

Neurobiologische Befunde und klinische Ergebnisse

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des präfrontalen Kortex bei Depressionen

Frank Padberg¹, Peter Zwanzger¹, Rainer Rupprecht^{1,2}, Hans-Jürgen Möller¹ und Martin E. Keck²

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

²Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

psychoneuro 2003; 29 (1): 44–50

Präklinische Studien haben gezeigt, dass die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) dorsolateraler präfrontaler Kortexareale die Funktion fronto-limbischer Regelkreise modulieren kann und somit bei Depressionen bestehende Funktionsveränderungen in diesem System günstig beeinflussen könnte. Darüber hinaus wurden Effekte auf verschiedene Neurotransmittersysteme, u.a. dopaminerge Effekte, und auf die bei depressiven Patienten oft bestehende Dysregulation der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse gefunden. Mehrere plazebokontrollierte klinische Studien mit allerdings kleinen Fallzahlen haben in der Mehrzahl signifikante Unterschiede zwischen den Verum- und Plazebo-Gruppen ergeben. Bislang fehlen allerdings noch umfangreichere Studien, wie sie für den Wirksamkeitsnachweis bei antidepressiven Medikamenten üblich sind. Zukünftige Studien sollten insbesondere spezifische Indikationen (z.B. Primärtherapie, Augmentation, Erhaltungstherapie) näher untersuchen.

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde erstmals 1985 von Barker und Kollegen zur nicht-invasiven Stimulation des motorischen Kortex beim Menschen angewandt und basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, das 1831 von Michael Faraday entdeckt wurde. Während eines TMS-Einzelimpulses entlädt sich innerhalb einer Millisekunde ein Strom von bis zu 8000 Ampere. Über einer elektromagnetischen Spule entsteht dabei für die Dauer von 200 bis 600 Mikrosekunden ein Magnetfeld der Stärke von bis zu zwei Tesla, das etwa die Größenordnung des konstanten Magnetfeldes eines Kernspintomographen hat. Das rasch zunehmende und abklingende Magnetfeld führt zur Depolarisation kortikaler Neuro-

nen oder Neuriten ohne durch Haut, Muskulatur, Knochen oder Meningen abgeschwächt zu werden. Die Stärke des Magnetfeldes verringert sich exponentiell mit zunehmendem Abstand von der Spule. Die direkte Stimulation neuronaler Strukturen ist daher im Wesentlichen auf kortikale Areale des Gehirns begrenzt. Eine Wirkung in tieferen Hirnregionen kann transsynaptisch über kortiko-subkortikale Verbindungen erreicht werden. Eine TMS mit Serien aufeinander folgender Stimuli wird als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet und bietet weitere Möglichkeiten zur funktionellen Beeinflussung neuronaler Systeme, die über die Anwendung von Einzelimpulsen hinausgehen. Im Rahmen zahlreicher Pilotstudien wurden frühzeitig mögliche thera-

peutische Effekte der rTMS bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen untersucht. Den Untersuchungen lag hierbei die Vorstellung einer gezielten Stimulation kortiko-subkortikaler Regelkreise zugrunde, deren Dysfunktion bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielt. In der Psychiatrie wurde die rTMS erstmals bei depressiven Patienten eingesetzt (5). In der Folgezeit stand die Anwendung der rTMS präfrontaler Regionen bei depressiven Erkrankungen auch weiterhin im Zentrum der Untersuchungen zahlreicher Forschergruppen, sodass hierzu mittlerweile ein umfangreicher Datenschatz aus zahlreichen präklinischen und klinischen Studien vorliegt.

■ Tierexperimentelle Befunde Modulation der serotonergen Neurotransmission und dopaminerge Effekte

Eine elektrische Stimulation mit Mikroelektroden im anteromedialen präfrontalen Kortex führt bei Ratten zur Freisetzung von Serotonin im Hippokampus und der Amygdala (7). Unter rTMS konnte eine Serotoninfreisetzung nicht beobachtet werden, jedoch sprechen zahlreiche Befunde für eine rTMS-vermittelte Mo-

dulation des serotonergen Systems auf verschiedenen Ebenen (16): Die Zunahme der 5HT_{1A}-Bindungsstellen in verschiedenen frontalen Hirnregionen, die Down-Regulation des 5HT_{2A}-Rezeptors im frontalen Kortex und im Striatum sowie der rTMS-assoziierte Abfall der 5HT_{1A}- und 5HT_{1B}-Autorezeptorsensitivität. In tierexperimentellen Untersuchungen konnten zudem Effekte einer hochfrequenten rTMS auf die dopaminerge Neurotransmission gezeigt werden. So fanden Keck et al. im Hippokampus, Striatum und im Nucleus accumbens septi von Ratten unter Anwendung von in-vivo-Mikrodialyseverfahren eine selektive Stimulation der Dopamin-Freisetzung unter rTMS (9). Dieser Effekt wird am wahrscheinlichsten über eine Aktivierung frontaler Projektionen zu dopaminergen Neuronenpopulationen der Area ventralis tegmentalis und der Substantia nigra vermittelt, die wiederum als mesolimbisches und mesostriatales System u.a. zum Hippokampus, Striatum und Nucleus accumbens projizieren.

Effekte der rTMS auf Stressbewältigungsverhalten und HPA-Achse

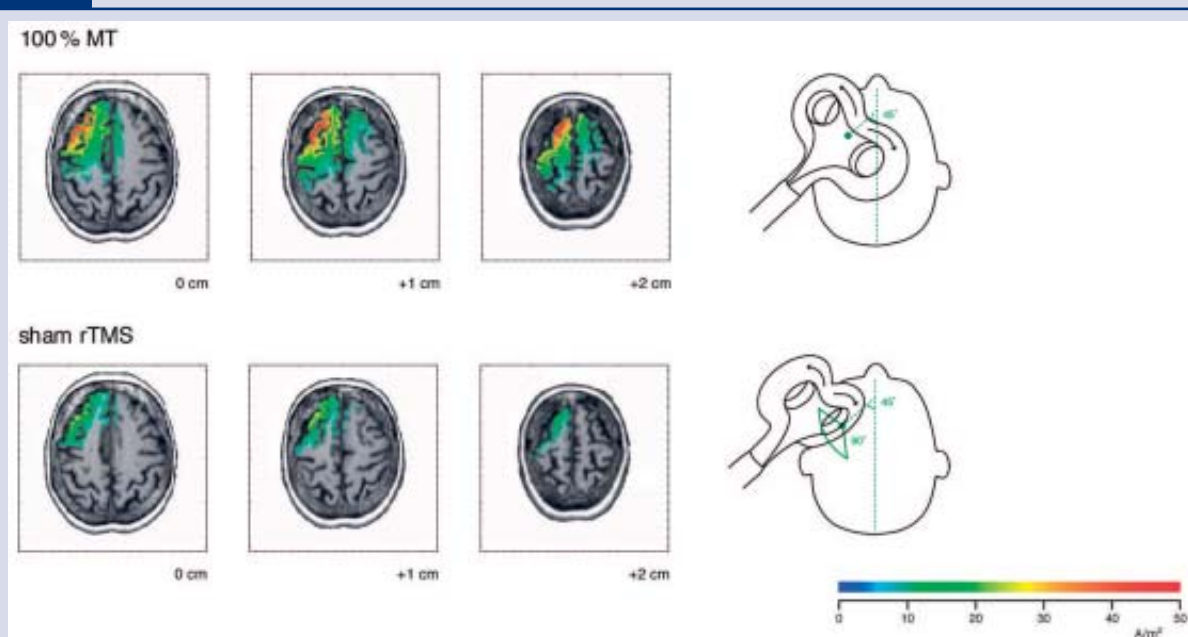
Im Porsoltschen Schwimmtest, einen tierexperimentellen Modell, korreliert die Entwicklung aktiver Stressbewältigungsstrategien positiv mit der klinischen Wirksamkeit eines Antidepressivums, sodass dieses und ähnliche Verhaltensmodelle auch in der präklinischen Prüfung neuer antidepressiver Substanzen eine Rolle spielen. Ratten, die mit rTMS behandelt wurden, zeigten im Gegensatz zu scheinbehandelten Kontrolltieren ein ausgeprägteres aktives Stressbewältigungsverhalten im Schwimmtest (8, 16). Vor dem Hintergrund, dass verschiedene antidepressiv wirksame Substanzen zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achsen-Aktivität führen, wurden Effekte auf das HPA-System zunehmend als wesentliche Eigenschaft bei Antidepressiva angesehen. Keck et al. (8, 16) konnten dementsprechend zeigen, dass eine rTMS über frontalen Hirnregionen

zu einer Abschwächung der stressinduzierten HPA-Aktivität führt.

Funktionelle Bildgebung und rTMS

Funktionell bildgebende Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) wurden in einer Reihe von Studien eingesetzt, um die Effekte der rTMS auf die Hirnfunktion darzustellen. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine rTMS über dem präfrontalen Kortex sowohl am Stimulationsort als auch in verschiedenen entfernten Regionen die regionale Gehirnaktivität beeinflussen kann (15). Diese Befunde erhärten die Hypothese, dass eine präfrontale rTMS die Aktivität in fronto-limbischen Regelkreisen modulieren kann, die bei Depressionen pathologisch verändert ist. Strafella und Kollegen zeigten, dass eine rTMS über dem präfrontalen Kortex zu einer Verminderung der [¹¹C] Racloprid-Bindung

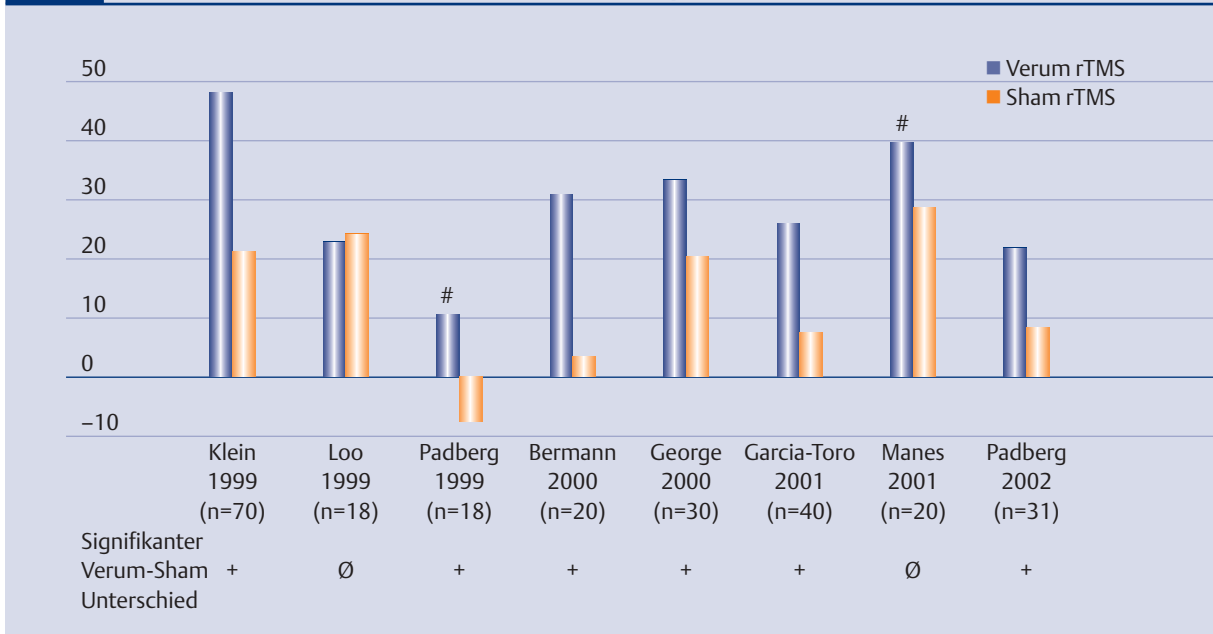
Abb. 1 Induzierter Stromfluss nach Stimulation des linken dorsolateralen Kortex



Reproduziert aus „Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Relation between efficacy and stimulation intensity“ von Padberg et al. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638–645, mit freundlicher Erlaubnis des American College of Neuropsychopharmacology.

Induzierter Stromfluss nach Stimulation des linken dorsolateralen Kortex unter verum (obere Reihe) und sham rTMS (untere Reihe) in einem MRT-gestützten mathematischen Modell. Die sham Bedingung kann nach diesem Modell auch als schwach aktive Bedingung angesehen werden. Dargestellt sind jeweils die Schnittebenen auf Höhe des Berührungspunktes zwischen Spule und Kopf (0 cm) sowie 1 cm darüber und darunter.

Abb. 2 Kontrollierte klinische Studien zur rTMS bei Depressionen



Dargestellt ist die Veränderung der Depressionswerte auf der Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) für Verum- und Plazebo- (sog. Sham-) rTMS-Bedingungen nach rTMS-Behandlung (Behandlungsdauer zwei Wochen, bei mit # markierten Studien eine Woche). Bei Studien mit zwei Verum-Gruppen (4, 13, 14) ist die mittlere Reduktion der HRSD-Werte dargestellt.

führte, die aus einer Zunahme der Freisetzung von endogenem Dopamin im dorsalen Nucleus caudatus bei gesunden Probanden resultiert (17). Das schlechtere Ansprechen depressiver Patienten mit psychotischen Symptomen auf eine rTMS-Behandlung könnte hierdurch ebenso erklärt werden wie das kasuistisch beobachtete Auftreten psychotischer Symptome während einer Behandlung.

Klinische Studien bei Major Depression Offene Studien

Anfang der 90er-Jahre begann eine Reihe von Arbeitsgruppen in Europa, Israel und den USA, als erste die Arbeitsgruppe von Möller et al. an der Bonner Universitätsklinik, die möglichen antidepressiven Effekte der rTMS zu untersuchen (5). In der überwiegende Mehrzahl dieser

frühen Studien wurden Einzelpuls-Stimulatoren, Frequenzen von weniger als 1 Hertz, ringförmige Spulen verwendet (2). In späteren offenen Studien wurden hingegen eine fokale, höherfrequente (1–20 Hz) Stimulation (Abb. 1) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) untersucht. In diesen Studien wurde eine klinisch relevante Besserung depressiver Symptome mit einer Re-

Tab. 1 Klinische Studien zum Vergleich von rTMS und Elektrokrampftherapie bei Major Depression

Studie	Behandlungsgruppen	Design	n	Alter (Jahre)	Diagnose
Grunhaus et al. (2000) (2)	10 Hz rTMS (linker DLPFC, 90% MT Int.) EKT (12 RUL, 8 RUL und BL)	Parallel, randomisiert	20	58,4	MD (21 psychotisch)
			20	63,6	
Pridmore et al. (2000) (2)	20 Hz rTMS (linker DLPFC, 100% MT Int.) EKT (RUL)	Parallel, randomisiert	16	44,0	26 MD, 6 BP
Janicak et al. (2002) (6)	10 Hz rTMS (linker DLPFC, 110% MT Int.) EKT (BL)	Parallel, randomisiert	14	42,9	10 MD, 4 BP (3 psychotisch)
			11	42,7	7 MD, 4 BP (6 psychotisch)
Grunhaus et al. in press (2)	10 Hz rTMS (linker DLPFC, 90% MT Int.) EKT (13 RUL, 7 RUL und BL)	Parallel, randomisiert	20	57,6	MD (nicht- psychotisch)
			20	61,4	

DLPFC – Dorsolateraler präfrontaler Kortex;
 MT Int. – Stimulationsintensität bezogen auf die individuelle motorische Schwelle (motor threshold - MT);
 RUL – rechts unilateral; BL – bilateral; MD – Major Depression; BP – Bipolare Störung

duktion des HRSD Scores zwischen 30 und 50% sowie Ansprech-Raten zwischen 30 und 50% nach zwei Wochen rTMS beobachtet (2).

Einige der offenen Studien hatten primär die Untersuchung möglicher Wirkmechanismen zum Ziel. Vor dem Hintergrund, dass sowohl die HPA- als auch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse bei Depressionen in ihrer Funktion verändert sein können, wurden die Effekte auf diese Hormonsysteme untersucht. So wurde bei depressiven Patienten eine Normalisierung des Dexamethason-Suppressionstests (DST) nach rTMS-Behandlung beobachtet, wobei allerdings keine Effekte einer rTMS-Behandlung auf die CRH-induzierte Kortisol-Hypersekretion im kombinierten Dexamethason-Suppressions/CRH-Test nachgewiesen wurden (18). Ähnlich wie bei gesunden Probanden, konnte auch bei depressiven Patienten ein Anstieg des TSH unter rTMS gefunden werden, sodass Effekte auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ebenfalls als möglicher Wirkmechanismus diskutiert werden.

Ein anderer Forschungsschwerpunkt lag in der Kombination von bildgebenden Verfahren und rTMS, mit den Zielen, mögliche Prädiktoren für eine klinische Response zu identifizieren sowie rTMS-induzierte Veränderungen der regionalen Hirnaktivität bei Depressionen

unter rTMS darzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die einen reduzierten Metabolismus im 18-Fluor-Deoxyglucose-PET aufwiesen, eher von einer 10–20 Hz rTMS profitierten, während Patienten mit einem Hypermetabolismus eher auf eine niederfrequente (1 Hz) rTMS-Behandlung ansprachen (2). Darüber hinaus wurden Vorbefunde zur Modulation frontolimbischer Regelkreise unter rTMS aus präklinischen Untersuchungen auch bei depressiven Patienten bestätigt (15).

Kontrollierte klinische Therapiestudien

Zahlreiche plazebo-kontrollierte klinische Studien, in denen die antidepressive Wirksamkeit der rTMS untersucht wurde, liegen mittlerweile vor und haben – bei allerdings eher kleinen Fallzahlen – in der Mehrzahl signifikante Unterschiede zwischen den Verum- und Plazebo-Gruppen ergeben (Abb. 2).

Die Effektgrößen schwankten dabei zwischen marginalen und ausgeprägten antidepressiven Effekten (1, 3, 4, 10, 13, 14). Nur wenige Untersuchungen konnten keine Plazebo-Überlegenheit des Verfahrens zeigen (11, 12).

In den meisten Studien erhielten die Patienten eine stabile Begleitmedikation mit Antidepressiva (3, 10–14). Lediglich zwei Arbeitsgruppen untersuchten eine rTMS-Monotherapie bei nicht medikamentös

behandelten Patienten (1, 4). Zudem variierten die Studien hinsichtlich des ausgewählten Patientenkollektivs: Vor dem Hintergrund, dass eine rTMS-Behandlung auch als möglicher Ersatz für eine Elektrokrampftherapie (EKT) diskutiert wurde, untersuchte die Mehrzahl der Autoren die Wirksamkeit der rTMS bei pharmakotherapie-resistenten oder therapieresistenten Patienten (1, 3, 4, 12–14). Auch die große Variation der angewandten Stimulationsparameter könnte vor dem Hintergrund zunehmender Dosis-Wirkungsbeziehungen für die unterschiedlichen Effektgrößen verantwortlich sein. Der „Dosierungsmodus“ der rTMS ist komplex und setzt sich aus einer großen Anzahl unterschiedlicher Stimulationsparametern zusammen (z.B. Frequenz, Intensität, Stimulationsort, Gesamtzahl der Stimuli, Behandlungsdauer etc.). Letztlich wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Stimulationsparameter angewandt (Abb. 3). In einer kürzlich publizierten Studie konnten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der applizierten Stimulationsintensität und der antidepressiven Wirksamkeit gefunden werden (14). Dieser Befund ist gut mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten fMRT-Studie vereinbar, in der ebenfalls intensitätsabhängige Effekte einer präfrontalen rTMS beobachtet wurden. Für eine Intensitäts-Wirkungsbeziehung spricht darüber hinaus, dass bei älteren Patienten eine überproportionale frontale Atrophie und die daraus resultierende geringere magnetische Feldstärke auf Kortexebene mit einer geringeren antidepressiven Wirksamkeit assoziiert ist.

Aufgrund zum Teil erheblicher methodischer Unterschiede gestaltet sich eine Metaanalyse der kontrollierten Studien als schwierig, zumal die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen eigentlich als eigene Behandlungsformenrunden betrachtet werden müssen. Mehrere kürzlich vorgelegte Meta-Analysen kamen jedoch übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass eine hochfrequente rTMS des linken DLPFC antidepressive Effekte besitzt, wobei die Effektgrößen moderat sind (2).

Therapie Resistenz	Begleitmedikation	HRSD-Reduktion
5/15	Clonazepam (1–2 mg/d)	40,3%
10/10	Verschiedene	60,6%
Alle	Verschiedene	55,6%
		66,4%
Alle	Minimale Bedarfsmedikation	55%
		64%
Alle	Lorazepam (bis 3 mg/Tag)	45,5%
		48,2%

Vergleich von rTMS und Elektrokrampftherapie (EKT)

Vor dem Hintergrund, dass es sich sowohl bei der rTMS als auch bei der EKT im weitesten Sinne um Hirnstimulationsverfahren handelt, wurde zunächst spekuliert, dass die rTMS die EKT in Zukunft möglicherweise ablösen könnte. Diese hohe Erwartung wurde bislang nicht erfüllt, wobei die Behandlungsmodalitäten der rTMS im Vergleich zur EKT, die ein über Jahrzehnte etabliertes Behandlungsverfahren darstellt, methodisch weniger gut entwickelt sind. Die neurobiologischen Untersuchungen zu rTMS und EKT zeigen sowohl Überlappungen als auch Unterschiede. Mehrere Forschergruppen (Tab. 1) haben beide Verfahren direkt verglichen (2, 6). Eine dieser Studien ergab, dass eine

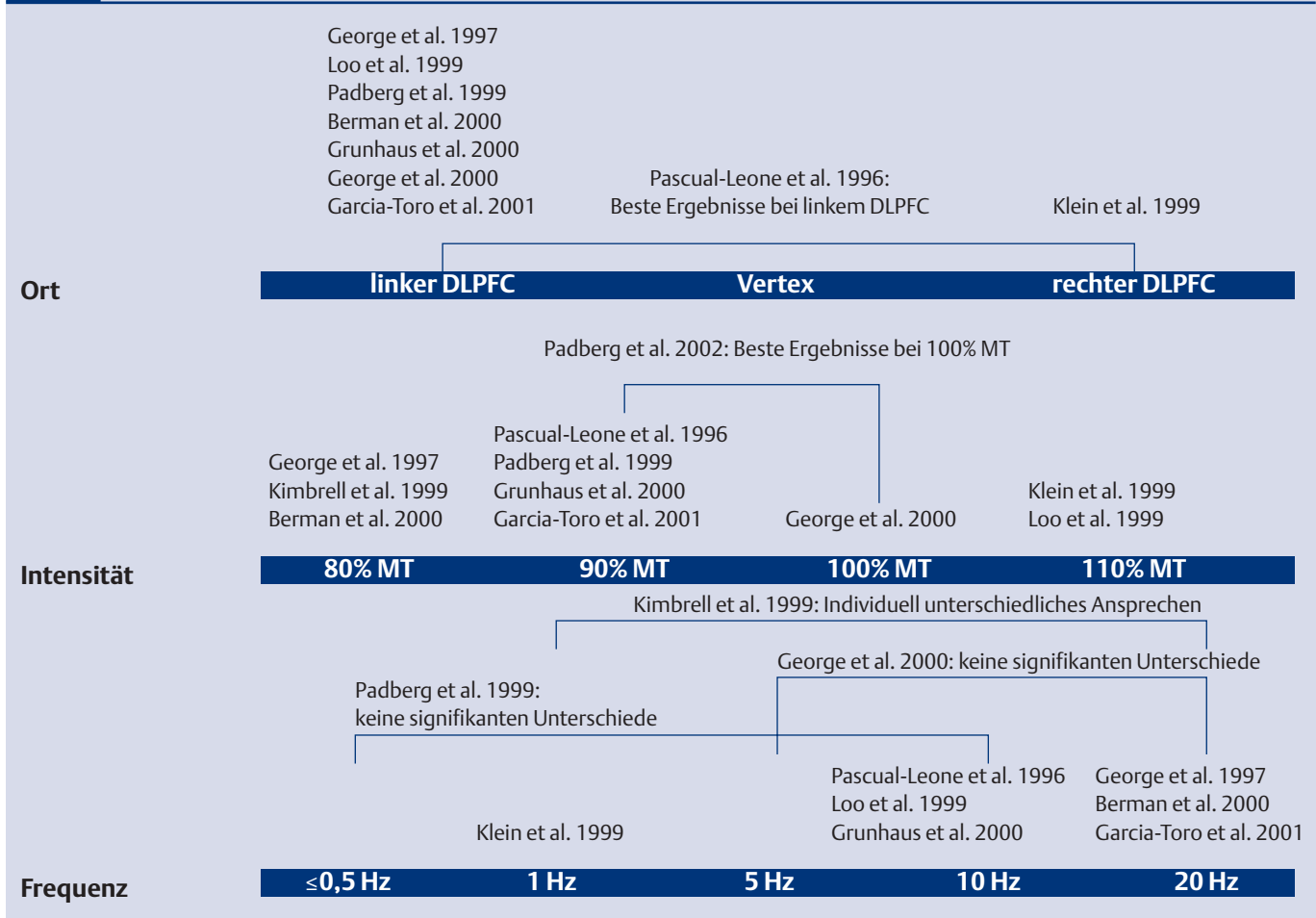
rTMS über vier Wochen zwar insgesamt weniger wirksam als eine EKT war, jedoch bei nicht-psychotischen depressiven Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte. Diese Arbeitsgruppe konnte ihre Ergebnisse in einer späteren Vergleichsuntersuchung mit verblindeten Ratern replizieren. In einer weiteren randomisierten Studie (6) erhielten 25 depressive Patienten entweder eine rTMS (10 bis 20 Behandlungen, 10 Hz Frequenz, hohe Stimulationsintensität bei 110% bezogen auf die individuelle motorische Schwelle) oder eine bitemporale EKT (4 bis 12 Behandlungen). In dieser Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Zielvariablen beider Gruppen. Einschränkend muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich

bei diesen randomisierten Untersuchungen nicht um kontrollierte Studien im engeren Sinne handelt.

Mögliche klinisch-praktische Anwendung bei Depressionen

Bislang wurden in Studien insbesondere pharmakotherapieresistente Patienten mit rTMS behandelt, da gerade für diese Patientengruppe der Bedarf an effektiven Therapieverfahren hoch ist. Auf einer Konsensus-Konferenz deutscher TMS-Experten im Mai 2001 wurde die Datenlage zu dieser Indikation jedoch noch nicht als ausreichend für eine Einführung in die allgemeine Behandlungspraxis angesehen. Weitere denkbare Anwendungsgebiete, die ebenfalls noch in klinischen Studien untersucht werden sollten, sind

Abb. 3 Stimulationsparameter in kontrollierten Studien



Übersicht über die verwendeten Stimulationsparameter (Stimulationsort, Intensität, Frequenz). Die Studien differierten bezüglich der hier ausgewählten Stimulationsparameter, wobei weitere – hier nicht dargestellte – Parameter ebenfalls variabel waren (Zahl der Stimuli, Gesamtdauer der Behandlung etc.). Wenige Studien verglichen verschiedene Parameter (mit Klammern gekennzeichnet)

u.a. eine primäre Behandlung mit rTMS, um das Ansprechen auf Antidepressiva zu beschleunigen oder zu verstärken sowie eine Erhaltungstherapie mit rTMS analog dem Konzept der Erhaltung-EKT. Verglichen mit anderen neuen nicht-pharmakologischen Methoden wie der Schlafphasen-Vorverlagerung, der Vagus-Nerv-Stimulation und der Tiefenstimulation ist die aktuelle Daten- und Evidenzlage zur Anwendung der rTMS bei Depressionen umfangreicher. Um die antidepressive Wirksamkeit der rTMS adäquat nachzuweisen und die Methode weiter zu etablieren, sind größere kontrollierte Studien vergleichbar mit Phase III-Studien in der Entwicklung antidepressiver Pharmaka wünschenswert. Da präklinische Studien auf eine Stimulation des mesolimbischen dopaminergen Systems präfrontale rTMS hinweisen, könnte die Identifizierung und Behandlung von spezifischen Patientensubgruppen mit dopaminergem Defizit zu Behandlungsergebnissen führen, die über die bislang beschriebenen Effekte hinausgehen. Weiterführende Studien anderen psychiatrischen Erkrankungen, z.B. zur Negativsymptomatik bei Schizophrenie erscheinen unter diesem Aspekt lohnend.

Preclinical findings show that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex can modulate the function of fronto-limbic circuits, which is reversibly altered in major depression.

Danksagung

Das Forschungsprojekt „Evaluierung der transkranialen Magnetstimulation bei der Behandlung pharmakotherapieresistenter depressiver Patienten“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München sowie die Projekte „Neurobiologische Effekte der transkranialen Magnetstimulation“ und „Die Rolle von Steroiden bei der Wirkung antidepressiver Therapieformen“ am Max-Planck-Institut für Psychiatrie wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderschwerpunktes „Kompetenznetze in der Medizin“ gefördert (Depression und Suizidalität; Subprojekte 4.3, 4.5. und 6.5).

tion. rTMS has also been found to exert effects on different neurotransmitter systems, e.g. dopaminergic effects, and to act on the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis, which is often dysregulated in major depression. In the majority of controlled clinical studies, significant differences have been demonstrated between verum rTMS and placebo conditions further supporting the notion of its antidepressant efficacy. Larger trials, however, which would be mandatory to substantiate the antidepressant efficacy of rTMS, have not been conducted to date. Therefore, efforts should be intensified to further investigate the efficacy of rTMS as antidepressant intervention and to test specific applications (e.g. primary treatment, augmentation, maintenance therapy) in the treatment of depressive episodes.

Key Words

Major Depression – Antidepressants – TMS – Mechanisms of Action – Clinical Trials

Literatur:

1. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 332–337
2. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73–103.
3. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64: 271–275
4. George MS, Nahas Z, Molloy M et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962–970
5. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A et al. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Human Psychopharmacology* 1993; 8: 361–365
6. Janicak PG, Dowd SM, Martis B et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: Preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 659–667
7. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 391–398

8. Keck ME, Welt T, Post A et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 337–349
9. Keck ME, Welt T, Erhardt A et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43: 101–109
10. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 315–320
11. Loo C, Mitchell P, Sachdev P et al. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 946–948
12. Manes F, Jorge R, Morcuende M et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 225–231
13. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88: 163–171
14. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638–645
15. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1405–1411
16. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001; 35: 193–215
17. Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157
18. Zwanzger P, Baghai TC, Padberg F et al. The combined dexamethasone-corticotropin-releasing-hormone test (DEX/CRH test) before and after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003; in press

Korrespondierender Autor:

Dr. Frank Padberg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstrasse 7
80336 München
e-mail:
padberg@nk-i.med.uni-muenchen.de