie ihres Expertenwissens unter den Vorgaben eines zweistufigen Konsensus-Prozesses und geben Empfehlungen zum therapeutischen Einsatz der rTMS durch Psychiater, Neurologen und Nervenärzte.

Methodik der Konsensusfindung

Die in der vorliegenden Arbeit gemachten Feststellungen und Empfehlungen zur rTMS wurden in zwei Konsensuskonferenzen erarbeitet, die an den Psychiatrischen

Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wird in der internationalen Fachliteratur als eine herausragend innovative Technologie zur Behandlung von Depressionen beschrieben (39). Im deutschsprachigen Raum setzen zurzeit mehr als zehn psychiatrische, vor

allem universitäre Kliniken die rTMS zur Behandlung ihrer psychisch erkrankten Patienten ein. Zahlreiche Versorgungskliniken und niedergelassene Ärzte ringen mit der Entscheidung, dieses Verfahren in ihr Therapieangebot aufzunehmen. Sie schwanken in ihrer Meinung zwischen Begeisterung für

Tab. 1 Übersichten, Meta-Analysen und Anwendungsempfehlungen für rTMS in der Psychiatrie

| Autor | Journal | Jahr | Diagnosen |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|------|-------------------------|
| Meta-Analysen | | | |
| McNamara et al. | Psychol Med | 2001 | Psychiatrie |
| Burt et al. | Int J Neuropsychopharmacol | 2002 | Psychiatrie, Neurologie |
| Kozel & George | J Psychiatric Pract | 2002 | Depression |
| Martin et al. | Cochrane Database Syst Rev | 2002 | Depression |
| Martin et al. | Br J Psychiatry | 2003 | Depression |
| Übersichten zur klinischen Wirkung | | | |
| George et al. | Arch Gen Psychiat | 1999 | Psychiatrie, Neurologie |
| Nahas et al. | Bipolar Disord | 1999 | Depression, Bipolar |
| Pridmore & Belmaker | Psychiatry Clin Neurosci | 1999 | Psychiatrie |
| Eschweiler et al. | Fortschr Neurol Psychiat | 2001 | Depression |
| Wasserman & Lisanby | Clin Neurophysiol | 2001 | Psychiatrie, Neurologie |
| Hoffman & Cavus | Am J Psychiatry | 2002 | Psychiatrie, Neurologie |
| Lisanby et al. | J Clin Neurophysiol | 2002 | Psychiatrie |
| Schönfeldt-Lecuona et al. | Fortschr Neurol Psychiat | 2002 | Psychiatrie, Neurologie |
| George et al. | CNS Spectrums | 2003 | Psychiatrie |
| George et al. | Neurosurg Clin N Am | 2003 | Psychiatrie, Neurologie |
| Gershon et al. | Am J Psychiatry | 2003 | Depression |
| Padberg et al. | Nervenheilkunde | 2003 | Depression |
| Padberg et al. | Suppl Clin Neurophysiol | 2003 | Depression |
| Padberg & Möller | CNS Drugs | 2003 | Depression |
| Schlaepfer et al. | Neuropsychopharmacol | 2003 | Depression |
| Übersichten und Empfehlungen zur Sicherheit | | | |
| Wassermann | Electroencephal Clin Neurophysiol | 1998 | |
| Anand & Hotson | Brain & Cognition | 2002 | |
| Belmaker et al. | CNS Spectrums | 2003 | |
| Übersichten zur Neurobiologie | | | |
| Burt et al. | Int J Neuropsychopharmacol | 2002 | |
| George et al. | J ECT | 2002 | |
| Gershon et al. | Am J Psychiatry | 2003 | |
| George et al. | CNS Spectrums | 2003 | |
| Keck | Suppl Clin Neurophysiol | 2003 | |
| Keck et al. | Nervenheilkunde | 2003 | |
| Padberg & Möller | CNS Drugs | 2003 | |
| Übersichten zur Handhabung | | | |
| Pridmore al. | Int J Ment Healthy Nurs | 2003 | |

Universitätskliniken in Regensburg im Mai 2001 und in München im Juni 2003 abgehalten wurden. Die Thesen wurden von der Autorengruppe auf der Grundlage der existierenden Literatur aufgestellt und von den an der Konferenz teilnehmenden Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft »Transkranielle Magnetstimulation in der Psychiatrie« diskutiert, ggfs. modifiziert und

abgestimmt. Der Prozess erfolgte zweimalig, um den Konferenzmitgliedern Raum und Zeit für weitere Recherchen und Änderungsvorschläge zu geben.

Die »Arbeitsgemeinschaft Transkranielle Magnetstimulation in der Psychiatrie« wurde 1999 anlässlich eines Expertentreffens an der Psychiatrischen Universitätsklinik Göttingen auf Initiative von G. Hajak

und F. Padberg als informelle Arbeitsgruppe gegründet. Sie umfasst aktuell mehr als 30 Mitglieder aus etwa 15 medizinischen Einrichtungen, mehreren psychiatrischen Universitätskliniken und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie. Ihre Mitglieder arbeiten regelmäßig klinisch oder wissenschaftlich mit der TMS und treffen sich mindestens einmal pro Jahr zum Wissensaustausch und der Planung von Forschungsprojekten.

Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz legten auf ihrer letzten Sitzung die Modalitäten des Konsensusprozesses fest. **Die von der Konsensuskonferenz verabschiedeten Thesen basieren auf der aktuellen Datenlage und den Erfahrungen der Konferenzteilnehmer und werden bei mindestens 90%iger Übereinstimmung der Teilnehmer der Konferenz akzeptiert.** Die im Konsensusprozess verfassten und im Folgenden publizierten Thesen wurden mit 100% Übereinstimmung angenommen. Die Konferenzteilnehmer stellten zur Wertigkeit ihrer Aussagen weiterhin fest: **Die in stetigem Fluss befindliche Datenlage zur rTMS verlangt, dass die vorliegenden Thesen nicht unkritisch übernommen, sondern im Abgleich mit der wechselnden Datenlage hinterfragt werden.** Die Konsensusthesen werden fett wiedergegeben; erläuternder Text ist in Normalschrift gehalten.

Bedarfsklärung

Es besteht Bedarf an innovativen Techniken zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Die rTMS ergänzt prinzipiell sinnvoll die vorhandenen Therapieverfahren in der Psychiatrie. Sie ist den technischen, biophysikalischen Therapieverfahren der Psychiatrie zuzuordnen. Hierzu gehören neben der rTMS (Übersicht siehe [26]) die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) (86) und die Vagusnervstimulation (VNS) (22, 61, 85). Eine experimentelle Sonderform der rTMS ist die Magnetkrampftherapie (MKT, auch MST = Magnetic Seizure Therapy) (56, 57). Hierbei wird mittels hoch intensiver rTMS mit hoher Stimulationsfrequenz (40-50 Hz) unter Kurznarkose ein epileptischer Anfall aus-

gelöst, um EKT-ähnliche klinische Effekte zu erzielen. Die aktuell unzureichende Datenlage erlaubt keine sichere Aussage zum Nutzen/Risiko-Verhältnis dieses Verfahrens. Weitere experimentelle Verfahren sind die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS = transcranial Direct Current Stimulation) (71) und die tiefe Hirnstimulation (DBS = Deep Brain Stimulation) (2), für die keine ausreichenden Daten bei psychiatrischen Indikationsstellungen vorliegen.

Die rTMS unterscheidet sich in ihrer Wirkungsweise und aller Wahrscheinlichkeit nach auch in ihrem Nutzen/Risiko-Profil von diesen Verfahren und von klassischen psychiatrischen Behandlungsmethoden wie Pharmakotherapie oder Psychotherapie. Es ist bisher nicht geklärt, ob mit der rTMS dadurch Therapielücken geschlossen werden können oder das Verfahren eine Alternative in der Primärbehandlung psychischer Erkrankungen darstellt. Im überwiegenden Teil aller klinischen Studien wurden medikamentös vorbehandelte und unzureichend gebesserte Patienten eingeschlossen. Positive Ergebnisse dieses Add-On-Verfahrens bei depressiven Patienten legen allerdings die Vermutung nahe, dass die rTMS ihren Einsatz z. B. bei Therapie-Non-Respondern haben könnte, um so die therapeutische Lücke zwischen primären Therapieformen (Pharmakotherapie bzw. Psychotherapie) und der EKT (16) zu schließen.

Definition

Die TMS ist eine Technologie zur nicht-invasiven Modulation der Exzitabilität und Funktion umschriebener Kortexareale und assoziierter Hirnregionen (7, 54). **Von einer repetitiven TMS (rTMS) sollte dann gesprochen werden, wenn über einem Kortexareal wiederholte Magnetstimuli mit einem definierten Interstimulusintervall appliziert werden. Die TMS unterscheidet sich dabei methodisch (grundsätzlich*) von**

der Anwendung schwacher konstanter oder gepulster Magnetfelder bzw. der bei der Kernspintomographie verwendeten Methodik.

Die Anwendung gepulster Magnetfelder im Rahmen der TMS hat von ihrem diagnostischen und therapeutischen Ziel sowie der erzielten therapeutischen Wirkung her nichts mit der Applikation anderer Magnetfelder in der Medizin zu tun. Hinsichtlich des physikalischen Prinzips sind allerdings die in der Kernspintomographie geschalteten transienten elektromagnetischen Gradienten mit der TMS vergleichbar (44). Sie stellen physikalisch das gleiche Prinzip dar, unterscheiden sich von der TMS jedoch durch Fokalität, Pulsform und Intensität. Gradientensysteme moderner Kernspintomographiegeräte, und vor allem solche mit hohen Feldstärken von 3 Tesla oder mehr, können unter Umständen die Stimulationsschwelle für Nervenzellen und Muskeln überschreiten und zur unerwünschten Magnetstimulation führen.

Methodik

Die rTMS kann von einer einzelnen Person durchgeführt werden. Eine Magnetspule wird tangential über der Schädelkalotte platziert. In Form eines Einzelpulses entlädt sich innerhalb von üblicherweise 200-400 μ s (43) ein Strom von bis zu 10000 Ampere. Dieser »Stimulus« baut ein Magnetfeld von etwa 2 Tesla auf (41, 42). Das rasch zunehmende und abnehmende Magnetfeld induziert ein elektromagnetisches Feld im biologischen Gewebe. Dies führt zur Depolarisation kortikaler Neuronenverbände. Schmetterlingsförmige Spulen (in der Form einer liegenden Acht) erlauben eine fokussiertere Stimulation als Rundspulen. Die Stärke des Magnetfeldes verringert sich etwa im Quadrat mit zunehmendem Abstand von der Spule, wobei dies in kritischen Bereichen einer Exponentialfunktion ähnelt (34). Der Tiefenbereich, in dem die induzierte Feldstärke für Neurone überschwellig wird, beträgt zumeist etwa 2,5 cm (84). In bestimmten Kortexbereichen kann er jedoch auch deutlich davon abweichen (62). Die direkte

Wirkung des Magnetfeldes auf Neurone bleibt so auf den Kortex beschränkt.

Eine Serie aufeinander folgender Stimuli kennzeichnet die rTMS. Hierbei ist eine Stimulation mit Frequenzen von bis zu 100 Hz technisch möglich. Stimulationsfrequenzen von >1 Hz werden als schnelle (rapid) bzw. hochfrequente rTMS bezeichnet. Niedrige Stimulationsfrequenzen von ≤ 1 Hz kennzeichnen die langsame (slow) bzw. niederfrequente rTMS (NINDS Guidelines from the International Workshop on the Safety of rTMS, Bethesda [98]). Beide Frequenzbereiche werden in der Therapie psychischer Störungen eingesetzt.

Die rTMS kann in Abhängigkeit von den angewandten Stimulationsparametern und den stimulierten Neuronenpopulationen (83) eher exzitatorische oder eher inhibitorische Nettoeffekte besitzen. Diese Effekte können über die Stimulation hinaus anhalten, wobei nicht genau untersucht ist, wie lange der Effekt andauert. Die physiologischen Mechanismen, welche die überdauernde Modulation der kortikalen Erregbarkeit nach rTMS vermitteln, sind derzeit nicht ausreichend bekannt. Die Datenlage lässt zumindest den folgenden Schluss zu: **Die rTMS beeinflusst oberflächlich gelegene Hirnareale, die psychophysiologische Wirkung wird dabei auch über assoziierte Areale zentralnervöser Funktionsnetze vermittelt.** Entsprechend wurden mittels funktionell-bildgebender Verfahren (Positronen-Emissions-Tomographie [PET], Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie [SPECT], funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie [fMRT]) unter rTMS regionale Aktivitätszunahmen oder -verminderungen in den vom primären Stimulationsareal entfernten kortikalen, auch kontralateralen bzw. subkortikalen Strukturen gefunden. Am ehesten können diese Wirkungen auf transsynaptisch vermittelte Aktivierungs- oder Inhibitionseffekte der rTMS zurückgeführt werden (89-91, 94, 95). Persistierende klinische Effekte werden u.a. auf Mechanismen zurückgeführt, die einer »Long-Term Potentiation« (LTP) – einem in der neurophysiologischen Grundlagenforschung beobachteten Potenzierungseffekt auf zellulärer Ebene – entsprechen könnten (Übersicht siehe [88]).

* Der Begriff »grundsätzlich« wurde außerhalb des Konsensusprozesses von den Autoren gestrichen.

Die Wirkung der rTMS wird technisch durch das Stimulationsprotokoll bestimmt. **Das Stimulationsprotokoll lässt sich durch das verwendete Gerät, die Ausrichtung des Magnetfeldes, die Region der Applikation, die Intensität und andere Eigenschaften des Magnetfeldes, die Frequenz der Applikation, die Gesamtimpulszahl sowie die Dauer und Abstände zwischen den applizierten Reizserien beschreiben.** Die Intensität des Magnetfeldes wird relativ zur individuellen motorischen Schwelle angegeben (82). Dies erfolgt in Ermangelung einer direkten Messbarkeit der Erregungsschwelle der kortikalen Zielareale. Man spricht von überschwelliger oder unterschwelliger rTMS je nachdem, ob sich die verwendete Intensität oberhalb oder unterhalb der motorischen Schwelle befindet. Diese ergibt sich aus der Intensität, die benötigt wird, um eine nach elektromyographischen Kriterien definierte motorische Antwort kleiner Handmuskeln nach Stimulation korrespondierender motorischer kortikaler Areal zu erhalten.

Die Stimulationsparameter unterliegen noch keinem Standard, jedoch dem Gebot, die Sicherheit des Patienten und des Behandlers zu gewährleisten. Es konnten bisher keine idealen Stimulationsprotokolle für einzelne Erkrankungen oder individuelle Patientencharakteristika erstellt werden. Die Auswahl des Stimulationsprotokolls bleibt daher der Erfahrung und der Literaturkenntnis des Anwenders überlassen, der zahlreiche Komponenten berücksichtigen muss (Tab. 2). Dies beschränkt die praktische Durchführung der rTMS auf erfahrene Ärzte, die die klinisch-wissenschaftliche Literatur sowie die Sicherheitsstandards kennen (siehe »Sicherheit«) und notwendige Anwendungskriterien berücksichtigen (siehe »Anwendungsempfehlungen«). Für die Behandlung der Depression wurden unterschiedliche Parameterkombi-

nationen verwendet (Abb. 1) (Übersicht siehe [73]). Die bisher gebräuchlichen Stimulationsprotokolle können dabei sicherlich bezüglich ihres Wirkung/Nebenwirkungs-Profiles weiter optimiert werden.

Die Anwendung der rTMS erfordert Sicherheitsstandards bei den eingesetzten Geräten. In Deutschland bieten mehrere Hersteller Geräte zur rTMS an. Die Geräte scheinen, was den Einsatz mit Stimulationsparametern eines Standardprotokolls betrifft, im Wesentlichen technisch vergleichbar zu sein. Es wurde jedoch beschrieben, dass die motorische Schwelle vom Gerätetyp, der Wellenform (biphasisch versus monophasisch) sowie der Spulengeometrie und -orientierung abhängt (43). Ob bestimmte Gerätetypen deshalb Vorteile besitzen, ist umstritten. Zumindest lässt sich daraus folgern, dass ein Patient in einer Therapieserie möglichst mit ein und demselben Geräte- und Spulentyp behandelt werden sollte.

Der Anwender ist darüber hinaus angehalten, die Zulassung des von ihm verwendeten Gerätes im Sinne der Geräteverordnung zu prüfen. Zudem ist eine Einführung jedes Anwenders in die Gerätebedienung nach den üblichen Maßgaben der Geräteverordnung erforderlich.

Neurobiologische Effekte

Neurobiologische Veränderungen bei psychischen Störungen sind Ansatzpunkte der rTMS. Bisher ist jedoch die Beziehung zwischen spezifischen neurobiologischen Befunden bei psychischen Erkrankungen und potenziellen Wirkmechanismen der rTMS nicht aufgeklärt.

Die rTMS verändert durch einen elektromagnetisch induzierten Stromfluss nicht-invasiv den Erregungszustand und

die Erregbarkeit umschriebener Neuronenverbände und assoziierter Areale im Gehirn. Dieser Effekt vermittelt vermutlich über unterschiedliche neurobiologische Mechanismen weitere neuropsychologische Effekte. Erste wissenschaftliche Studien zu Wirkmechanismen liegen vor. **Die rTMS zeigte hierbei in tierexperimentellen Modellen sowie am Menschen eine Vielzahl neurobiologischer Effekte, die für die Modulation von Verhalten und Emotionalität relevant sind.** Die inzwischen umfangreiche Literatur zur Anwendung beim Menschen zeigt, dass die rTMS lokal und in assoziierten Neuronenverbänden die kortikale Exzitabilität, die regionale zerebrale Stoffwechselaktivität bzw. den regionalen zerebralen Blutfluss sowie die Freisetzung von Neurotransmittern, u.a. von Serotonin oder Dopamin, beeinflussen kann. Zudem wurden neuroendokrine Effekte auf Schilddrüsenhormone und die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse beschrieben. In Tierversuchen, zum Teil in Tiermodellen psychiatrischer Erkrankungen, fanden sich nach rTMS Veränderungen der Gen-Expression, der Dichte neuronaler Rezeptoren (u.a. im serotonergen System), der Aussprossung von Nervenzellfasern und der Freisetzung von Neurotransmittern und Neuropeptiden. Des Weiteren können spezifische kognitive und nicht-kognitive Hirnfunktionen in Abhängigkeit vom stimulierten Kortexareal und den Stimulationsparametern in unterschiedliche Richtung moduliert werden (Übersichten siehe [7, 30, 32, 45, 73, 74, 90, 91]).

Akute physiologische Effekte der rTMS unterscheiden sich vermutlich von Langzeiteffekten. Mechanismen, welche die überdauernde Modulation der neuronalen Funktion nach rTMS vermitteln, sind derzeit nicht sicher bekannt. Einige Autoren machen hierfür zelluläre Mechanismen verantwortlich, die bei der LTP oder »Long-Term Depression« (LTD) beteiligt sind (Übersicht siehe [38]). Eine Induktion von LTP und LTD durch rTMS wurde im Tierversuch gezeigt (96).

Tab. 2 Parameter der rTMS mit potenziellem Einfluss auf den klinischen Effekt

| Patient | Gerät | Einstellung | Handhabung |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnose Vorbehandlung neuronale Reagibilität | Wellenform Spulenart | Stimulusintensität Pulsfrequenz Train-Dauer Inter-train-Intervall Anzahl der Trains | Stimulationsort Spulenorientierung Zahl der Behandlungssitzungen Dauer der Behandlung |

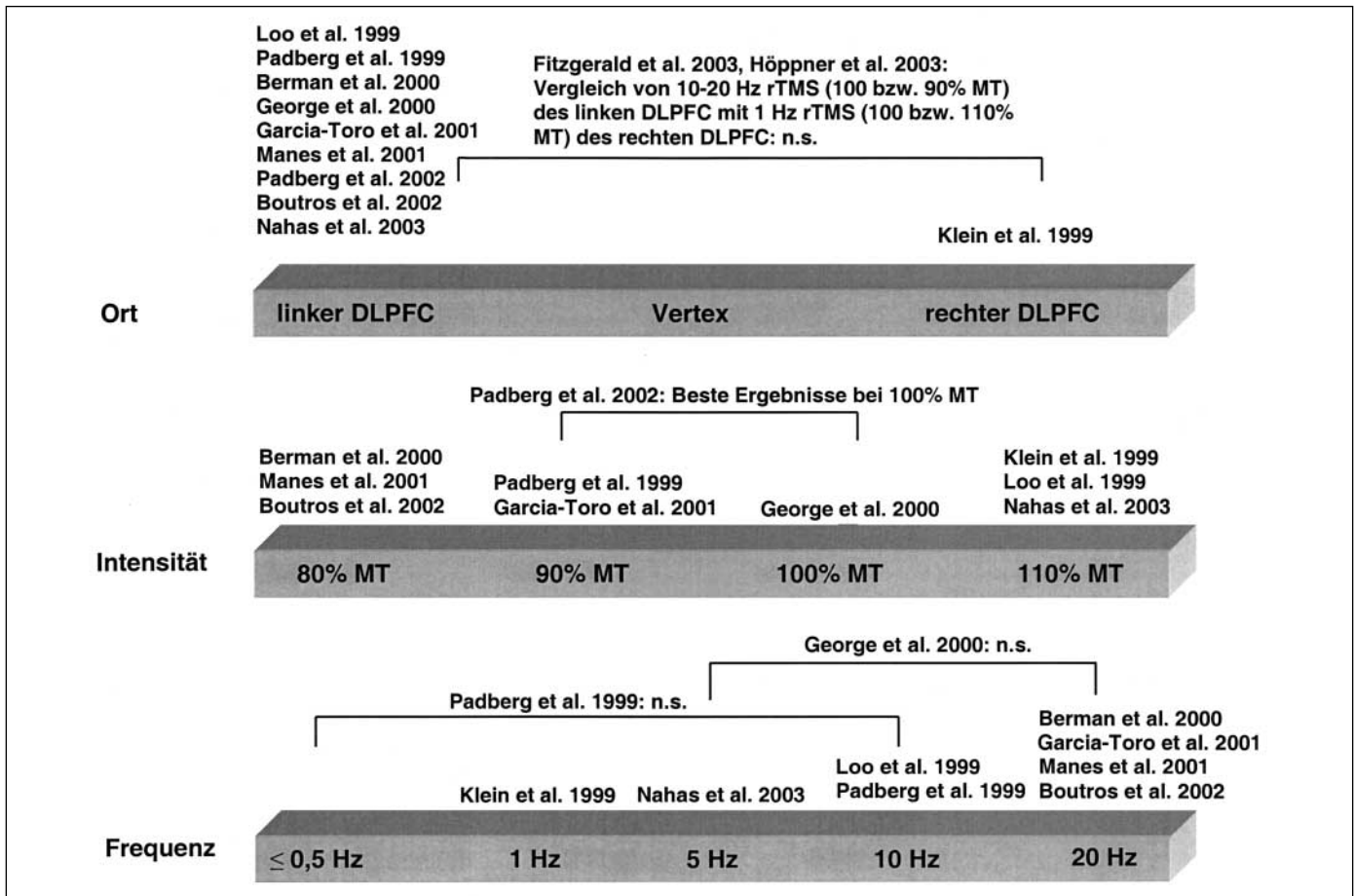


Abb. 1 Stimulationsparameter der rTMS in kontrollierten Parallelgruppen-Studien zur Behandlung der Depression (modifiziert und ergänzt wiedergegeben nach [73]). DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, MT = motorische Schwelle, n.s. = nicht signifikant

Klinische Wirkung

Die klinische Wirkung variiert je nach Stimulationsprotokoll; eine systematische Abhängigkeit von diesen Parametern wurde bisher nicht gesichert. Eine Dosis/Wirkungs-Beziehung ist wahrscheinlich. Es bedarf weiterer kontrollierter Studien um sicher festzustellen, von welchen Anteilen des Stimulationsprotokolls der psychotrope Effekt der rTMS abhängt. Es zeichnet sich ab, dass die Effektivität mit der Anzahl applizierter Reize zunimmt und bei überschwelliger Stimulation größer als bei unterschwelliger Stimulation ist. Die klinische Wirkung hängt jedoch ebenso vom Krankheitsbild (siehe »Indikationen«) sowie von individuellen Patientenmerkmalen ab.

In den meisten klinischen Studien wurden medikamentös vorbehandelte und therapieresistente Patienten untersucht. Eine

sichere Aussage zur Wirksamkeit der rTMS verlangt weitere kontrollierte Studien auch an nicht medizierten bzw. nicht therapieresistenten Patienten unterschiedlichen Schweregrades. Die Evidenzlage hierzu ist bezogen auf die Anzahl kontrollierter klinischer Studien (z.B. mindestens 16 in der Indikation Depression) relativ gut, jedoch noch nicht ausreichend, was die Zahl untersuchter Patienten pro Studie (zumeist 10, im Median etwa 20, maximal 35 bzw. 71 depressive Patienten), die Qualität (z. B. unzureichende Verblindung oder Randomisierung) und die Dauer der Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase (zumeist maximal zwei Wochen) betrifft. Daher ist festzustellen: **Der Wissensstand zur Effektivität der rTMS als Therapiemethode auf der Basis kontrollierter Studien wächst stetig, ist aber geringer als bei neuen, zur Anwendung zugelassenen Psychopharmaka.**

Einige Autoren haben zu Recht darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft der zur klinischen Wirkung der rTMS durchgeführten Studien prinzipiell methodisch begrenzt ist (7, 73). Der Anwender kann sich nicht sicher sein, dass die Dosisfestlegung anhand der motorischen Schwelle auch für andere Hirnfunktionen physiologisch relevant ist. Dies gilt insbesondere deshalb, weil die Erregungsschwellen verschiedener kortikaler Areale im gleichen Individuum nicht miteinander korrelieren (92). Zudem kann die in kontrollierten Studien häufig als Placebo-bedingung verwendete sog. »Sham«-rTMS (verkantete oder inaktive Spule) praktisch nicht doppelblind eingesetzt werden. Der Therapeut kennt die Anwendungsart und der Patient kann bei direktem Vergleich die mit der Stimulation assoziierten Oberflächensensationen, vor allem bei überschwelliger, aktiver Stimulation, unterscheiden.

Die Spulenpositionierung nach konventionellen Algorithmen (Position in Relation zum motorischen Kortex bzw. Positionierung nach dem elektroenzephalographischen 10-20-System) stellt nicht sicher, dass die Spule im individuellen Fall auch tatsächlich über dem neuroanatomischen Zielareal positioniert ist (36). Eine genaue Zielausrichtung ist neuerdings mit neuro-navigierten Verfahren möglich. Die Spulenpositionierung wird dabei anhand kernspintomographisch erfasster struktureller und mittels fMRT oder PET gewonnener funktioneller Daten durchgeführt (13, 53). Der hierfür erforderliche technische Aufwand schränkt die Anwendbarkeit dieses Verfahrens allerdings ein.

Unerwünschte Wirkungen

Die rTMS kann während und nach der Anwendung unerwünschte Wirkungen zeigen. Als potenzielles Sicherheitsrisiko gilt die Induktion epileptischer Anfälle (siehe »Sicherheit«). Generell wird die rTMS gut toleriert (Übersichten siehe [1, 4, 98]). Ein

Teil der Patienten (etwa 10-30%) kann während der Stimulation Missempfindungen durch Muskelzuckungen der Kopf- oder Gesichtsmuskulatur bzw. Kopfschmerzen verspüren. Die Schmerzen sistieren üblicherweise unmittelbar nach der Behandlungssitzung. Selten wird die Gabe von Analgetika erforderlich, und es kommt in der Regel nicht zum Therapieabbruch (49, 98). Vom Auftreten eines milden Tinnitus (78), einer vorübergehenden milden Veränderungen der Hörleistung (59), von Sedierung (80) und in einem Einzelfall von der Provokation psychotischer Symptome (99) wurde berichtet. Eine rTMS des dorso-lateralen präfrontalen Kortex kann bei depressiven bzw. bipolaren Patienten Manien auslösen (11, 14, 21, 70).

Es gibt bisher keine Anzeichen dafür, dass die rTMS kognitive Funktionen nachhaltig negativ beeinflusst, tendenziell wurde sogar eher von einer Verbesserung berichtet (Übersichten siehe [1, 54]). Einige Arbeitsgruppen fanden Effekte auf verschiedene hypothalamisch-hypophysär regulierte Hormonsysteme mit Anstieg von Kortisol, Prolaktin und thyreoideastimulierendem Hormon. In Untersuchungen zur

Sprachlokalisation mittels rTMS traten Sprechstörungen und Dysarthrie auf, stimuliert wurde hier allerdings nicht über den bei psychiatrischen Patienten üblicherweise stimulierten präfrontalen Arealen, wo Effekte auf Sprachfunktionen eher nicht zu erwarten sind (Übersicht siehe [1]). **Über die im Langzeitverlauf oder selten auftretenden sowie subklinischen unerwünschten Wirkungen können zurzeit keine zuverlässigen Angaben gemacht werden.** Entsprechende Langzeitbeobachtungen fehlen.

Indikationen

In klinischer, neuro-psychiatrischer Erprobung befindliche Therapieindikationen der rTMS sind depressive Störungen, Angststörungen, Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, schizophrene Psychosen, Manien, dissoziative Störungen, Suchterkrankungen, Essstörungen, Schmerzsyndrome, Tinnitus, Epilepsie und Bewegungsstörungen.

Als Hauptindikation der rTMS wird derzeit die Verwendung als Add-On-Verfahren bei Patienten mit einer therapieresistenten oder unzureichend gebesserten Major Depression gesehen. Die Mehrzahl klinischer Studien, die Ergebnisse kritischer Reviews und von vier Meta-Analysen zur therapeutischen Wirkung der rTMS bei Patienten mit einer Depression zeigen positive Ergebnisse in dieser Patientengruppe. Das Ausmaß der klinischen Besserung wird als moderat eingeschätzt und bezieht sich auf den Zeitbereich von zumeist zwei Wochen Stimulation. Zahlreiche ältere (21, 79, 80, 97) und neue englisch- (1, 24, 25, 27, 30, 72, 73, 87) sowie deutschsprachige (15, 37, 74, 88) Übersichtsarbeiten und vier Meta-Analysen (7, 51, 63-65) sprechen für einen Einsatz der rTMS zur Behandlung von Patienten mit einer Depression. Über 85 Publikationen zur Wirkung der rTMS bei Depression wurden bisher veröffentlicht, davon erfüllen über 15 die Kriterien einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Aufnahme in eine Meta-Analyse. Die große Mehrzahl der klinischen Studien zeigte signifikante antidepressive Effekte

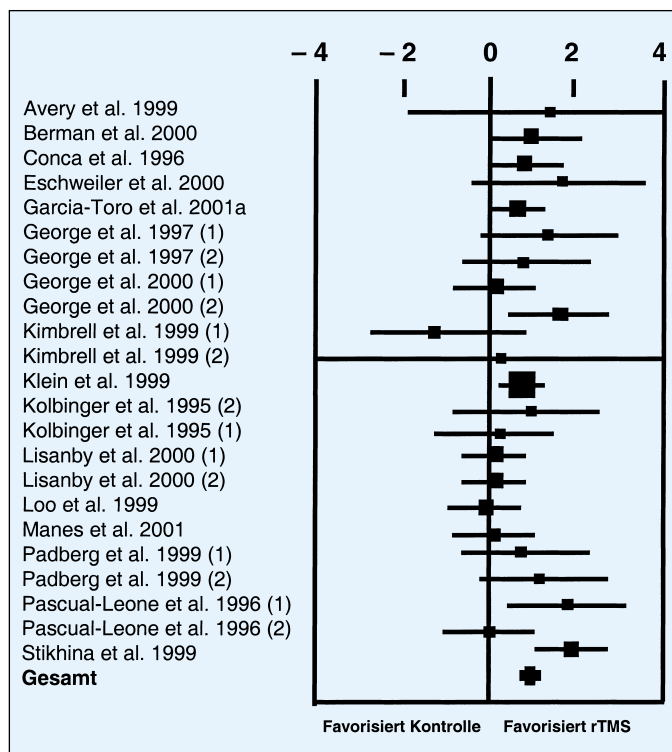


Abb. 2 Effektstärke (d) und 95%-Konfidenzintervall für randomisierte, kontrollierte Studien von TMS und rTMS in der Behandlung der Depression (modifiziert wiedergegeben nach [7]). Die Effektstärke ist wiedergegeben als »Cohen's d« [9], der Differenz zwischen dem Mittelwert des therapeutischen Effekts der Gruppe geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Größe der Quadratsymbole ist proportional zur Größe der Behandlungsgruppe. Die Effektstärke der Gesamtgruppe ist als Kreuzsymbol angegeben. Abbildungen mit Klammern nach den Autorenanangaben beziehen sich auf spezifische Vergleiche innerhalb einer Studie.

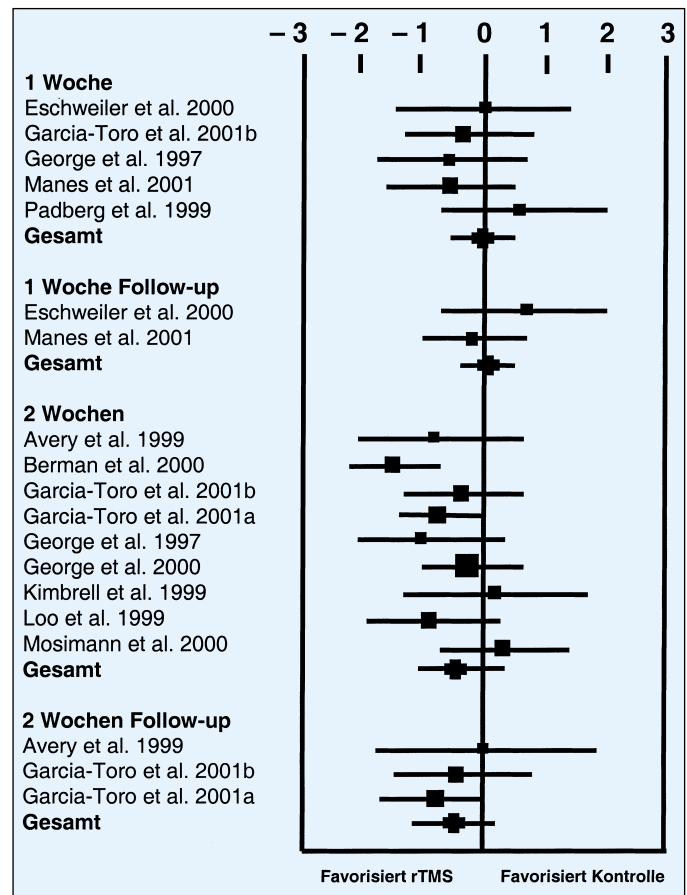
im Vergleich zu einer schwach aktiven oder inaktiven »Schein«, bzw. »Sham«-Stimulation (Abb. 2, 3) wie sie üblicherweise als Placebobedingung eingesetzt wurde. Die meisten Befunde sprechen für einen antidepressiven Effekt vor allem hochfrequenter rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (Abb. 1). Weniger Studien zeigten positive Effekte bei niederfrequenter rTMS über dem rechten präfrontalen Kortex (Übersichten und Meta-Analysen siehe [7, 25, 27, 30, 51, 63, 64, 73, 74]). Einen prädiktiven Wert für den Behandlungserfolg scheinen das Fehlen psychotischer Symptome, ein jüngeres Alter, das vorherige Ansprechen auf eine rTMS-Behandlung und bestimmte physiologische Marker (z.B. umschriebene Veränderungen des zerebralen Blutflusses) zu besitzen (30).

Die Stimulationsparameter in der Depressionsbehandlung variieren von Studie zu Studie erheblich. Technische Parameter, die möglicherweise den Behandlungserfolg beeinflussen, sind vor allem die Stimulationsintensität und die Behandlungsdauer: Eine Stimulation mit 100-110% der individuellen motorischen Schwelle ist effektiver als eine unterschwellige Stimulation, eine längere Behandlung von mehr als zehn Tagen führt zu besseren Therapieergebnissen als eine kürzere und 1200-1600 Pulse pro Behandlungstag scheinen wirksamer zu sein als 800-1000 Pulse (30). In den bisherigen Studien waren die Behandlungsperioden allerdings mit zumeist zwei Wochen relativ kurz, auch nur wenige Follow-up-Beobachtungen nach rTMS liegen bislang vor.

Insgesamt vier prospektive, jedoch nicht doppelblinde Vergleichstudien von hochfrequenter rTMS und EKT zeigten keine Unterschiede bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit während der Behandlungsperiode – zumindest bei nicht-psychotischen und auch bei medikamentenfreien depressiven Patienten. Eine Studie fand vergleichbare Relapse-Raten nach rTMS und EKT über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten ([31], Übersicht siehe [7, 30]). Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die EKT insgesamt und insbesondere auch bei psychotischen Depressionen bislang noch eindeutig wirksamer als

Abb. 3

Größe des Effekts in der Hamilton-Depressions-Skala bezogen auf Symptomremission (fixed-effect-model) und 95%-Konfidenzintervall für randomisierte, kontrollierte Studien von hoch frequenter, linksseitig applizierter rTMS in der Behandlung der Depression (modifiziert wiedergegeben nach [64]). Die Größe der Quadratsymbole ist proportional zur Größe der Behandlungsgruppe. Die Effektstärke der Gesamtgruppe ist als Kreuzsymbol angegeben.



die rTMS zu sein scheint (7). Erfolgreich wurde die rTMS auch bei pharmakotherapie-resistenten depressiven Patienten eingesetzt, die auf eine Wochentherapie reagierte. Der Therapieerfolg eines einzigen Schlafentzugs konnte durch morgendliche rTMS-Behandlungen über Tage erhalten werden (12).

Die Evaluation der therapeutischen Anwendung von rTMS zur Behandlung unterschiedlicher schizophrener Symptome ist in einem vorläufigen Stadium, bei überwiegend positiven Ergebnissen in mehreren kontrollierten und offenen Studien an medizierten Patienten. Die therapeutischen Effekte scheinen mäßig zu sein und wurden nicht in allen Studien repliziert (Übersichten siehe [7, 16, 30, 54, 88]). Dies liegt vermutlich daran, dass die dopaminerg stimulierende Wirkung der rTMS produktiv psychotische Patienten nicht positiv beeinflussen kann, während sich die Negativsymptomatik dagegen signifikant bessert (8, 33, 52). Eine abschließende Beurteilung der

klinischen Wertigkeit der rTMS in dieser Indikation ist angesichts der aktuellen Datenlage noch nicht möglich.

Die therapeutische Anwendung von rTMS ist widersprüchlich oder unzureichend durch kontrollierte Studien belegt bei Angststörungen, Zwangsstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Manien, dissoziativen Störungen, Suchterkrankungen, Essstörungen, Schmerzsyndromen, Tinnitus, Epilepsie und Bewegungsstörungen. Die Publikationen zu positiven klinischen Effekten der rTMS umfassen zahlreiche Symptome, Syndrome und Diagnosen wie etwa die Zwangsstörung, Manie, posttraumatische Belastungsstörung, akustische Halluzinationen, Katatonie, Stottern, Schreibkrampf, Epilepsie, Phantomschmerzen und Morbus Parkinson (Übersichten siehe [7, 30, 88]). Die entsprechenden Veröffentlichungen lassen keine Schlüsse zu, ob die rTMS in der jeweiligen Indikation eine sichere und zuverlässige Therapieform darstellt.

Unabhängig von der klinischen Wertigkeit der rTMS als zukünftiger Therapiemethode ist die rTMS eine wertvolle Methode der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung, mit der Einblicke in die Pathophysiologie und Ätiopathogenese psychiatrischer Erkrankungen möglich sind. Insbesondere die Kombination der rTMS mit modernen Neuroimaging-Verfahren bietet interessante Möglichkeiten für funktionelle Untersuchungen bei psychiatrischen Krankheitsbildern (30, 35, 90, 91).

Kontraindikationen

Die rTMS ist kontraindiziert bei Patienten mit Epilepsie, Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten oder mit intrakraniellen Metallpartikeln. Die Indikation sollte besonders sorgfältig geprüft werden bei Patienten mit erhöhtem Anfallsrisiko, Zustand nach schwerem Schädelhirntraumata oder Hirnoperation, Kopfschmerzsyndromen oder Schwangerschaft (relative Kontraindikationen). Theoretisch könnte jedoch die bereits kasuistisch berichtete Anwendung der rTMS bei schwangeren Patientinnen (67) und auch bei stillenden Patientinnen eine interessante Therapiealternative zu einer medikamentösen Behandlung sein, da systemische Nebenwirkungen kaum zu erwarten sind.

Sicherheit

Internationale Expertentreffen haben sich besonders der Frage nach der Sicherheit der rTMS gewidmet (98). Sie kommen zu vergleichbaren Schlussfolgerungen wie sie auch die hier dargestellte Konsensuskonferenz formuliert hat: **Die Anwendung der rTMS mit den bisher publizierten Stimulationsparametern und Behandlungs-Settings erscheint auf der Basis des bisherigen Wissens als eine sichere Therapieform.** Dies gilt ausschließlich dann, wenn die Kontraindikationen für diese Therapie (siehe »Kontraindikationen«) und entsprechende Anwendungsempfehlungen (siehe »Anwendungsempfehlungen«) beachtet werden.

Zahlreiche Studien haben die Sicherheit der rTMS bestätigt (Übersichten siehe [1, 4, 7, 98]). Tierversuche zeigten keine histopathologischen Veränderungen oder Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Die rTMS führte beim Menschen zu keiner relevanten Störung der kognitiven Leistung oder der elektroenzephalographischen und -myographischen Parameter. Die Untersuchungen umfassten einen Zeitraum von Tagen bis zu wenigen Wochen. Die bisherigen Berichte zu Nebenwirkungen der rTMS (siehe »Unerwünschte Wirkungen«) schränken die Sicherheit der Technik nicht maßgeblich ein. **Die rTMS erscheint in der bisherigen klinischen Erfahrung und nach den vorhandenen Studiendaten insoweit als eine sichere Technik, als dass keine lebensbedrohlichen Zustände oder anhaltenden objektivierbaren Schädigungen des Patienten beobachtet wurden und schwere unerwünschte Wirkungen sehr selten auftraten.**

Als bedeutsames Risiko und wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Induktion epileptischer Anfälle zu nennen. Diese Wirkung wird neuerdings im Sinne einer magnetisch induzierten Konvulsionstherapie

(Magnetkrampftherapie = MKT) als mögliche Alternative zur EKT genutzt (56, 57). Die anfallsbahnende Wirkung variiert mit den Stimulationsparametern und ist dadurch gut zu kontrollieren. Die Sicherheit der Anwendung lässt sich durch einen Ausschluss von Patienten mit einem erhöhten Anfallsrisiko erhöhen. Grundsätzlich ist – nach den bisherigen Erfahrungen mit den üblichen Standardstimulationsvariablen – die Wahrscheinlichkeit äußerst gering, unbeabsichtigt epileptische Anfälle auszulösen. In Deutschland wurde dies bisher auch nicht beobachtet. Voraussetzung hierfür war, dass Kriterien zur sicheren Anwendung der rTMS berücksichtigt wurden.

Anwendungsempfehlungen

Die rTMS sollte nur im Rahmen von Studien angewendet werden, die von der zuständigen Ethikkommission bewilligt wurden. Unter individueller und sorgfältiger Abwägung der Indikation und des Nutzen/Risiko-Profiles ist eine klinische Anwendung durch in der rTMS erfahrene Ärzte unter enger Evaluation der Thera-

Tab. 3 Empfehlungen zur klinischen Anwendung der rTMS bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen

- Einschluss von Patienten mit ausgewählter Indikation nach aktuellen Daten der wissenschaftlichen Literatur
- Ausschluss von Risikopatienten mit bekannter Kontraindikation für rTMS wie Epilepsie, Herzschrittmacher, andere elektronische Implantate oder intrakranielle Metallpartikel
- Sorgfältige Prüfung der Indikation bei Patienten mit erhöhtem Anfallsrisiko, Zustand nach schwerem Schädelhirntraumata oder Hirnoperation, Kopfschmerzsyndromen oder Schwangerschaft
- Sorgfältige und schriftliche Dokumentation der Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiken
- Strukturierung eines Behandlungs-Settings und Stimulations-Designs nach aktuellen Daten der wissenschaftlichen Literatur
- Einsatz nur unter Maßgabe der gültigen Geräteverordnung; klinische Anwendung nur durch einen Arzt mit ausreichenden Kenntnissen und Erfahrungen in der Anwendung, welcher der Neurologie, Psychiatrie oder einer anderen geeigneten Fachrichtung angehört, oder durch erfahrenes medizinisch-technisches Personal unter Supervision und ständiger Bereitschaft des Arztes
- Enge Evaluation von Therapieeffekt und Nebenwirkungen durch kontinuierliches Monitoring während der Behandlungssitzung und Dokumentation der Befunde
- Dosis anhand international publizierter Sicherheitsrichtlinien ([98] und ggfs. folgende Updates) oder anderer aktueller Publikationen festlegen; bei überzeugender wissenschaftlich oder klinisch begründbarer Notwendigkeit zur Verwendung anderer Stimulationsparameter oder Behandlungs-Settings die Rationale hierfür ausführlich hinterfragen, dokumentieren und den Patienten über ein potenziell erhöhtes Risiko informieren

pieffekte und Nebenwirkungen möglich. Die rTMS darf zudem nur unter Maßgabe der gültigen Geräteverordnung eingesetzt werden.

Die Sicherheit des Patienten steht an erster Stelle in der Therapie. **Die rTMS sollte in Anlehnung an Sicherheitsrichtlinien (z. B. [98]) durchgeführt werden.** Dementsprechend verstehen deutsche wie auch amerikanische Experten (4) die Anwendung der rTMS als eine primär ärztliche Aufgabe. Sie sollte durch den Arzt persönlich oder durch erfahrenes, medizinisch-technisches Personal (81) unter enger Supervision und ständiger Bereitschaft eines Arztes durchgeführt werden. Der Arzt sollte ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen in der Anwendung der rTMS haben und der Neurologie oder Psychiatrie bzw. einer anderen geeigneten Fachrichtung angehören. Die Patienten oder Probanden sollten ein kontinuierliches Monitoring während der rTMS-Behandlung erhalten. Dieses Monitoring kann elektrophysiologisch oder visuell erfolgen. Eine umfassende und sorgfältige Aufklärung des Patienten über die rTMS und damit verbundene mögliche Risiken ist essenziell. Das Einholen einer schriftlichen Einwilligung ist dabei dringend zu empfehlen. Die Wahl der Stimulationsparameter sollte den international publizierten Sicherheitsrichtlinien ([98] und gfs. folgende Updates) ebenso wie den hier beschriebenen Anwendungsempfehlungen (Tab. 3) folgen.

Die rTMS ist eine in kontinuierlicher Entwicklung befindliche Therapiemethode. In Einzelfällen mag daher eine überzeugende wissenschaftliche oder klinisch begründbare Notwendigkeit entstehen, die publizierten Anwendungsrichtlinien zu verlassen. In diesen Fällen sollte die Rationale hierfür ausführlich hinterfragt und dokumentiert, die Patienten über ein potenziell erhöhtes Risiko z. B. für epileptische Anfälle aufgeklärt werden.

Schlussfolgerungen

Die rTMS ist eine in der Evaluation befindliche Technik, deren klinische Wertigkeit auf der Basis der bisherigen Erfahrung in

der Psychiatrie nicht endgültig beurteilt werden kann. Die aktuelle Datenlage ist viel versprechend, sodass es sich empfiehlt, die Wirkung der rTMS weiter zu erforschen. Zweifellos ist die TMS eine hervorragende Technik zur experimentellen Untersuchung höherer Hirnfunktionen und der kortikalen Neurophysiologie auch bei psychiatrischen Patienten. Der therapeutische Einsatz der rTMS sollte zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der klinischen Praxis allerdings als ein Verfahren gesehen werden, welches im Rahmen von Heilverfahren eingesetzt wird, wenn Standardverfahren nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind. Dies betrifft beispielsweise depressive Patienten, die wegen Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung ihrer Pharmakotherapie mit rTMS behandelt werden.

Teilnehmer der Arbeitsgruppe »Transkranielle Magnetstimulation in der Psychiatrie« an der Konsensuskonferenz

P. Zwanzger, R. Ella, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München; C. Plewnia, A. Najib, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen; C. Schönfeldt-Lecuona, S. Korinth, R. Freudenmann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Ulm; M. Keck, M. B. Müller, Max-Planck-Institut für Psychiatrie München; A. Sack, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Frankfurt; J. Cordes, Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; J. Höppner, M. Schulz, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock; H. Pfeiffer, Bezirkskrankenhaus Haar München; W. Schmaus, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen; Th. Weyh, K. Wendicke, H. Zantow, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München

Literatur

1. Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn* 2002; 50 (3): 366-86.
2. Ardouin C et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; 46 (2): 217-23.
3. Avery DH et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187 (2): 114-7.
4. Belmaker RH et al. Managing the risks of repetitive transcranial magnetic stimulation. *CNS Spectrums* 2003; 8: 489.
5. Berman RM et al. A randomised clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (4): 332-7.
6. Boutros NN et al. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002; 113 (3): 245-54.
7. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (1): 73-103.
8. Cohen E et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67 (1): 129-30.
9. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd edn). Hillsdale, NJ: Erlbaum 1988.
10. Conca A et al. Transcranial magnetic stimulation: A novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 1996; 34 (4): 204-7.
11. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (5): 468-70.
12. Eichhammer P et al. Sleep deprivation in depression: Stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Life Sciences* 2002; 70: 1-9.
13. Eichhammer P et al. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus. A short case series. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 862-65.
14. Ella R et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 249.
15. Eschweiler GW, Plewnia C, Bartels M. [Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69 (9): 402-9.
16. Eschweiler GW, Plewnia C, Wild B. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der therapeutischen transkraniellen Magnetstimulation und der Elektrokrampftherapie. *Nervenheilkunde* 2003; 22 (4): 189-95.
17. Eschweiler GW et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99 (3): 161-72.
18. Fitzgerald PB et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (10): 1002-8.
19. Garcia-Toro M et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Dis* 2001a; 64 (2-3): 271-5.
20. Garcia-Toro M et al. Prefrontal repetitive transcranial stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Psychiat* 2001b; 71 (4): 546-8.
21. Garcia-Toro M. Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimu-

- lation in a patient with bipolar depression. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 491.
22. George MS et al. Vagus nerve stimulation therapy: a research update. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S56-61.
 23. George MS et al. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (4): 300-11.
 24. George MS et al. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2002; 18 (4): 170-81.
 25. George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Yamana-ka K, Mishory A, Bohning DE. Mechanisms and the current state of transcranial magnetic stimulation. *CNS Spectr* 2003; 8 (7): 496-514.
 26. George MS, Nahas Z, Li X, Kozel FA, Anderson B, Yamana K, Chae JH, Foust MJ. Novel treatments of mood disorders based on brain circuitry (ECT, MST, TMS, VNS, DBS). *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7 (4): 293-304.
 27. George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg BD. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14 (2): 283-301.
 28. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (10): 962-70.
 29. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (12): 1752-6.
 30. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (5): 835-45.
 31. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (4): 324-31.
 32. Gur E, Lerer B, Dremencov E, Newman ME. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport* 2000; 11 (13): 2925-9.
 33. Hajak G, Marienhagen M, Langguth B, Frick U, Wiegand R, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004; 34: 1-7.
 34. Heller L, van Hulsteyn DB. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophysical Journal* 1992; 63:129-38.
 35. Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, Wunderlich A, Walter H, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Add-on rTMS for treatment of depression: A pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data. *J Psychiatric Res* 2003; 37 (4): 267-75.
 36. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhausen C, Thielscher A, Walter H, Spitzer M. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001; 108 (2): 123-31.
 37. Herwig U, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Hat die antidepressive TMS klinische Bedeutung? Zur Notwendigkeit einer multizentrischen Studie. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 196-9.
 38. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1093-102.
 39. Holden C. Future brightening for depression treatments. *Science* 2003; 302: 810-3.
 40. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253 (2): 103-9.
 41. Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation - a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27 (3-5): 241-84.
 42. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8 (1): 10-25.
 43. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112 (2): 250-8.
 44. Kammer T, Thielscher A. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 168-76.
 45. Keck M, Welt T, Müller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43 (1): 101.
 46. Keck ME, Welt T, Erhardt A, Müller MB, Sillaber I. Neuroendokrine Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation – Fokus auf Dopamin und Vasopressin. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 346-9.
 47. Keck ME. rTMS as treatment strategy in psychiatric disorders—neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 100-16.
 48. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osoch E, George MS, Post RM. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (12): 1603-13.
 49. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (4): 315-20.
 50. Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel H, Möller HJ, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of depression – a pilot study. *Human Psychopharmacology* 1995; 10: 305-10.
 51. Kozel FA, George MS. Meta-Analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatric Pract* 2002; 8: 270-5.
 52. Langguth B, Eichhammer P, Kharraz A, Wiegand R, Hajak G. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei Schizophrenie. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 350-3.
 53. Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, Maenner P, Jacob P, Hajak G. Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of a four-weeks treatment. *NeuroReport* 2003; 4 (7): 977-80.
 54. Lisanby SH, Datto CJ, Szuba MP. ECT and TMS: past, present, and future. *Depress Anxiety* 2000; 12 (3): 115-7.
 55. Lisanby SH, Kinnunen LH, Crupain MJ. Applications of TMS to therapy in psychiatry. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19 (4): 344-60.
 56. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (10): 1852-65.
 57. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (3): 303-5.
 58. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (6): 946-8.
 59. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDermont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (7): 615-23.
 60. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001; 13 (2): 225-31.
 61. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (4): 280-7.
 62. Marg E, Rudiak D. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optometry & Vision Science* 1994; 71 (5): 301-11.
 63. Martin JL, Barboj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, Gironell A. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (2): CD003493.
 64. Martin JL, Barboj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treat-

- ment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 480-91.
65. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001; 31 (7): 1141-6.
 66. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch H, Schlaepfer TE. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 2000; 94 (3): 251-6.
 67. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (1): 50-2.
 68. 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 Disord* 2003; 5 (1): 40-7.
 69. Nahas Z, Molloy MA, Hughes PL, Oliver NC, Arana GW, Risch SC, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation: perspectives for application in the treatment of bipolar and unipolar disorders. *Bipolar Disord* 1999; 1 (2): 73-80.
 70. Nedjat S, Folkerts HW. Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe. *J ECT* 1999; 15 (2): 166-8.
 71. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 (Pt 3): 633-9.
 72. Padberg F, Goldstein-Muller B, Zwanzger P, Moller HJ. Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: mode of action and clinical effectiveness of rTMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 406-32.
 73. Padberg F, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003; 17 (6): 383-403.
 74. Padberg F, Zinka B, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R, Keck M, Möller HJ. Präfrontale repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Therapie depressiver Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 331-40.
 75. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27 (4): 638-45.
 76. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88 (3): 163-71.
 77. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348 (9022): 233-7.
 78. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 1992; 115 (Pt 4): 1045-59.
 79. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SR. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT* 1999; 15 (1): 39-59.
 80. Pridmore S, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (5): 541-8.
 81. Pridmore S, Khan U, Rosa MA, George MS. Information for assistants of repeated transcranial magnetic stimulation. *Int J Ment Health Nurs* 2003; 12 (1): 22-9.
 82. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91 (2): 79-92.
 83. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991; 76 (2): 159-200.
 84. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93 (5): 358-71.
 85. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr., Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (5): 713-28.
 86. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999; 15 (1): 5-26.
 87. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (2): 201-5.
 88. Schönfeldt-Lecuona C, Walter H, Connemann BJ, Kassubek J, Spitzer M, Herwig U. [Historical review and recent research trends of the antidepressant repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70 (10): 520-30.
 89. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlagler W, Rothwell JC, Frackowiak RS, Bhatia KP. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003; 12 (Pt 12): 2710-25.
 90. Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE, Post RM, Wassermann EM. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H2150 positron emission tomography: II. Effects of motor cortex rTMS. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (8): 818-25.
 91. Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE, Post RM, Wassermann EM. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H2150 positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (8): 826-32.
 92. Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 2001; 39 (4): 415-9.
 93. Stikhina NIa, Lyskov EB, Lomarev MP, Aleksanian ZA, Mikhailov VO, Medvedev SV. [Transcranial magnetic stimulation in neurotic depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999; 99 (10): 26-9.
 94. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21 (15): RC157.
 95. Strafella AP, Paus T, Fraccaccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126 (Pt 12): 2609-15.
 96. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 1996; 7 (2): 521-5.
 97. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112 (8): 1367-77.
 98. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108 (1): 1-16.
 99. Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R, Padberg F. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (7): 602-3.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. G6ran Hajak
 Klinik und Poliklinik f6ur Psychiatrie und Psychotherapie der Universit6at
 Regensburg
 Universit6atsstrasse 84, 93042 Regensburg
 Tel. 09 41 / 9 41 20 11
 Fax 09 41 / 9 41 20 15
 E-Mail: goeron.hajak@medbo.de