

Neuropsychiatrie: 24.01.2003
Wörter Zusammenfassung: 202
Wörter abstract: 222
Wörter Text: 6033
Seiten: 17
Tabellen: 4
Referenzen: 136

**Wirkmechanismus und Wirksamkeit der Repetitiven Transkraniellen
Magnetstimulation (rTMS) in der Depression: Klinische und präklinische Daten**

**Mechanism of action and efficacy of rTMS in the treatment of depression: clinical and
preclinical data.**

Hausmann A.¹, Walpoth M.¹, Kramer-Reinstadler K.¹, Hörtnagel C.¹,
Hinterhuber H.¹, Conca A.²

¹ Universitätsklinik für Psychiatrie, Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Innsbruck
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Hinterhuber)

² Psychiatrische Abteilung, Landeskrankenhaus Rankweil, Österreich
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. König)

Korrespondenz an:

OA. Dr. Armand Hausmann

Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie
Anichstrasse 35
A – 6020 Innsbruck
Tel: +43-512-504-3636
fax : +43-512-504-3628
e-mail: armand.hausmann@uibk.ac.at

Wirkmechanismus und Wirksamkeit der Repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Depression: Klinische und präklinische Daten

Zusammenfassung:

Hintergrund: Die Autoren geben eine Übersicht über mögliche Wirkmechanismen, sowie die Wirksamkeit der Repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Behandlung depressiver Störungen.

Methoden: Es wurde Literatur verwendet, die mittels PubMed im Internet bei den Stichworten rTMS und Depression gefunden wurde. Querreferenzen sowie Informationen von Kongressen und Psychiatrischen Lehrbüchern ergänzen die Quellen.

Resultate: Im Tiermodell konnte die neurobiochemische Typisierung der Methode vorangetrieben werden, wobei Analogien bezüglich der biochemischen, neurophysiologischen und verhaltensparadigmatischen Veränderungen zu bereits bestehenden biologischen Therapieformen, wie beispielsweise den Antidepressiva oder der EKT, auffielen. Der endgültige Wirkmechanismus der rTMS konnte aber noch nicht geklärt werden. Die Ergebnisse bezüglich antidepressiver Wirksamkeit, in den bisher veröffentlichten kontrollierten klinischen rTMS-Arbeiten sind aber enttäuschend. Viele Publikationen zeigen zwar statistisch signifikante Resultate; die Ansprechraten blieben aber insgesamt niedrig. Rezente Pilotstudien legen eine gleich gut Wirksamkeit zwischen rTMS im Vergleich zur EKT nahe, obschon die psychotische Depression der EKT vorbehalten zu bleiben scheint. Wenn man aber die Ansprechraten der bisher publizierten rTMS Studien mit Ansprechraten nach EKT vergleicht, dann bestehen deutliche Vorteile zugunsten der EKT.

Schlußfolgerungen: Derzeit stellt die rTMS keine Alternative zu einer bestehenden biologischen antidepressiven Therapie dar. Es bleibt abzuwarten, welche Resultate dringend notwendige kontrollierte Studien mit verbesserten Stimulationsparametern sowie größeren Patientenzahlen in Zukunft bringen werden.

Schlüsselwörter: rTMS, Depression, Wirksamkeit, Metaanalysen, Tiermodelle der Depression, Biogene Amine, EKT

Mechanism of action and efficacy of rTMS in the treatment of depression: clinical and preclinical data.

abstract:

objective: To review the essential literature of rTMS in depression in order to enlighten mechanism of action, efficacy and clinical use of this new tool.

method: A literature search was performed in medline using the terms rTMS and depression. Additional information was gained by both cross-references as well as psychiatric manuals and review papers.

results: Although the mechanism of action of this new method is still not known, progress in enlightening the biochemical and neurophysiological basis were made. There are parallels in neurobiological mechanisms as seen after antidepressant treatment and ECT. Clinical trials often show statistical significance upon sham condition, but response rates are disappointing. In both acute and long-term treatment recent pilot-studies insinuate a similar efficacy between rTMS and ECT. There is however a big advantage in favor to ECT, when comparing ECT response rates to response rates in published rTMS trials. Psychotic depression seems to remain an indication for ECT.

conclusions: Although mechanism of action on neurobiological level shows similarities to these of antidepressants and ECT, common use of rTMS in clinical practice in future remains questionable. rTMS is currently not to be seen as an alternative to established biological antidepressant treatments. New controlled studies testing new stimulation parameters, with a higher number of recruited patients, will tell us the future of this tool in the clinical use of depression.

keywords: rTMS, depression, animal model of depression, efficacy, response-rates, metaanalysis, ECT,

1 Einführung

Zur Erstellung dieses Übersichtsartikels wurde sämtliche Literatur verwendet, die mittels PubMed im Internet unter den Stichworten rTMS und Depression im Zeitraum 1993-2002 gefunden wurden. Diese wurden durch Querreferenzierung ergänzt.

Das Akronym TMS steht für Transkranielle Magnetstimulation. Das der TMS zugrundeliegende physikalische Prinzip, die elektromagnetische Induktion, wurde von Faraday [1] entdeckt. Dabei induziert der in einer Stimulations-Spule fließende Strom ein Magnetfeld, welches wiederum in einem elektrisch leitfähigen Medium, wie beispielsweise dem Nervengewebe, einen Stromfluß mit umgekehrter Flussrichtung erzeugt. Aufgrund des rasch wechselnden magnetischen Feldes (165 μ Sekunden pro Reiz) entsteht der eigentliche Reizimpuls. Die Reizwirkung an den neuronalen Strukturen kommt aber nicht durch das Magnetfeld selbst, sondern durch den im Gewebe induzierten elektrischen Strom, mittels Depolarisation der Nervenzellen, zustande. Depolarisiert werden kortikale Strukturen, welche sich unter der Stimulationsspule befinden. Hierzu wird dem Patienten die Stimulationsspule auf das zu stimulierende Kopfareal aufgelegt, so daß nichtinvasiv transkraniell eine Stimulation durchgeführt werden kann. In den letzten Jahren wurden neben Einzelimpuls-Stimulatoren auch sogenannte Doppelimpuls-Stimulatoren mit kurzen Interstimulus-Intervallen, sowie Stimulatoren zur repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) entwickelt. Es handelt sich hierbei um eine grundlegende Weiterentwicklung der TMS, mit der völlig neuartige diagnostische und therapeutische Anwendungsgebiete eröffnet wurden. Dabei wird der Impuls repetitiv, d.h. mit einer bestimmten Frequenz, salvenförmig appliziert. Die Nomenklatur ist von besonderem Interesse. So versteht man unter niederfrequenter Stimulation (lf-rTMS) eine mit bis zu einem Hertz (≤ 1 Hz) applizierte Stimulation. Als hochfrequente Stimulation (hf-rTMS) wird eine Stimulation mit einer darüberhinausgehenden Hertz-Anzahl (≥ 1 / meist zwischen 5-20 Hz), bezeichnet. Im allgemein anerkannten elektrophysiologischen Sprachgebrauch hingegen bezeichnet man Frequenzen bis zu 300 als niederfrequent. Um die Stimulationsintensität zu errechnen, wird die motorischen Reizschwelle (MS) bestimmt. Die Motorschwelle wird meistens definiert als die Intensität, welche in der Lage ist, noch eine motorische Antwort über 50 microVolt bei 4 von 8 Impulsen in einem Zielmuskel zu induzieren. Die Stimulations-Intensität (Tesla) wird angegeben in Prozenten der Motorschwelle (z.B. 80 oder 100 % MS) und appliziert in Prozenten der Leistung des Stimulationsgerätes. Auch andere Stimulationsparameter, wie die Frequenz, (1-20 Hz), die Dauer der Stimulation (2-300 Sekunden), die Anzahl der einzelnen Stimulussalven (trains, 1-50) und deren Zeitintervall (28-90 Sek) sowie die sich daraus ergebenden Gesamtanzahl an

Einzelimpulsen unterliegen einer breiten Variabilität und sind seit Jahren schon Gegenstand intensiver Forschung. Durch die Wahl der Reizkonfiguration und des Reizortes können mittels dieser Technik, nicht invasiv, höhere kognitive Funktionen, wie Sprache, Sehen, Arbeitsgedächtnis, Motorik, aber auch Stimmung moduliert werden.

2. Neurophysiologische Grundlagen von Stimmung und Affekt

Erst seit 150 Jahren wird Stimmung mit unterschiedlichen Funktionen, respektive Dysfunktionen, spezifischer Hirnregionen in Verbindung gebracht. Der Fall Phineas Gage wies schon damals auf die bedeutende Rolle des Frontallappens hin [2]. Und so ist es auch nicht verwunderlich, daß in sämtlichen klinischen rTMS Studien, welche signifikante antidepressive Effekte beschrieben, die präfrontalen Areale stimuliert wurden. Der frontale Kortextbereich hat Verbindungen mit subkortikalen ganglio-thalamischen, limbischen und neuroendokrinen Regionen. Diese neuronalen Netzwerke, die sog. ganglio-thalamo-kortikale Schleifen, üben nach gängigen Konzepten einen modulierenden Effekt auf subkortikale Zentren wie z.B. Thalamus, Hypothalamus, Hippokampus, locus coeruleus und Raphe-Kern aus [3,4]. Im Gegensatz zu tiefer gelegenen Strukturen, die einem Einfluß von Außen nicht direkt zugänglich sind, können kortikale Strukturen nicht-invasiv von Außen stimuliert werden. Über die erwähnten Regelkreise ist es möglich, durch Stimulation selektiver kortikaler Strukturen über eine transsynaptisch zentripetale Reizausbreitung funktionell subkortikale Strukturen zu modifizieren.

Die von Schildkraut [5], Coppen [6] sowie Lapin und Oxenkrug [7] postulierte Monoaminhypothese der Depression (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) ist insoweit von diesen Überlegungen tangiert, als daß der nucleus coeruleus ein Kerngebiet mit noradrenergen Zellkernen darstellt. Der locus coeruleus hat direkte Verbindung zur Amygdala, einer Struktur, die im Erkennen von Emotion und Stimmungsregulation von Bedeutung ist [8]. Zusätzliche Verbindungen bestehen zum Hypothalamus, sowie zu verschiedenen thalamären Regionen, die wiederum die Insel (Generation von Emotionen) sowie orbito-frontale und präfrontale Kortextareale kontrolliert. Die Raphe Kerne im Hirnstamm sind der Hauptsitz serotonerger Neurone. Serotonerge Projektionen zum frontalem Kortext könnten für die Regulierung der Stimmung (Affekte) zuständig sein; während Projektionen zum limbischen System in der Modulation von Angst und Panik involviert sind [9]. Weiterhin zu erwähnen ist die serotonerge Innervierung des Hippokampus, der autobiographisches und neues Wissen sammelt und speichert, und des Hypothalamus, über den, wenn auch nicht ausschließlich, die hormonelle Regulation erfolgt [10]. In präklinischen Studien, konnten rTMS induzierte

Veränderungen der in den ätiopathogenetischen Modellen der Depression involvierten Strukturen beschrieben werden (siehe rTMS im Tiermodell).

Seit langem ist bekannt, daß Schilddrüsenwerte einen starken Einfluß auf die Stimmung haben können. So ist eine eventuelle Unterfunktion der Schilddrüse Teil der differentialdiagnostischen Überlegungen bei depressiven Patienten mit Niedergeschlagenheit und Antriebsstörung [11]. Im Rahmen eines TRH-Stimulationstests zeigen 25-50 % der depressiven Patienten eine abgeschwächte TSH-Reaktion. In den meisten Fällen normalisiert sich die Dysregulation mit Besserung der depressiven Symptomatik [12]. In mehreren Studien wurden Effekte der rTMS auf das hypothalamische Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) berichtet [13,14], so daß eine der antidepressiven Wirkmechanismen der rTMS über Modulation des Hypothalamus erfolgen könnte. Andererseits berichten Padberg et al. [15], daß bei 37 Medikamenten-freien depressiven Patienten, welche auf ein rTMS gut ansprachen, keine Veränderungen der neuroaktiven Steroiden, Progesteron, Tetrahydroprogesteron und Dehydroepiandrosteron gezeigt werden konnten. Daraus schließen die Autoren, daß die normalisierten Plasmakonzentrationen dieser Steroide nach einer pharmakologischen antidepressiven Therapie eher einer spezifischen Medikamentenwirkung zugeschrieben werden können und nicht notwendigerweise mit der klinischen Wirksamkeit korrelieren.

Manipulationen des Schlafes wurden seit langem als antidepressive Therapie verwendet. Die Arbeiten der Göttinger Gruppe um Hajak schliessen an diese Erkenntnisse an. Sie fanden, daß eine mögliche antidepressive Wirkung der rTMS in der Modulation circadianer und ultradianer biologischer Rhythmen besteht [16]. Diese Überlegungen sind durch die serotonerge Schlafregulation im Schlafzentrums des Hirnstamms begründet.

Nach der hemisphärischen Lateralisations-Theorie, einer Hypothese über den neuronalen Mechanismus der Stimmungsregulation, moduliert die linke Hemisphäre positive Emotionen (z.B. Freude), während die rechte Hemisphäre negative Emotionen (z.B. Angst, Wut, Trauer) mediiert [17,18]. Die individuelle Stimmung wäre dabei vom relativen Gleichgewicht der beiden Hemisphären abhängig. Hinweise hierzu kommen vom Wada-Test [19]. Vor neurochirurgischen Eingriffen am Kortex wird eine selektive Anästhesie einer Hemisphäre durchgeführt. Traurigkeit und Katastrophenreaktion waren mit linkshemisphärischer Deaktivierung assoziiert, während Freude und Euphorie bei rechtshemisphärischer Anästhesie beobachtet wurden [20]. Links präfrontale Infarkte sind häufiger mit Depressionen korreliert [21, 22, 23], und depressive Patienten mit Multipler Sklerose wiesen mehr linkshemisphärische Plaques auf als nicht-depressive MS-Patienten [24]. Nach Untersuchung zur Hemisphärendominanz der Sprache mittels rTMS über den

linken präfrontalen Kortex berichteten nichtdepressive Patienten mit therapieresistenter Epilepsie über Traurigkeit. Sie waren affektlabil und brachen öfters in Tränen aus. Dies wird auf einen spezifischen Inhibitionseffekt der rTMS auf den Kortex zurückgeführt [24].

George et al. [13] zeigten an 10 gesunden Erwachsenen eine Zunahme an Traurigkeit durch linkspräfrontale rTMS, während eine rechtsseitige Stimulation mit gehobener Stimmung verbunden war, und bestätigten damit eine von Pascual-Leone et al. [26] durchgeführte Studie. Mittels subjektiver Skalen wurden Traurigkeit, Angst, Freude, Müdigkeit und Unbehagen nach jeweils 2 rTMS-Serien (Dauer 5 Sekunden, Frequenz 10 Hz, Magnetstärke 110 % der motorischen Schwelle) über dem linken und rechten präfrontalen Kortex und frontal bewertet. Bei links präfrontaler Stimulation war eine signifikante Zunahme an Traurigkeit und eine signifikante Abnahme an Freude nachzuweisen. Dies hieße, daß die emotionale Lateralität gesunder Probanden derjenigen affektiv erkrankter Patienten, diametral entgegengesetzt ist. Erwähnenswert ist aber, daß beide Studien, obschon teilweise andere Stimulationsparameter verwendet wurden, mehrfach nicht repliziert werden konnten [26,27,28].

3. Die rTMS im Tiermodell

Die gängigen pathophysiologischen Konzepte psychiatrischer Erkrankungen beruhen auf der Dysfunktionalität neuronaler Netzwerke. Um einen Einblick in die Wirkungsweise der rTMS zu bekommen und um von den Einschränkungen der Humanforschung zu überwinden, wurden Tiermodelle entwickelt. Die Stimulationsparameter wurden in Anlehnung an die klinische Forschung gewählt und so wurden sog „trains“ in der Stimulation von Rattenhirnen angewandt, die entweder einmalig (akut) in einer Sitzung, oder „chronisch“ in mehrmaligen Sitzungen appliziert wurden.

Die Expression von c-fos, einem Transkriptionsfaktor als Marker neuronaler Aktivität, wurde nach akuter [29] und chronischer rTMS über sechs [30] und vierzehn 14 Tage [31] im Kortex aber auch subkortikalen Strukturen wie dem Hippokampus nachgewiesen. GFAP (glial fibrillary acid peptide), auch als Marker neuronaler Aktivität verwendet, wird von Astrozyten unter in vivo Bedingungen auf einen neuronalen Stimulus hin produziert. Dieser Effekt wird durch Nachweis von Antikörpern gegen GFAP dokumentiert. Fujiki und Steward [32] stimulierten männliche erwachsene Ratten und untersuchten GFAP nach 12, 24, 36, 48, Stunden sowie nach 4 und 8 Tagen und fanden in der akut stimulierten Gruppe (1-30 trains / Spulendurchmesser 5 cm), die hochfrequent (25 Hz) stimuliert wurden, eine der EKT ähnliche, wenn topographisch leicht unterschiedliche Verteilung der Aktivierung. Sie

berichtet von dramatischen Zuwächsen besonders im hippocampalen Gyrus dentatus sowie auch im Kortex. Dies konnte von der Münchner Gruppe [33] (chronische Stimulation über 11 Wochen / Spulendurchmesser 5,7 cm) und uns [31] (chronische Stimulation über 14 Tage / Spulendurchmesser 2,3 cm) nicht bestätigt werden. Dies wird auf die kaum vergleichbaren Stimulationsparadigmen zurückzuführen sein.

Die Monoaminhypothese, als ätiopathogenetisches Konzept der Depression, hat in der Literatur nach wie vor Konsistenz. In Übereinstimmung wurde ein erhöhter Turnover der biogenen Amine nach rTMS im Tiermodell nachgewiesen. Es zeigte sich ein Anstieg sowohl des Serotonins als auch des Dopamins sowohl im Striatum und im Hippocampus [34]. Eine akute Stimulation induzierte eine intrahippocampale Freisetzung von biogenen Aminen (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) und deren Metaboliten [35]. Später berichteten sie [36] über eine Zunahme des mittels intracerebraler Mikrodialyse gemessenen extrazellulären Dopamins und dessen Metaboliten im mesolimbischen und mesostriatalen Systems nach akuter rTMS.

Neuere pathoätiologische Konzepte der Entstehung der Depression beruhen auf der Fähigkeit des Kortex sich „plastisch“ zu verändern. Aus der klinischen Grundlagenforschung ist bekannt, daß eine hochfrequente elektrische Stimulation eine längeranhaltende Verstärkung der postsynaptischen Reizantwort, die sogenannte "long term potentiation" (LTP) bewirkt [37]. Die LTP wurde in einigen Studien als Grundlage spezieller Formen des Lernens erforscht [38,39]. Im Gegensatz dazu bewirkt eine elektrische niederfrequente Stimulation sogenannte "long term depression" (LTD), möglicherweise ein reziproker Effekt der LTP, welcher auch für die Beeinträchtigung oder sogar Auslöschung gelernter Inhalte verantwortlich ist [40]. Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen lassen Parallelen zur rTMS aufkommen. Wang et al. [41] konnten LTP und LTD nach rTMS im auditorischen Kortex von Nagern nachweisen. In einer weiteren Studie an Ratten konnte die niederfrequente rTMS eine Normalisierung der Anfallsschwelle bewirken, welche durch wiederholte elektrische Stimulation der Amygdala erniedrigt worden war ("kindling"). Dieses Phänomen wurde als "quenching" bezeichnet und dem kindling-Phänomen entgegengesetzt [42]. Diese plastischen Fähigkeiten könnten auf Rezeptorveränderungen beruhen. So konnten nach rTMS Veränderungen im Bereich der serotonergen Rezeptoren dokumentiert werden. Kole und Mitarbeiter [43] konnten 24 h nach Einmalstimulation von Rattenhirnen eine Zunahme der 5HT_{1A}-Rezeptoren im Gyrus cinguli, im frontalen Kortex und im vorderen Olfactorius-Kerngebiet belegen (5 HT_{1A} -Rezeptoren ob prä- oder postsynaptisch scheinen in die Mediation der antidepressiven Wirkung eingebunden zu sein) [44]. Werden

präsynaptische Rezeptoren herunterreguliert, wird vermehrt Serotonin freigesetzt. Die postsynaptische 5HT_{1A} Rezeptoren spielen eine Rolle bei der Signalübertragung von serotonergen zu anderen Neuronen. Ben-Shachar et al. [45] zeigten, daß nach 10 tägiger Stimulation die 5HT_{2A}-Rezeptoren im frontalen Kortex downreguliert waren und in anderen Hirnarealen nicht. (Die postsynaptischen 5HT_{2A}-Rezeptoren sind für die Bildung von second messenger verantwortlich und bringen die Kaskade der Stimulations-Transmissionskopplung mit Bildung von Transkriptionsfaktoren wie beispielsweise c-fos in Gang). Die israelische Gruppe um Belmaker berichtete von einer Downregulation der β -Rezeptoren ähnlich der Langzeitwirkung von Antidepressiva [46]. Sie konnten ebenfalls eine Reduktion der Motorschwelle wie nach EKT dokumentieren [47].

Die Dysregulation des hypophysär-adrenokortikalen Systems (HPA-Achse) als mögliches ätiologisch wichtiges Korrelat der Depression [48,49] wurde ebenfalls beforscht. Hintergrund dieser Arbeiten war die Kenntnis über eine Normalisierung der Desinhibition des HPA-Systems nach erfolgreicher antidepressiver pharmakologischer Therapie. Zusätzlich ist bekannt, daß der präfrontale Kortex einen modulatorischen Effekt auf das HPA-System auswirkt [50]. So war es naheliegend, die postulierten antidepressiven Eigenschaften der rTMS im Tiermodell zu überprüfen. Hierzu wurden knock-out Ratten mit niedriger Angstschwelle (LAB-Ratten) nach Stimulation mit einem Wurf mit hoher Angstschwelle (HAB-Ratten) verglichen [51]. Die Resultate zeigten, daß die frontale Stimulation die stressinduzierte HPA-Aktivität reduziert.

Auch Verhaltenstests erbrachten Hinweise für eine antidepressive Wirksamkeit der Transkraniellen Magnetstimulation. Der Porsolt Schwimmtest, der als Verhaltensparadigma im Tiermodell eingesetzt wird [52], diente dazu, den antidepressiven Effekt bei Ratten nach rTMS nachzuweisen [53,54]. Die Resultate waren ähnlich denen nach EKT oder von Antidepressiva; es fand sich eine signifikante Abnahme der Immobilität. Eine gleichartige aktive Bewältigungsstrategie im Plus-maze Verhaltenstest zeigten knock-out Ratten mit niedriger Angstschwelle nach Stimulation im Vergleich zu einer Rattenlinie mit hoher Angstschwelle [51]. Eine rTMS-Behandlung (7 oder 10 Tage) verbesserte die Apomorphin-induzierte Stereotypie in signifikantem Ausmaß im Vergleich zu einer einzelnen Stimulation [53]. Diese Arbeit, wie auch bei der EKT gesehen, legt eine Beeinflussung des dopaminergen Systems nahe.

BDNF (brain derived neurotrophic factor) gehört zur Familie der Neurotrophine, die diverse neuronale Antworten regulieren können, so z.B. die Art und Anzahl von afferenten Synapsen. Man nimmt an, daß BDNF durch diese Regulation bei degenerativen

Erkrankungen, bei chronischer Stressexposition oder auch bei akuten Traumatisierungen (die ev. zu posttraumatischen Belastungsreaktionen führen können) gegen die oxidative, respektive durch Hyperkortisolismus induzierte Zellatrophie und den Zelltod schützen kann [55,56]. BDNF ist ein sehr sensibler Indikator und konnte bei chronischer Stimulation über 14 Tage (1,2 Tesla) nicht nachgewiesen werden [31]. Eine Stimulation mit 4 Tesla über 11 Wochen erbrachte hingegen eine Expression sowohl auf mRNA als auch auf Protein-Ebene [57]. Zu diesen unterschiedlichen Resultaten mögen wohl die unterschiedlichen Stimulationsparadigmen beigetragen haben.

Technische Probleme stellen einen limitierenden Faktor der präklinischen Arbeiten dar. Versuchsreihen konnten zeigen, daß die Effizienz der Magnetstimulation um so kleiner wird, je kleiner das zu stimulierende Gehirn im Vergleich zur Stimulationsspule (Coil) ist [58]. Die Stimulationen eines Rattenhirns mittels einer humanen Stimulationsspule (17 cm Durchmesser) würde dementsprechend zu schwach sein, um einen Effekt zu erzielen. Aber die Herstellung kleiner Stimulationsspulen stößt an technische Grenzen, da kleine Spulen sehr leicht überhitzen und explodieren können [59]. Dementsprechend fanden Stimulationsspulen mit kleinem Durchmesser (2,3 cm) Verwendung [31]. In den meisten der zitierten Studien ist anzunehmen, es trotz Verwendung kleinerer Tierspulen zu einer Stimulation des ganzen Gehirns gekommen ist. Die Konzepte der antidepressiven rTMS-Wirkung gehen in humanen Stimulationsparadigmen davon aus, daß durch eine Stimulation dysfunktionalen frontalen Kortexareale, (cf unten) subkortikale Effekte erzielt werden. Diese Effekte sollen in Regionen erzielt werden, die eine Rolle in der Ätiopathogenese der Depression spielen. Wird das gesamte Gehirn stimuliert kann man in diesen Studien diese, Effekte nicht als durch die gangliokortikalen Schleifen mediiert ansehen. Es wurde daher der Versuch unternommen, eine fokale Stimulation des LDLPc im Tiermodell zu erzeugen. In diesem Sinne entwickelten Keck et al. [60] ein Stimulationsparadigma für Tier und Mensch. Die Autoren zogen in ihr computergestütztes Modell die durch die Inhomogenität der durchflossenen Materialien zusätzlich induzierten statischen Stromfelder in ihre Berechnungen mit ein und konnten eine exakte Charakterisierung des totalen wirksamen elektrischen Feldes berechnen. Das Magnetfeld wurde für die einzelnen Hirnbereiche berechnet als Funktion der Spulengeometrie und der zeitlichen Verteilung des Feldes. Die Stimulationsparameter wurden diesem zugrundeliegendem Modell entsprechend gewählt, und die Autoren konnten so eine fokale Stimulation am LDLPc nachweisen. So konnten die subkortikalen Effekte mit den ganglio-thalamokortikalen Verbindungen korreliert und ein direkter Vergleich zu humanen Stimulationsparadigmen hergestellt werden.

Auch einige wenige negativen Befunde wurden publiziert. Unsere Gruppe [61] konnte nach chronischer Stimulation weder eine Erhöhung der Tyrosin-Hydroxylase (TH), (Schlüsselenzym in der Dopamin-Synthese) noch der Synthese der Noradrenalin involvierten Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) feststellen. Hintergrund dieser Arbeit war das Wissen um eine Erhöhung der katecholamin-synthetisierenden Enzyme TH und DBH und infolge dessen einer Erhöhung der Monoamin-medierten Neurotransmission als Folge des antidepressiven Effekts der meisten Antidepressiva [62].

Summa summarum konnten aber im Tiermodell rTMS Effekte nachgewiesen werden, die mit den ätiopathogenetischen Konzepten der Depression übereinstimmen und die von anderen biologischen Interventionsformen wie Antidepressiva und EKT schon berichtet wurden.

4. rTMS und Bildgebung

Kognitive Funktionen scheinen durch ein Zusammenspiel verschiedener, wenn auch topographisch auseinander gelegener Zentren, sowie deren neuronalen Verbindungen bedingt zu sein. Mittlerweile bestehen mehrere komplementäre nicht invasive Methoden neuronale Netzwerke zu studieren. Positronen Emissions Tomographie (PET) und Funktionelle Magnetresonanz-tomographie (fMRI) legen eine derartige Konnektivität nahe [63]. Trotzdem sind diese Verfahren mit einer methoden-immanenten Begrenzung behaftet. Sie haben zwar eine höhere räumliche Auflösung als die rTMS, aber eine begrenzte zeitliche Auflösung und können beispielsweise nicht die Zusammenhänge zwischen Aktivierung eines Areals mit deren Funktion herstellen [64]. Die rTMS kann verschiedene kognitive Funktionen in unterschiedlichen abgrenzbaren Arealen modulieren, so daß Topographie und Funktion innerhalb kürzester Zeit korreliert werden können. Überdies ist es möglich geworden, insbesondere nach der Einzelimpuls TMS, zu sehen, wann und für welchen Zeitraum im Sinn einer „kausalen Chronometrie“ diese Funktions- oder Verhaltensänderungen auftreten [65]. Trotz technischer Einschränkungen wie z.B. die des rTMS induzierten Geräuschartefakts [66] gewährt die Kombination von rTMS mit verschiedenen bildgebenden Verfahren, wie beispielweise fMRI, PET, SPECT und EEG neue Einblicke in die Wirkweise der rTMS und trägt auch zu einem besseren Verständnis der neuronalen Verschaltung des zentralen Nervensystems [67,68] bei.

Untersuchungen bei depressiven Patienten konnten, mit Hilfe bildgebender Verfahren wie PET und SPECT, einen erniedrigten Metabolismus und Blutfluß in den präfrontalen Regionen, insbesondere im linken dorsolateralen präfrontalen Kortexareal (LDLPC)

nachweisen [69,70,71,72,73,74,75,76]. Als Erklärungsmodell für die zu erwartenden zerebralen Veränderungen im Rahmen einer rTMS/TMS gelten die postulierten neurobiologischen Eigenschaften, daß eine hochfrequente Stimulation excitatorisch, (d.h. Zunahme der Durchblutung und den Metabolismus), die , niederfrequente hingegen inhibitorisch wirkt. [77]. Und tatsächlich bestätigten die ersten Berichte aus dem therapeutischen Indikationsfeld der TMS diese Hypothesen. So publizierten George et al. [78, 1995] eine Fallstudie, in der sich der niedere Glukosestoffwechsel eines depressiven Patienten unter hochfrequenten TMS Bedingungen normalisierte. Besonders interessant war dabei auch die Beobachtung, wie nicht nur lokal, d.h. in Spulen-Nähe, sondern global der Stoffwechsel aktiviert wurde und wie diese „Normalisierung“ mit der klinischen Zustandsbesserung einherging. Obwohl nur eine Kasuistik, zeigte diese Untersuchung, welche Möglichkeiten bildgebende Verfahren für das Verständnis klinischer Verlaufsformen anbieten.

Daß die TMS nicht nur eine umschriebene fokale Wirkung hat und nicht ausschließlich von der Stimulationsfrequenz abhängig ist, konnte die Arbeitsgruppe um Stallings et al. [79] bei gesunden Probanden ebenfalls nachweisen. Sie beschreiben, wie sich die Gehirndurchblutung abhängig von der Stimulationsintensität (hochfrequent) unmittelbar im linksseitigen Stimulationsgebiet und auch fern von diesem verändert. Die Abnahme der Perfusion unterhalb des Stimulationsortes und in den umliegenden Regionen korrelierte positiv mit der Stimulationsanzahl; kontralateral zum Stimulationsort konnte hingegen eine Aktivierung beobachtet werden. Eine relative Zunahme der Perfusion korrelierte positiv zur Stimulusanzahl mit einem Überwiegen im rechten orbitofrontalen Kortex und Hypothalamus; sogar die Durchblutung der thalamären Region nahm zu. Weitere Untersuchungen zur klinischen Verlaufsform unter Zuhilfenahme von bildgebenden Verfahren folgten. So wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen Hamilton-Depression-Skala (HDRS) [80] und der zerebralen Durchblutung im medialen temporalen Kortex beidseitig, im linken präfrontalen Kortex und im Ncl. caudatum beschrieben. Abhängig vom Ansprechen auf die rTMS kam es dann zur Aufhebung dieser negativen Korrelation. Patienten, die später auf die Therapie ansprachen (responder), unterschieden sich von den non-respondern anfänglich schon durch eine deutlich ausgeprägtere Minderdurchblutung in den Cortices frontales inferiores. Diese spezifischen Veränderungen wurden als ein möglicher antidepressiver Mechanismus der rTMS beschrieben [81].

Zheng [82] verfaßte eine Arbeit mit einem vergleichbaren Studiendesign, beschrieb aber eine ausschließlich regionale Durchblutungs-aktivierung im anterioren Bereich des

Gyrus cinguli relativ fern des Stimulationsortes über den linken dorsolatero-prefrontalen Kortex.. Zudem konnte in dieser Arbeit auch nicht zwingend nachgewiesen werden, daß diese Wirkungsweise mit der Wirksamkeit der rTMS korreliert. Mottaghy [83] hingegen berichtet, wie die Veränderungen der zerebralen Durchblutung in den limbischen Strukturen negativ und in den neokortikalen Regionen positiv mit dem Anprechen auf eine hochfrequenten rTMS über dem LDLPK korrelieren. Auch soll die rTMS die anfänglich rechtsdominierte Asymmetrie beheben. De facto erreichen aber nur der letzte Befund und die positive Korrelation der perinsulären Region rechts mit der klinischen Zustandsbesserung eine statistische Signifikanz.

Konkordant zum Modell von Post et al. [77] konnte Speer et al. [84] zeigen, wie eine hochfrequente Stimulation (20 Hz) den regionalen Blutfluss verstärkt und eine niederfrequente Stimulation (1 Hz) den Blutfluss vermindert, wobei eine mögliche Korrelation zur Gesamtzahl der applizierten Stimuli besteht. Während Catafau et al. [85] diese Ergebnisse bestätigten, wiesen Conca et al. [86] unter Anwendung der Doppelisotopen Technik zur simultanen Darstellung des zerebralen Glukose-Metabolismus und der zerebralen Durchblutung nach, wie eine Serie an niederfrequenten rTMS bei therapieresistenten depressiven Patienten auf den (prä)motorischen Kortex excitatorisch, hingegen in der präfrontalen Area inhibierend wirkt. Dieser angebliche Widerspruch relativiert sich, wenn man sich die Arbeiten von Paus und Mitarbeitern [87,88] in Erinnerung ruft. Ihre Untersuchungen zeigen nämlich, wie eine hochfrequente rTMS (10Hz, Dauer 1 Minute) über dem frontalen Augenfeld einen dosisabhängigen (Erhöhung der train Anzahl) Anstieg des Blutstroms auf der Stimulationsseite und im visuellen Kortex bewirkte, wohingegen in der motorische Rinde unter Anwendung derselben Parameter die Hirndurchblutung dosisabhängig abnahm.

Weitere konsequente Verbesserungen der einzelnen Untersuchungstechniken bezüglich ihrer Sensitivität und Zuverlässigkeit sind eine absolute Voraussetzung, um weitere Einblicke in die Neurophysiologie der Sensomotorik, der kognitiven Leistungen, der psychischen Phänomene und der Verhaltensweisen zu gewinnen. Wie dem auch sei, die transkranielle Magnetstimulation besitzt offensichtlich die Eigenschaft neurobiologisch aktiv zu sein. Die in vivo Untersuchungen konnten zudem zeigen, daß die erregenden und hemmenden Eigenschaften der TMS nicht ausschließlich mit den physikalischen Parametern (Frequenz, Reizintensität, Stimulationsdauer) zu modulieren sind, sondern auch abhängig sind von dem präexistierenden neuronalen Erregungszustand sind und sich auch noch regionenspezifisch auswirken können.

5. Wirksamkeit der rTMS in der Therapie der Depression.

Bisher wurden antidepressive Pilotstudien, [89,90,91,92,93] sowie offene Studien veröffentlicht [95,96,97]. Mit großer medialer Präsenz erschien 1996 die erste placebokontrollierte randomisierte crossover Studie. Pascual-Leone und Mitarbeiter [98] untersuchten 17 Patienten mit einer pharmakaresistenten Depression. Verglichen wurde als Stimulationsort der Vertex, rechter und linker präfrontaler Kortex, sowie jeweils als Placebokontrolle die Anwendung mit einer sham-Stimulation (Placebo-Stimulation). Acht der Patienten waren medikationsfrei, neun erhielten eine niedrig dosierte Behandlung mit Imipramin oder Amitriptylin. Es ergaben sich deutliche Hinweise, daß eine hochfrequente Stimulation linkspräfrontal allen anderen Bedingungen überlegen war. Keine später durchgeführte Studie konnte die hier beschriebenen guten Ergebnisse erreichen. Die bisher publizierten kontrollierten Studien können eingeteilt werden in Studien, die hochfrequent am LDLPFC stimulierten [94,98,99,100,101,102,103,104,105,106], sowie eine Studie mit niederfrequenter Stimulation am RDLPC [107]. Die Autoren dieser Studie fanden nach lf-rTMS am RDLPC (1Hz, 110% MS, 10 Sitzungen mit 10 trains über 14 Tage) eine statistische Signifikanz im Vergleich zur Placebo-Stimulation. Nach 2 Wochen hatten 17 von 35 Patienten, aber nur 8 von 42 aus der Placebo-Gruppe, eine Remission von über 50% in den Depressionsskalen erreicht. Die Arbeit von Loo et al. [100] ist im Gegensatz zu allen anderen Publikationen die einzige Arbeit, in der statistisch keine Signifikanz zwischen Verum und Placebo-Stimulation bei therapieresistenten depressiven Patienten gefunden wurde (hf-rTMS über LDLPFC, 10 Hz, 110 % MS, 30 Sitzungen à 5 Sek), wobei der Verdacht besteht, daß solche Studien bislang kaum zur Publikation eingereicht wurden. In der Arbeit wurden keine Standardabweichungen mitgeteilt, sodaß eine Interpretation erschwert ist. Zudem wurde eine Placebostimulationstechnik verwendet (45°-Winkel), welche nachweislich auf neuronaler Ebene wirkt, womit die Placebo-Bedingungen nicht erfüllt waren. (cf unten).

Wie lange bleibt die Wirkung erhalten? Allgemein gilt, daß sie von kurzer Dauer ist und deshalb eine Fortführungs-, respektive eine Erhaltungstherapie, unbedingt indiziert sind. Als mögliches Erklärungsmodell dafür gilt die Tatsache, daß die zentrale Übererregung der Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenrinden Achse unabhängig von der Ansprechrate auf rTMS unbeeinflusst bleibt [107].

Conca et al. [94,109,110], Garcia Toro et al. [106], Lisanby et al. [111] widmen sich seit längerem den Effekten der TMS als add-on Therapie. Es gilt in diesen Studien zu überprüfen, inwieweit die rTMS in Kombination mit Antidepressiva zu einer rascheren,

verbesserten und höheren Ansprechrate führt. In diesem Zusammenhang wurde die Komedikation mit SSRI untersucht. Während die rTMS-Studie mit Sertralin keine entscheidenden Signifikanzen zeigten [106,111], erfüllten 67% der Patienten (gepoolt Daten aus nicht kontrollierten Studien n=30) [94,109,110] in Kombination mit Citalopram innerhalb der ersten 14 Tage die Ansprech-Kriterien (response-Kriterien) einer 50% Reduktion der Hamilton Depression Rating Scale- (HDRS) Ausgangswerte. Wegen der deutlich unterschiedlichen Studiendesigns ist ein direkter Vergleich der einzelnen Studien aber nicht zulässig.

6. Unterschiedliche Stimulationsparameter

Die in den verschiedenen Studien verwendeten Stimulationsparameter erschweren nicht nur einen direkten Vergleich der Ergebnisse, sondern sind u. U. auch für die sehr unterschiedlichen interindividuellen Ansprechraten verantwortlich. Aus der neurophysiologischen rTMS-Forschung wissen wir, daß eine Stimulation sehr unterschiedliche Resultate im Sinne von Verbesserung oder Verschlechterung kognitiver Funktionen zeigt, je nachdem wie die Stimulation appliziert wird [65]. Die ersten Studien in der Behandlung der Depression haben sich vor allem in Hinblick auf den Stimulationsort (Vertex, versus rechts oder links präfrontal), Stimulationsfrequenz (0,17 Hz bis 20 Hz), Stimulationsintensität in Abhängigkeit von der Motorschwelle (80-120 % MS), Stimulationsspulen (non-fokal, versus fokal) sowie Stimulationsdauer (5 Tage bis 4 Wochen) unterschieden. Vergleicht man die Studien, bei denen mit der runden, nicht-fokalen Spule niederfrequent über dem Vertex, oder überwiegend präfrontal beidseitig oder über dem rechten präfrontalen Kortex stimuliert wurde [89,90,92,94,107,109] mit den späteren Studien [95,97,98,99], läßt sich die Hypothese erstellen, daß die linksseitige fokale präfrontale Stimulation die erfolgversprechendere ist.

Einige Studien, in denen mit 80 % Motorschwelle (MS) stimuliert wurde [99,112], haben weniger gute Resultate gezeigt als Studien, die mit 90 oder 100% MS behandelten [95,97,98,101].

Was für die Motorschwelle sowie den Stimulationsort gilt, gilt nicht für die applizierte Frequenz. Signifikante Besserungen gab es sowohl bei Studien mit niederfrequenter Stimulation (1Hz) [107], als auch bei Studien mit hochfrequenter Stimulation (20 Hz) [99]. In einer neueren Arbeit konnten George und Mitarbeiter keinen Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit zwischen Patienten, die mit 5 Hz stimuliert wurden, und Patienten, die mit 20 Hz stimuliert wurden, feststellen [103]. Hinweise für einen gewissen

Dosiswirkungseffekt sind zu sehen. So applizierte George [99] eine Gesamtstimuluszahl von 800 pro Sitzung und erzielte eine mittlere HDRS-Reduktion um 25%. Triggs und Mitarbeiter [96] benutzten 2000 Stimuli pro Sitzung und erzielten eine mittlere HDRS-Reduktion um 41%. Auch die Dauer der Therapie könnte eine Rolle spielen. So konnten Padberg et al. [101] keinen signifikanten Unterschied zwischen verum- und sham-Gruppen einer nur 5 Tage dauernden Studie nachweisen. Ein systematischer Fehler bei einigen Studien scheint das Problem der Sam Stimulation zu sein. Üblicherweise wird die sham-Stimulation so durchgeführt, daß eine aktive Spule in einem bestimmten Winkel (45° oder 90°) zum zu stimulierenden Areal gehalten wird. Diese Formen der Sam Stimulation scheinen, wenn auch in der Intensität, reduziert, aber doch in geringem Masse noch aktive Formen zu sein, da sie mit neuronalen Veränderungen einhergeht [113,114].

7. Prädiktoren

Welche Patienten können nun von dieser neuen Methode profitieren? Die Datenlage dazu ist zwar noch unzulänglich, es gibt aber schon einige Hinweise auf mögliche Variablen von prädiktivem Charakter. Keine Rolle zu spielen scheinen die Geschlechtszugehörigkeit, sowie die Höhe des Ausgangs-HDRS [95,97,98]. Ein positiver Prädiktor scheint das frühere Ansprechen auf eine rTMS-Behandlung zu sein [115]. Schlechte Resultate zeigten ältere Patienten, sowie Patienten mit einer sogenannten Altersdepression [95,116]. Es wurde nach MRI Messung des Skalp-Cortex Distanz gefunden, daß jene Patienten, welche eine Distanz größer als 17 mm aufweisen oder älter als 55 Jahre waren ein schlechteres Ansprechen zeigten. Die Autoren postulierten, daß eventuell eine zerebrale Atrophie, die bei älteren Patienten öfters als bei jüngeren vorkommt, die Wirksamkeit der rTMS limitiert. Dies erscheint plausibel, wenn man weiß, daß das Magnetfeld mit der Distanz exponentiell abnimmt und daß in der Bildgebung kürzlich eine frontale Atrophie bei älteren depressiven Patienten beschrieben wurde [117]. Darauf aufbauend untersuchte die Berner Gruppe 13 ältere Patienten mit einem mittleren Alter von 56,4 (\pm 12,7) Jahren. Sie errechneten den sog CCD-Index (Unterschied der Spule-Kortex-Distanz zwischen Motorkortex und Stimulationsort am frontalen Kortex), korrigierten für individuelle Unterschiede der Hirnvolumina und fanden heraus, daß dieser Index negativ mit dem prozentuellen HDRS-Rückgang vor und nach Stimulation korrelierte. So konnten sie zeigen, daß die Patienten mit größerer Spule-Kortex Distanz am frontalen Kortex, d.h. eine relative Atrophie am frontalen Kortex aufwiesen, ein schlechteres Ansprechen auf die rTMS-Behandlung zeigten [118]. So

sind auch die negativen Resultate von Manes et al. [119] in einer älteren (60.7 Jahre \pm 9,8), therapieresistenten Gruppe von depressiven Patienten zu erklären.

Eine mögliche Korrelation besteht auch zum Schweregrad der depressiven Störung. Depressive Patienten ohne psychotische Symptome reagierten besser als Patienten, die an einer psychotischen Depression litten [95,120]. Die schwersten Formen der Depression, beispielsweise psychotische Depressionen, scheinen nach wie vor der EKT oder einer pharmakologischen Zweizügeltherapie (Neuroleptika und Antidepressiva) vorbehalten zu bleiben [120]. Patienten mit einer mittlerer Krankheitsdauer von bis zu 5 Jahren profitierten mehr (59 % Reduktion des HDRS) als jene Patienten (0% HDRS Reduktion), deren depressive Episode länger als 5 Jahre dauerte [112]. Bessere Resultate erzielten Patienten mit einer kürzeren Dauer der gegenwärtigen depressiven Episode [103,109]. Eschweiler et al. [105] konnten zeigen, wie das Ausbleiben einer zu erwartenden ereigniskorrelierten (neuropsychologische Testaufgabe) Zunahme der Hämoglobinkonzentration am Stimulationsort (präfrontaler Kortex) letztlich die klinische Besserung auf die rTMS vorhersagte (10 Hz). Die Hämoglobinkonzentration wurde dabei mittels Infrarot-Spektroskopie gemessen.

8. Probleme der gängigen Stimulationsparadigmen.

Da die rTMS eine neue Methode ist, die in ihrer Durchführung mit einem aufwendigen Setting verbunden ist, liegt die Vermutung einer hohen Placebo-Wirkung nahe. Zukünftig bedeutet das, daß mehr Wert auf kontrollierte Studien mit einer großen Patientenanzahl gelegt werden soll. Es sollen die Stimulationsparadigmen optimiert werden um dann auch miteinander verglichen werden zu können. Placebo Auswasch- Phasen sind notwendig, um massive Placebo-responder von vorneherein auszuschliessen. Nachdem bisherige Placebo-Stimulations-Paradigmen darauf beruhten, die aktive Spule in einem bestimmten Winkel zum Skalp zu applizieren, und Loo et al. [113] zeigen konnten, daß manche dieser Formen als aktiv zu bewerten sind, sollten die Placebo-Bedingungen ebenfalls geändert werden. Ein Optimum stellt eine Stimulationsspule dar, die von Außen nicht von einer verum-Spule zu unterscheiden ist, also dasselbe Geräuschartefakt, sowie die gleichen taktilen Sensationen produziert wie eine aktive Spule, ohne daß neuronale Strukturen depolarisiert werden. Damit auch derjenige, der die Stimulationen appliziert, selbst nicht zwischen einer Verum-oder Sham-Stimulation unterscheiden kann, müßten die durch die Verum-Stimulation induzierten Zuckungen, wie beispielsweise der Gesichtsmuskulatur (n.facialis), abgedeckt werden. Zu diesem Zweck könnte eine Plastikbadehaube dienlich sein. Auch die Plazierung der Spule ist

von besonderer Wichtigkeit. So konnte gezeigt werden, daß der zur Stimulation intendierte Ort oft nicht der Ort ist, an dem dann die Stimulation tatsächlich stattfindet [121]. Die fokale Stimulation sogenannter stummer Areale wie der dorsolatero-prefrontale Kortex gestalten sich aber weiterhin als schwierig [114]. Im neurochirurgischen Bereich sind computergesteuerte MRI Navigationssysteme, welche bei Schädeloperationen zur stereotaktischen Führung des Instrumentariums dienen, schon im Einsatz. Mit dieser Methode gelingt eine exakte topographische Lokalisation. Nun variiert aber der anatomische und neurozytologische Aufbau der Gyri interindividuell so stark, daß es nicht ohne weiteres möglich ist, einzelne Gyri von außen zu bestimmen. Erwähnenswert ist auch, daß selbst bei der Erkennung der strukturellen Unterschiede, die Lokalisation verschiedener Funktionen im Gehirn genauso variiert; d. h., daß das Erfassen identer Stimulationsorte in verschiedenen Individuen nicht automatisch mit der Stimulation derselben funktionellen Areale einhergeht, und umgekehrt. Deshalb steht die Anwendung dieses aufwendigen Navigationsverfahrens für die TMS-Forschung und deren klinischen Anwendung noch zur Diskussion. Eine Bildgebung, beispielsweise MR zur exakten, individuellen Lokalisation des DLPC, ist vor der Stimulation zu fordern. Ein neuer Zugang im Rahmen der rTMS-Forschung wurde an der Uni-Klinik in Ulm entwickelt. Mittels PET lokalisiert man die hämodynamische Unterfunktion im Bereich des frontalen Kortex und durch Anwendung des Navigationsverfahrens kann die Spule individuell über diesem Areal exakt plaziert werden [122].

9. rTMS als EKT Ersatz

Die anfangs gehegten Erwartungen an die rTMS als Ersatz zur EKT konnten sich nur teilweise erfüllen. Erste Studien fanden positive Resultate [120,123,124]. Grunhaus und Mitarbeiter [120] berichteten in einer offenen Studie über die Wirksamkeit der rTMS im Vergleich zur EKT. Vierzig therapieresistente depressive Patienten, die zur EKT-Behandlung vorgesehen waren, wurden entweder einer EKT, oder einer rTMS Behandlung zugewiesen. Obwohl die Patienten im allgemeinen besser auf eine EKT Behandlung ansprachen, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ein dramatisch besseres Ansprechen auf EKT wurde bei den Patienten gesehen, die an einer Depression mit psychotischen Symptomen litten.

Neuere Pilotstudien berichten von der gleich guten Wirksamkeit in der Akutbehandlung [126] wie aber auch in ihrer Auswirkung auf die folgenden 6 Monate. Jeweils 20% der Patienten hatten in beiden Gruppen (EKT vs. TMS) einen Rückfall [127].

Diese Daten verwundern, wenn man die Ansprechraten von publizierten rTMS-Studien mit EKT Studien vergleicht. Ansprechraten wie bei EKT in der Größenordnung von 50-70 % [128] werden zur Zeit nicht erreicht. Dieselben Überlegungen stellen Burt et al. an [125]. In ihrer Metaanalyse vergleichen Sie die Wirksamkeit zwischen rTMS- und EKT-Stimulationsparadigmen und finden eine mittlere HDRS Reduktion von 28.94 ± 23.19 % in den rTMS Studien im Vergleich zu einer Reduktion von 72 % in EKT Studien mit bilateraler Stimulation. Eine deutliche Überlegenheit der EKT in der Behandlung der Depression wurde so das erste mal dokumentiert (Tab 3).

Die Arbeit von Lisanby et al [129] schafft einen völlig neuen Zugang zur Behandlung mittels rTMS durch Ausnutzung der epileptogenen Potenz dieses neuen Verfahrens. Die Autoren argumentieren mit einer erhöhten Stimulationsfokalität, sowie mit eventuell geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Elektrokrampftherapie (EKT). Es ist dies der erste Bericht über einen magnetisch induzierten Krampfanfall unter Anästhesie, der einer therapieresistenten depressiven Patientin appliziert wurde. Sie erhielt 4 Sitzungen MST (magnetic seizure therapy) (100% Stimulator output, 40 Hz, über 4 sec). Der induzierte generalisierte Krampf dauerte 30 bis 270 Sekunden. Die Behandlungen wurden generell gut toleriert und der HDRS senkte sich nach diesen vier Sitzungen von 20 auf 13 Punkte. Anschliessend erfolgten acht konventionelle EKT-Sitzungen. Nach dieser Therapie betrug der HDRS 6 Punkte, so daß man von einer völligen Remission sprechen kann.

10. Metaanalysen

Die unterschiedlichen, interindividuell großen Schwankungen in den Ansprechraten, sowie die unterschiedlichen Studiendesigns mit kaum vergleichbaren Stimulationsparametern erschweren die Interpretation der Daten (Tab2). Eine Übersicht über Ansprechraten von den von uns analysierten Studien finden sich in Tabelle1. Auffällig sind die großen Unterschiede in den Ansprechraten der offenen (46 %) im Vergleich zu den kontrollierten Studien (26 %). Daraus ergibt sich eine strikte Forderung nach weiteren kontrollierten Studien. Drei weitere Metaanalysen sind bisher publiziert worden. Die Arbeit von Holtzheimer et al. [130] berichtet von nur 22 % Ansprechraten. Eine weitere Metaanalyse [131] identifizierte sieben kontrollierte Studien, von denen sie fünf zur Auswertung brachten. Die Autoren gaben die Anzahl der für einen Therapieerfolg notwendigen Behandlungen (ATNB), bei 95 % igem Konfidenzintervall, mit 2 bis 3 an (1,6-4,0). In der Metaanalyse von Martin et al. [132] wurden 16 Studien aufgenommen, von denen 14 als zur quantitativen Analyse brauchbar qualifiziert wurden. Im Beck Depression Inventory (BDI) und im HDRS wurde zwischen

verum- und sham-rTMS außer für den Zeitpunkt nach Beendigung der Therapie (im Schnitt 14 Tage) am LDLPC oder nach lf-rTMS am RDLPC keine Signifikanzen gefunden (Tab:4). Die Autoren schlossen, daß es derzeit keine Evidenz gibt, eine rTMS-Behandlung in der Depression durchzuführen, daß aber aufgrund der bisher publizierten kleinen Fallzahlen ein möglicher Nutzen nicht ausgeschlossen werden kann. Burt et al. 2002 [125] berichten in Ihrer Metaanalyse über 23 randomisierte doppelblind geführte Studien einen deutlich signifikanten Effekt zugunsten der aktiv stimulierten Patientengruppen im Vergleich zu den sham-Gruppen.

Die berichteten Ansprechraten stellen eine Wirkgröße dar, die sich in der Größenordnung von Placeboeffekten bewegt [133]. Response-Raten bei herkömmlichen psychopharmakologischen Therapien werden mit 53-64 % für SSRI und 43-70 % für Trizyklika berichtet [134]. Die pharmakologischen Therapiestrategien dauern aber meistens länger als 14 Tage (länger als eine derzeitige 14-tägige rTMS Behandlung), und die response-Raten in den Placebo-Gruppen der psychopharmakologischen Studien sind auch sehr groß. Thase [135] vermutete sogar, daß ein Drittel der Antidepressiva-Studien keine signifikante Wirksamkeit zeigen.

Darüber hinaus, dies gilt auch für pharmakologische Studien, wissen wir, daß die Angabe der response-Raten mit der klinischen Wirklichkeit wenig zu tun hat. Viele Patienten weisen nach Behandlung, und dies gilt auch für die pharmakologischen Therapien, eine beträchtliche Residualsymptomatik auf. Ziel antidepressiver Strategien soll also eine klinische Remission sein. Solche Daten liegen bei den uns zur Verfügung stehenden rTMS Studien kaum vor.

11. Schlußfolgerungen

Obschon in präklinischen Studien neurobiochemische und verhaltensparadigmatische Ähnlichkeiten zu den Effekten von Antidepressiva und EKT gefunden wurden, bleiben die klinischen Ergebnisse der rTMS hinter denen der Antidepressiva und der EKT zurück. Gleiche Wirksamkeit ergibt sich im Vergleich zur EKT in der Behandlung nicht psychotisch depressiver Patienten, doch bei der Behandlung der psychotischen Depression war die EKT überlegen. Die publizierten Studien waren offene Pilotstudien mit kleinen Patientenzahlen, so daß diese Resultate einer Replikation mit höheren Patientenzahlen in kontrollierten Settings harren. Wenn man die Ansprechraten der bisher publizierten rTMS Studien mit Ansprechraten nach EKT vergleicht, dann bestehen deutliche Diskrepanzen zugunsten der EKT.

Angesichts des großen technischen, zeitlichen und personellen Aufwandes bei enttäuschenden Ansprechraten, die meistens höher liegen als eine Placebo-Stimulation, sicher aber niedriger als Ansprechraten von gängigen Antidepressiva, ist derzeit an einen regulären klinischen Einsatz der Methode in der Behandlung der Depression nicht zu denken. Probleme der bisher veröffentlichten Studien bestehen in den unterschiedlichen Stimulationsparadigmen, die einen Vergleich erschweren, sowie den interindividuell erheblich differenzierenden Ansprechraten und den niedrigen Fallzahlen [136]. Angaben zur Dauer des gesehenen statistisch signifikanten Effekts sind derzeit noch nicht möglich. Der Einsatz wird auch aufgrund der Möglichkeit epileptische Ausbreitungen zu überwachen, etablierten Forschungszentren vorbehalten bleiben. Daten aus neuen Stimulationsparadigmen mit längeren Stimulationszeiten, höherer Intensität etc., gepaart mit begleitender Evaluation von Prädiktoren, könnten eine Revidierung dieser Einschätzung in einigen Jahren notwendig machen.

Es wird wohl weiterhin faszinierend bleiben, nicht-invasiv kognitive Funktionen modulieren zu können, was auch in Zukunft den Motor der rTMS Forschung antreiben wird.

Tab 1: Wirksamkeit der rTMS in der Behandlung depressiver Patienten.(nach Autoren)

Autoren		response verum		Δ HDRS % verum	Δ HDRS % sham
		25-50 %	>50 %		
Kontrollierte Studien					
Pascual-Leone et al. 1996 [98]	n=17 crossover	41 %	24 %	45 %	0%
Conca et al. 1996 [94]	n=12 n=12	25 %	50 %	61,7 %	37,4 %
George et al. 1997 [99]	n=12 n=0	25 %	8 %	16 %	+13 %
Loo et al. 1999 [100]	n=18 total	?	?	23 %	24 %
Klein et al. 1999 [107]	n=35 n=32	?	49 %	47 %	22 %
Padberg et al. 1999 [101]	n=6 n=6 n=6	16,7	0 %	6 % HF 19 % SF	+1,3 %
Teneback et al. 1999 [102]	n=13 n=9	?	46 %	?	?
George et al. 2000 [103]	n=20 n=10	?	45%	34,9 %	20,2
Berman et al. 2000 [104]	n=10 n=10	30 %	10 %	34 %	0 %
Eschweiler et al. 2000 [105]	n=12 crossover	?	?	22 %	0 %
Offene Studien					
George et al. 1995 [78]	n=6 n=0	33 %	33%	26,4 %	?
Epstein et al. 1998 [97]	n=28 n=0	?	56 %	52 %	-
Triggs et al. 1999 [96]	n=10 n=0	?	50 %	41	-
Menkes et al. 1999 [93]	n=8 n=6 Gesunde	?	?	42 %	0,2
Gruenhaus et al. 2000 [120]	n=20 ECT	?	45 %	40 %	60 % EKT

Tab2: Stimulationsparameter der in Tab 1 gelisteten Studien

Autoren		Ort	Hz	MS %	Stim	d	Th.Res	Med	db	Ko
Kontrollierte studien										
Pascual-Leone et al. 1996 [98]	n=17 crossover	LDLPC Vertex RDLPC	10	90	10.000	5	ja	ja	ja	crossover
Conca et al. 1996 [94]	n=12 n=12	vertex	0,20	1,9 T	760	10	nein	ja	Single blind	Antidepres- siva
George et al. 1997 [99]	n=12 n=0	LDLPC	20	89	8.000	10	nein	3/12	ja	crossover
Loo et al. 1999 [100]	n=18 total	LDLPC	10	110	15.000	20	ja	nein	ja	sham
Klein et al. 1999 [107]	n=35 n=32	RDLPC	1	110	1.200	10	nein	nein	ja	sham
Padberg et al. 1999 [101]	n=6 n=6 n=6	LDLPC	10	90	1250	5	ja	15/18	ja	parallel
Teneback et al. 1999 [102]	n=13 n=9	LDLPC	10	100	16.000	20 5	ja	nein	ja	sham parallel
George et al. 2000 [103]	n=20 n=10	LDLPC	5 (n=10) 20 (n=10)	100	16.000	10	nein	nein	ja	parallel
Berman et al. 2000 [104]	n=10 n=10	LDLPC	20	80	4.000	10	ja	nein	ja	sham
Eschweiler et al. 2000 [105]	n=12 crossover	LDLPC	10	90	20.000	10	nein	ja	ja	crossover
Offene Studien										
George et al. 1995 [78]	n=6 n=0	LDLPC	20	80	2.000	5	ja	2/6	nein	nein
Epstein et al. 1998 [97]	n=28 n=0	LDLPC	10	110	2.500	5	ja	4/28	nein	Nein
Triggs et al. 1999 [96]	n=10 n=0	LDLPC	20	80	20.000	10	ja	1/10	nein	nein
Menkes et al. 1999 [93]	n=8 n=6 Gesunde	RDLPC	0,5	100	800	30	nein	4/8	nein	Gesunde
Gruenhaus et al. 2000 [120]	n=20 ECT	LDLPC	10	90	8.000	20	ja	nein	nein	EKT

Tab 3:

Mittleren HDRS-Reduktion im Vergleich rTMS / EKT nach Burt et al. 2002 [125]

	Mittlere HDRS Reduktion
rTMS:	
verum-Stimulation:	28.94 ± 23.19 %
sham Stimulation:	6.63 ± 25.56 %
EKT:	
bilateral	72 %
rechts unilateral (6 x Krampfschwelle)	70 %
rechts unilateral (2.5 x Krampfschwelle)	49 %
rechts unilateral (1.5 x Krampfschwelle)	40 %

Tab 4:

Effektstärken in der Metaanalyse von Martin et al. 2002 [132]

Stimulationsart	Studien Anzahl	Patientenanzahl	Effektstärke
LDPC vs. sham (hf-rTMS)	11 Studien	n = 197	-0.35 (p= 0,03)
LDLPC vs. sham (lf-rtMS)	2 Studien	n = 67	2,53 (p = 0,8)
RDLPC vs. sham (lf-rTMS)	1 Studie	n = 67	-6.00 (p = 0,01)
LDLPC (hf-rTMS) vs. LDLPC (lf-rTMS)	2 Studien	n = 22	-0,40 (p = 1)

Legenden:

Tab 1:

Es wurden Studien ausgesucht die zumindest vom groben Design her und seitens des Patientenprofils vergleichbar erschienen.

Kontrollierte Studien: Pascual-Leone et al. 1996. bis Eschweiler 2000 et al.

offene Studien: George et al. 1995 bis Grunhaus et al. 2000

Response Raten = Ansprechraten (response= Verbesserung im HDRS \geq 50 % des Ausgangswertes)

Mittlere Response Raten der kontrollierten Studien: 29 %

Mittlere Response Raten der offenen Studien: 49,25 %

Δ HDRS: Abnahme des mittleren HDRS in Prozenten

Δ HDRS absolut: Abnahme des mittleren HDRS in absoluten Zahlen

HF: hochfrequent

SF: (slow frequency) niederfrequent

Tab 2:

Hz: Frequenz in Hertz

MS%: Intensität in % der Motorschwelle

Stim: Gesamtzahl der applizierten Stimuli

d: Therapiedauer in Tagen

Th.Res: Therapieresistente Patienten

Med: zusätzliche pharmakologische Therapie

db: doppelblind

Ko: Kontrollgruppen

Tab 3:

Die Wirksamkeit der EKT wird in Abhängigkeit der Elektrodenplatzierung und der definierten überschelligen Stimulationsintensität beschreiben.

Referenzen

1. Faraday M (1839) Experimental research in electricity. London: Quaritch, pp 1-15
2. Harlow JM (1868) Recovery after severe injury to the head. *Publ Mass Med Soc* 2: 327-346
3. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, „prefrontal“ and „limbic“ functions. *Prog Brain Res* 85: 119-146
4. Nakamo K(2000) Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 22(1): 5-16
5. Schildkraut JJ(1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522
6. Coppen A(1972) Indolamines and affective disorders. *J Psychiat Res* ;9: 163-171
7. Lapin IP, Oxenkrug GF (1969) Intensification of central seretoninergic processes as a possible determent of the thymoleptic effect. *Lancet* 1: 132-136
8. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Valentino RJ (1999) Anatomic basis for differential regulation of the rostralateral peri-locus coeruleus region by limbic afferents. *Biol Psychiatry* 46: 1352-1363
9. Stahl SM Depression and bipolar disorders. In: *Essential Psychopharmacology 2nd edition*. Cambridge University Press, New York 2000, 135-197
10. Scharer B (1970) General principles of neuroendocrine communication. In: Schmitt FO (Hrsg): *The Neurosciences, Sec Study Proram.*. The Rockefeller Univ Press, New York, pp 519-529
11. Prange AJ Jr, Garbutt JC, Loosen PT (1987) The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in affective disorders. In Meltzer HY, (Hrsg) *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press New York, pp 629-636
12. Henn F (2000) Neurobiologie affektiver Störungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg). *Psychiatrie der Gegenwart*. Springer Berlin Heidelberg New York:, pp 409-427
13. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. (1996) Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsych Clin N* 8: 172-180
14. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, et al. (2001) Acute mood and thyroid stimulation hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 50: 22-27
15. Padberg F, di Mechele F, Zwanzger P, Romeo E, Bernardi G, Schule C, et al. (2002) Plasma concentration of neuroactive steroids before and after repetitive trancranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology* 27(5): 874-878
16. Ross ED, Homann RW, Buck R (1994) Differential hemispheric lateralisation of primary and social emotions: implications for developing a comprehensive neurology for emotions repression and the subconscious. *Neuropsych Be* 7: 1-19
17. Sackeim HA, Gur RC (1978) Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia* 163: 473-481
18. Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur C, Hungerbuhler JP, Geschwind N (1982) Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol* 39: 210-218

19. Wada RJ, Rasmussen T (1960) Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralisation of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J Neurosurgery* 17: 266-282
20. Christianson SA, Saisa J, Garvill J, Silfvenius H (1993) Hemispheric inactivation and mood-state changes. *Brain Cogn* 23: 127-144
21. Robinson RG, Szetela B (1981) Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol* 9: 447-453
22. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR (1984) Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 107: 81-93
23. Robinson RG, Morris PLP, Fedoroff JP (1990) Depression and cerebrovascular disease. *J Clin Psychiatry* 51: 26-31
24. George MS, Ketter TA, Post RM (1994) Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 2: 59-72
25. Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone AP (1996) Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46: 499-502
26. Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U, Ruther E, Hajak G (1998) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport* 9: 3439-3443
27. Nedjat S, Folkerts HW, Michael ND, Arolt V (1998) Evaluation of the side effects after rapid rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal cortex in normal volunteers. *Clinical Neurophysiol* 107: 96
28. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch HU, Schlaepfer TE (2000) Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 94: 251-256
29. Ji R, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. (1998) Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci* 95: 15635-15640
30. Doi W, Sato D, Fukuzako H, Takigawa M (2001) c-Fos expression in rat brain after repetitive transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport* 12(6): 1307-1310
31. Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C (2000) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) enhances c-fos in a definite pattern in the parietal cortex. *Brain Res Mol Brain Res* 76(2): 355-362
32. Fujiki M, Steward O (1997) High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effect of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Molecular Brain Research* 44: 301-308
33. Post A, Müller MB, Engelmann M, Keck ME (1999) Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 11: 3247-3254
34. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E (1997) Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104: 191-197
35. Keck M E, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. (2000) Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 12(10): 3713-3720
36. Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, et al. (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43: 101-109

37. Rahmann H, Rahmann M (1988) Elektrophysiologische Aspekte der Informationsverarbeitung. In: Rahmann H, Rahmann M (Hrsg). Das Gedächtnis. Neurobiologische Grundlagen.: JF Bergmann Verlag, München, 1988:127-1452
38. Gustafsson B, Wigstrom H (1988) Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 11(4): 156-162
39. Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H (1991) Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J Neurophysiol* ;65(6): 1435-1441
40. Sil'kis IG, Rapoport SSH, Veber NV, Gushchin AM (1994) Neurobiology of the integrative activity of the brain: some properties of long-term posttetanic heterosynaptic depression in the motor cortex of the cat. *Neurosci Behav Physiol* 24(6): 500-506
41. Wang H, Wang X, Scheich H (1996) LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *NeuroReport* 7: 521-525
42. Weiss SRB, Li X, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM (1997) Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *NeuroReport* 6: 2171-2176
43. Kole M, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U (1999) Changes in 5-HT1A and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 826: 309-312
44. Blier P, de Montigny G, Chaput Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence *J Clin Psychiatry* 51: 4-20
45. Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E (1999) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters β -adrenergic and 5-HT2 receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 816: 78-83
46. Fleischmann A, Sternheim A, Etgen M, Li C, Grisaru N, Belmaker RH (1996) Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transmission* 103: 1361-1366
47. Fleischmann A, Hirschmann S, Dolberg O, Dannon P, Grunhaus L (1999) Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shocks in rats. *Biol Psychiatry* 45: 759-763
48. Holsboer F (1995) Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg). *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, pp 957-968
49. Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 477-507
50. Diorio D, Viau V, Meaney MJ (1993) The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neurosci* 13: 3839-3847
51. Keck ME, Welt T, Post A, Müller M B, Toschi N, Wigger A, et al. (2001) Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant like effects. *Neuropsychopharmacology* 24: 337-349
52. Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266: 730-732
53. Fleischmann A, Prolov K, Abarnel J, Belmaker RH (1995) The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res* 699: 130-132

54. Sachdev PS, McBride R, Loo C, Mitchell PM, Malhi GS, Croker V (2002) Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biol Psychiatry* 51(6): 474-479
55. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall C M, Varon S (1997) Distribution of brain derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: Evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci* 17: 2295-2313
56. Connor B, Dragunow M (1998) The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res* 27: 1-39
57. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME (2000) Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 23(2): 205-215
58. Weissman JD, Epstein CM, Davey KR (1992) Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 85: 215-219
59. Cohen D, Cuffin BN (1991) Developing a more focal magnetic stimulator. Part1. Some basic principles. *J Clin Neurophysiol* 8: 102-111
60. Keck ME, Engelmann M, Müller MB, Henninger MSH, Hermann B, Rupprecht R, et al. (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatric Res* 34: 265-276
61. Hausmann A, Schermer C, Hinterhuber H, Humpel C (2002) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) does not affect tyrosine hydroxylase (TH) and dopamine- β -hydroxylase (DBH) expression in rats in vivo. *Synapse* 46: 45-47
62. Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15: 220-226
63. Hallett M (2000) Transcranial magnetic Stimulation and the human brain. *Nature* 406: 147-150
64. Cracco RQ, Cracco JB, Maccabee PJ, Amassian VE (1999) Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Neuroscience Methods* 86: 209-219
65. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J (2000) Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 10: 232-237
66. Siebner HR, Peller M, Willoch F, Auer C, Bartenstein P, Drzezga A, et al. (1999) Imaging functional activation of the auditory cortex during focal repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in normal subjects. *Neuroscience Letters* 270: 37-40
67. Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, et al. Bartenstein P (1998) Imaging brain activation by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9: 943-948
68. Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, et al. (1999) A combined TMS /fMRI study of intensity-dependent TMS over motorcortex. *Biol Psychiatry* 45(4): 385-394
69. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner H, Selin CE, et al. (1985) Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: Studies with PET and FDG. *Arch Gen Psychiatry* 42: 441-447
70. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46: 243-250

71. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackiowak RSJ, Dolan RJ (1992) The anatomy of melancholia focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22: 607-615
72. Dolan RJ, Bench CJ, Brown G, Friston KJ, Frackiowak RSJ (1992) Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosur Ps* 55: 768-773
73. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Prziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. (1990) Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 28: 57-64
74. Mayberg HS, Jeffrey PJ, Wagner HN, Simpson SG (1991) Regional cerebral blood flow in patients with refractory unipolar depression measured with TC-99m HMPAO- SPECT. *J Nucl Med* 32: 951
75. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN (1994) Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 35: 929-934
76. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, et al. (1992) Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 26(1): 31-43
77. Post RM, Kimbrell TA, Frye M, George MS, McCann U, Little J, et al. (1997) Implication of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrum* 2: 54-60
78. George MS, Wassermann EM, Williams A, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. (1995) Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 6: 1853-1856
79. Stallings LE, Speer AM Spicer KM, Cheng KT, George MS (1997) Combining SPECT and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)-Left prefrontal stimulation decreases relative perfusion locally in a dose-dependent manner. *NeuroImage* 5: 521
80. Hamilton N (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosur Ps* 23: 56-62
81. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. (1999) Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11: 426-435
82. Zheng XM (2000) Regional cerebral blood flow changes in drug-resistant depressed patients following treatment with transcranial magnetic stimulation: a statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 100: 75-80
83. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly Jennifer, Thall M, Parker JA, et al. (2002) Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res Neuroim* 115: 1-14
84. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. (2000) Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48(12): 1133-1141
85. Catafau AM, Rerez V, Gironell A, Martin JC, Kulisevsky J, Estorch M, et al. (2001) SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res* 106: 151-160
86. Conca A, Peschina W, König P, Fritzsche H, Hausmann A (2002) Effect of chronic rTMS on rCBF and rCMR in drug treatment resistant depressives. Brief report *Neuropsychobiology* 45: 27-31

87. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC (1998) Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 79(2): 1102-1107
88. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC (1997) Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* 17: 3178-3184
89. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant depression. *Hum Psychopharmacol* 8: 361-365
90. Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Möller HJ, Kasper S (1995) Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 10: 305-310
91. Koppi S, Conca A, Swoboda P, König P (1996) Die transkranielle Magnetstimulation bei depressiven Patienten: ein neues antidepressive Therapieprinzip? Präsentation eines Pilotversuchs. *Wien Med Wochenschr* 49-54
92. Grisaru N, Yaroslavsky U, Arbanell J, Lamberg T, Belmaker RH (1994) Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 4: 287-288
93. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR (1999) Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF rTMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Ps* 67: 113-115
94. Conca A, Koppi ST, König P, Swoboda E, Krecké N (1996) Transcranial magnetic stimulation: A novel antidepressant strategy? *Neuropsychobiology* 34: 204-207
95. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, et al. (1998) The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsych Clin N* 10: 20-25
96. Triggs WJ, McCoy KJM, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. (1999) Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 45: 1440-1446
97. Epstein CM, Figiel G, McDonald W, Amazon-Leece J, Figiel L (1998) Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psych Annals* 28: 36-39
98. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 347: 233-237
99. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al (1997) Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover-trial. *A J Psychiatry* 154: 1752-1756
100. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S (1999) Double blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156: 946-948
101. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. (1999) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractor major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatric Res* 88: 163-171

102. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. (1999) Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(4): 426-35
103. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. (2000) A controlled trial of daily left prefrontal Cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48: 962-970
104. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. (2000) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47: 332-337
105. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Stevens A, Bartels M, Buchkremer G (2000) Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 99(3): 161-172
106. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, et al. (2001) Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* 64: 271-275
107. Klein E, Kreinin A, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. (1999) Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 56: 315-320
108. Zwanzger P, Baghai T C, Padberg F, Ella R, Minov C, Mickhaiel P, et al. (2002) The combined dexamethasone-CRH test before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28(3):376-85
109. Conca A, Swoboda E, König P, Koppi S, Beraus W, Künz A, et al. (2000) Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 15: 429-438
110. Conca A, Di Pauli J, Beraus W, Hausmann A, Peschina W, Schneider H, et al. (2002) Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment. Preliminary results. *Human Psychopharmacology* 17:331-335
111. Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan L S, Burt T, Sackeim HA (2001) Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 49:81S
112. Avery DH, Neumaier J, Roy-Burne P, Dunner D, Claypoole K, Tucker G (2000) TMS in the treatment of medication-free major depression(abstract). 3rd Annual Meeting ISTS, Chicago p 17
113. Loo C, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS (2000) Transcranial magnetic stimulation (rTMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* 47: 325-331
114. Padberg F, Zwanzger P, Keck M, Kathmann N, Mikhaiel P, Ella R, et al. (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 27(4): 638
115. Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OT, Shemer L, Grunhaus L (2000) Transcranial magnetic stimulation is effective in the treatment of relapse of depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 4: 223-226
116. Kozel FA, Nahas Z, DeBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. (2000) How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(3): 367-384

117. Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR (2000) Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48: 971-975
118. Mosimann U, Marré SC, Werlen S, Schmitt W, Hess CW, Fisch HU, et al. (2002) Antidepressant effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the elderly: correlation between effect size and coil-distance. *Arch Gen Psychiatry* 59: 560-561
119. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG (2001) A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 13(2): 225-2231
120. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder. an open study. *Biol Psychiatry* 47: 314-324
121. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C (2001) Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of „standard“ coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 50: 58-61
122. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C (1999) Neuronavigation in psychiatry-focussed transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Nervenheilkunde* 18: 353-357
123. Pridmore S (2000) Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 12(3): 118-123
124. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M (2000) Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 3: 129-134
125. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA (2002) Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 73-103
126. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 51(8): 659-667
127. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L (2002) Three and six month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals-preliminary report. *Biol Psychiatry* 51(8): 687-690
128. Thase ME, Rush AJ (1994) Treatment resistant depression. In: Bloom F E, Kupfer D J (Hrsg). *Psychopharmacology, the fourth generation of progress.*: Raven Press Ltd. New York, pp 1081-1097
129. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA (2001) Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 58(3): 303-305
130. Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH (2001) A metaanalysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull* 35(4): 149-169
131. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S (2001): Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 31(7): 1141-1146
132. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. (2002) Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003493
133. Andrews G (2001) Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *Br J Psychiatry* 178: 192-194

134. Hirschfeld RM (1999) Efficacy of SSRI's and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCA's. *J Clin Psychiatry* 60(5): 326-335
135. Thase ME (1999) How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *J Clin Psychiatry* 60(4): 23-31
136. Quiner S, Letmair M, Barnas C, Heiden A, Kasper S (2002) Transcranial magnetic stimulation (TMS)-from procedure to therapy. *Wien Klin Wochenschr* 114(5-6): 181-186