

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei Angsterkrankungen – eine mögliche Therapieoption?

Eine systematische Übersicht

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Anxiety Disorders – A Possible Therapeutic Option?

A Systematic Review

Autoren

N. Vennewald¹, J. Diemer², P. Zwanzger¹

Institute

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Münster

² Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Regensburg

Schlüsselwörter

- repetitive transkranielle Magnetstimulation
- rTMS
- Angsterkrankungen
- Panikstörung
- PTBS

Key words

- repetitive transcranial magnetic stimulation
- rTMS
- anxiety disorders
- panic disorder
- PTSD

Zusammenfassung

Angsterkrankungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen. Obgleich für die Therapie sowohl wirksame psychotherapeutische als auch psychopharmakologische Behandlungsansätze existieren, spricht ein Teil der Patienten nicht oder nur unzureichend auf die Therapie an. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) moduliert kortikale Aktivität lokal, ist nicht invasiv und wird als potenziell neues Therapieverfahren bei psychischen Störungen diskutiert. Diese Arbeit gibt einen systematischen Überblick über Fallberichte, offene sowie randomisiert-kontrollierte Studien zur therapeutischen Anwendung der rTMS bei Angsterkrankungen. Zusammengefasst könnte die rTMS eine mögliche therapeutische Alternative zu konventionellen Verfahren darstellen. Gleichwohl sind umfassendere randomisiert-kontrollierte Studien notwendig, um validere Aussagen über die Wirksamkeit der rTMS bei Angsterkrankungen treffen zu können.

Abstract

Anxiety disorders rank among the most frequent psychiatric disorders. Effective psychotherapeutic and psychopharmacological interventions exist, although a considerable number of patients does not respond to standard interventions. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is capable of modulating cortical activity locally and non-invasively. Therefore, rTMS is discussed as a possible alternative treatment approach in psychiatric disorders. The present paper aims to provide a systematic review of randomised controlled studies, open studies, and case reports examining the potential therapeutic effects of rTMS in anxiety disorders. Overall, these studies suggest beneficial effects of rTMS on anxiety symptoms. Nevertheless, larger randomised controlled studies are warranted to allow a more comprehensive evaluation of the therapeutic efficacy of rTMS in anxiety disorders.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335979>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2013; 81: 550–560 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Dipl.-Psych. Nadja Vennewald
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1 Gebäude A9
 48149 Münster
nadja.vennewald@ukmuenster.de

Einleitung

Angsterkrankungen – aktuelle Therapieoptionen und Grenzen

Mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 25% [1, 2] zählen Angsterkrankungen zu den häufigsten psychischen Störungen. Zu den wichtigsten Angsterkrankungen im klinischen Alltag gehören die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, die generalisierte Angststörung, die soziale Angststörung sowie die posttraumatische Belastungsstörung [3]. Aufgrund der mit der Symptomatik verbundenen z. T. erheblichen Alltagsbeschränkungen ist die Lebensqualität der Betroffenen in der Regel deutlich gemindert [4, 5]. Hohe Chronizität, umfassende Inanspruchnahme medizinischer Diagnostik sowie krankheitsbedingte Ausfallzeiten und Frühberent-

tungen haben eine insgesamt hohe sozioökonomische Belastung zur Folge [1, 6–8].

Entsprechend den aktuellen Therapieleitlinien werden abhängig von Schweregrad, Erkrankungsdauer und Komorbidität psychotherapeutische und/oder pharmakologische Maßnahmen empfohlen [9, 10]. Unter den psychotherapeutischen Verfahren ist die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) am besten untersucht und gilt als wirksamstes Verfahren [11, 12]. Einschränkungen bestehen insbesondere hinsichtlich der Verfügbarkeit ambulanter Psychotherapieplätze [13]. Pharmakologisch haben sich die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), selektiv noradrenerg und serotonerg wirkende Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) sowie das Antikonvulsivum Pregabalin als wirksam erwiesen [10]. Al-

lerdings sprechen nach wie vor bis zu 30% der Patienten nicht oder nur unzureichend auf die Psychotherapie/Pharmakotherapie an [14, 15], sodass trotz dieser vielfältigen Behandlungsoptionen nach wie vor Bedarf an der Entwicklung neuer Therapieansätze besteht.

Neurobiologische Grundlagen von Angst und Angsterkrankungen und die mögliche Rolle der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS)

Angst, Furcht und assoziierte Verhaltensweisen werden durch ein komplexes neuronales Netzwerk moduliert. Von besonderer Bedeutung sind hierbei unter anderem die Amygdala sowie der präfrontale Kortex (PFC) [16–18]. Präklinische Befunde legen nahe, dass eine Überaktivierung der Amygdala eine wichtige Rolle für die Entstehung von Angst und Furcht spielt [19, 20]. Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung bei Angstpatienten zeigen, dass die Präsentation furchtrelevanter Reize bei unterschiedlichen Angsterkrankungen mit einer im Vergleich zu Gesunden verstärkten Aktivierung der Amygdala verbunden ist [21]. Zudem wird bei Angsterkrankungen eine fehlende inhibitorische „Top-down“-Kontrolle durch den PFC auf die Amygdala diskutiert [22–25]. So wurde eine veränderte kortikolimbische Interaktion bereits bei Patienten mit Panikstörung postuliert [26, 27]. DeRubeis et al. [28] erörterten überdies eine Normalisierung gestörter kortikolimbischer Kontrollmechanismen durch psychotherapeutische Intervention bei Patienten mit Depression [28].

Ein weiteres neurobiologisches Modell geht von einer interhemisphärischen Dysbalance aus. Vertreter dieser sogenannten „Valenz-Hypothese“ gehen von einer Lateralisation der beiden Gehirnhemisphären hinsichtlich der Modulation von Emotionen aus. Demnach werden annäherungsbezogene Emotionen wie beispielsweise Freude in der linken Gehirnhemisphäre moduliert, rückzugsassoziierte Emotionen wie Angst sind hingegen mit der rechten Gehirnhemisphäre verknüpft [29–32]. Balconi et al. [32] konnten mittels einer EEG-Studie bei gesunden Probanden zeigen, dass eine erhöhte, spezifische rechtsfrontale Aktivierung beim Betrachten emotional negativer Gesichter auftrat, sich eine gesteigerte linksfrontale Aktivierung hingegen beim Betrachten positiver Gesichter zeigte. Einige Befunde weisen zudem auf eine rechtsbetonte frontale Asymmetrie der Hemisphärenaktivität bei Angststörungen hin [33, 34].

Mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) kann kortikale Aktivität fokal und nicht invasiv moduliert werden [35]. Basierend auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion wird ein kortikaler Stromfluss erzeugt, der eine Depolarisation von Nervenzellen bewirkt [36]. Bereits tierexperimentelle Untersuchungen diskutieren einen Einfluss von TMS auf angstassoziierte Verhaltensweisen. Je nach Studienansatz wurden dabei anxiolyseähnliche [37, 38] sowie anxiogene Effekte [38–40] identifiziert. Zudem konnten präklinische Studien zeigen, dass TMS auf Neurotransmitterebene zu Veränderungen von Dopamin- und Serotoninkonzentrationen führt [41, 42]. Eine länger dauernde Anwendung der TMS beeinflusst kortikale β -adrenerge Rezeptoren, führt zu Veränderungen der 5-HT_{1A}- sowie 5-HT₂-Serotonin-Rezeptoren sowie zu einer Zunahme von NMDA-Rezeptoren im Hypothalamus und der Amygdala [41].

Je nach Stimulationsfrequenz hat die TMS in ihrer repetitiven Form (rTMS) inhibierende (niedrige Stimulus-Frequenz 0,3–1 Hz) oder fazilitierende Effekte (hohe Stimulus-Frequenz > 10 Hz) auf neuronale Strukturen beim Menschen [35]. Hinsichtlich der TMS-Wirkung auf die neuronale Erregbarkeit wird zwischen akuten Stimulationseffekten und länger anhaltenden Effekten, z. B.

Langzeitpotenzierung (Long-Term-Potentiation; LTP) oder Langzeitdepression (Long-Term-Depression; LTD), unterschieden [35]. Eine Weiterentwicklung des Verfahrens stellt die sogenannte Theta-Burst-Stimulation (TBS, [43, 44]) dar, welche sich methodisch an präklinischen Untersuchungen zur LTP- bzw. LTD-Induktion orientiert [35]. Zentrales Element der TBS ist eine Salve von drei Stimulationsimpulsen (sog. „bursts“), die mit einer Frequenz von 50 Hz im Abstand von 200 ms appliziert werden. Im Vergleich zu konventionellen rTMS-Protokollen werden bei der TBS länger anhaltende Effekte bei gleichzeitig deutlich kürzerer Behandlungszeit und besserer Verträglichkeit berichtet [43].

In Abhängigkeit des jeweils zugrunde gelegten neurobiologischen Modells (z. B. Top-down-Kontroll-Theorie, Theorie der interhemisphärischen Asymmetrie bzw. Valenz-Hypothese) wird die Aktivität eines ausgewählten Kortextareals durch rTMS fazilitierend oder inhibierend moduliert. Eine Reihe von Studien beschäftigte sich insbesondere vor dem Hintergrund der postulierten interhemisphärischen Asymmetrie mit den Effekten einer gezielten Kortextstimulation bei gesunden Probanden. So zeigten z. B. Van Honk et al. [45] bei gesunden Probanden im Rahmen einer placebokontrollierten rTMS-Studie einen signifikanten Einfluss auf die Verarbeitung furchtrelevanter Stimuli in Analogie zur Valenz-Hypothese. Eine rechts präfrontal angewandte, fazilitierende rTMS steigerte bei gesunden Probandinnen die spezifische Verarbeitung emotional negativer Stimuli durch die rechte Amygdala. Die subjektiven Stimmungseinstufungen blieben jedoch unverändert [46].

Die überwiegende Mehrheit der Studien untersuchte aber die Wirksamkeit der rTMS bei Patienten [47–52]. Die umfangreichsten Daten liegen dabei zur Depression vor [53–55]. Hierbei sind, orientiert an Läsionsbefunden (vgl. [53, 56]), funktionellen Magnetresonanztomografie-Daten (fMRT; vgl. [57]) sowie den dargestellten neurobiologischen Modellen, vor allem hochfrequente rTMS-Behandlungen linksfrontal und/oder rechtsfrontal niederfrequente rTMS-Sitzungen untersucht worden (vgl. [58]).

Zusammengefasst zeigt sich die rTMS wirksam bei unterschiedlichen Erkrankungen und sicher in der Anwendung [47–49, 59–61]. Im Vergleich zu depressiven Störungen ist die rTMS bei Angsterkrankungen allerdings noch wenig untersucht [3, 62, 63]. Die vorliegende Arbeit soll daher eine systematische Übersicht über bisherige Forschungsarbeiten zur rTMS bei Angsterkrankungen (Panikstörung/Agoraphobie, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, soziale Angststörung) geben. Die Zwangsstörung wird aufgrund der laufenden Diskussionen um die Zugehörigkeit zur Kategorie der Angsterkrankungen nicht berücksichtigt [64–66].

Methodik



Zur Erstellung dieser Arbeit wurde eine systematische Recherche in Pubmed/Medline, PsycInfo und Cochrane durchgeführt (Stand 03/2013). Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: „transcranial magnetic stimulation“ bzw. „repetitive transcranial magnetic stimulation“ bzw. „theta burst stimulation“ und „anxiety disorders“, „panic disorder“, „panic“, „agoraphobia“, „social phobia“, „social anxiety disorder“, „generalized anxiety disorder“ sowie „posttraumatic stress disorder“. Eingeschlossen wurden englischsprachige Originalarbeiten im Sinne von Fallberichten, offenen Studien und randomisiert-kontrollierten Studien zur therapeutischen Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation bei Angsterkrankungen ab dem Jahr 1998. Studien zu anxiolyti-

Tab. 1 Zusammenfassung rTMS-Studien bei Panikstörung/Agoraphobie und generalisierter Angststörung.

Autor Jahr Ref.-Nr.	Design Sessions gesamt; Session/Woche; Stimulationsort; Kontrollbedin- gung; Komorbidität	begleitende Medikation/ Psychotherapie	Gesamt- zahl Patienten (n)	absolute Anzahl Stimuli	Behandlungsparameter Frequenz (Hz) Intensität (% MT) Stimuli/Session (Stim/S) Sham-Bedingung	Outcome-Maße	Ergebnisse Akuttherapie und Follow-up (FU, sofern vorhanden)
Panikstörung/Agoraphobie							
<i>Fallberichte und offene Studien</i>							
Guaiana et al. 2005; [68]	20; 3/Wo.; li FC	-	1	32 400	20 Hz 100 % 1620 Stim/S	PDSS	PDSS deutlich reduziert Auch bei 6 Mo. FU
Zwanzger et al. 2002; [69]	10; 5/Wo.; re DLPCF	-	1	12 000	1 Hz 110 % 1200 Stim/S	API, PSS, HAMA, PAS, CCK-4, Kortisol, ACTH	alle Outcome-Maße reduziert auch bei 4 Wo. FU
Dresler et al. 2009; [25]	15; 5/Wo.; li DLPCF; depressive Episode	TZA 1 + Hypnotikum bis Tag 12; TZA 2 + Hypnotikum ab Tag 13; Ab Tag 14 rTMS (add-on)	1	36 000	10 Hz 110 % 2400 Stim/S	fNIRS, HAM-D	Abnahme Panikattacken Abnahme HAM-D erhöhte präfrontale Aktivierung bei emotionalem Stroop-Task
Mantovani et al. 2007; [70]	10; 5/Wo.; re DLPCF; Major Depression	3 Patienten vorbestehend SSRI, SSNRI, BZD, AKS; Konstanthaltung 12 Wo. vor/während Studie	6	12 000	1 Hz 100 % 1200 Stim/S	SCRAS, HAMA, CGI, HAM-D, PDSS-SR, BDI, SCL-90, SASS	sign. Reduktion aller Outcome-Maße (bis auf SASS) im Behandlungszeitraum bei 5 Patienten klinisch bedeutsame Besserungen auf SCRAS, HAMA bei 4 Patienten klinisch bedeutsame Besserungen auf HAM-D Werte unabhängig von Medikation
<i>Sham-kontrollierte Studien</i>							
Prasko et al. 2007; [71]	10; 5/Wo.; re DLPCF; aktiv vs. sham	alle Patienten SSRI, Konstanthaltung 6 Wo. vor/während Studie Keine sign. Dosis- Gruppenunterschiede	15	18 000	aktiv: 1 Hz 110 % 1800 Stim/S sham: 90 Grad	CGI, PDSS, HAMA, BAI	alle Outcome-Maße in beiden Behandlungsgruppen reduziert, aber keine sign. Gruppenunterschiede
Mantovani et al. 2013; [72]	20; 5/Wo.; re DLPCF; aktiv vs. sham, (fakultativ aktive rTMS zusätzliche 4 Wo.); Major Depression	23 Patienten SSRI o. SSNRI o. NDRI o. NaSSA o. AKS, 15 Patienten zusätzlich BDZ; Konstanthaltung 4 Wo. vor/während Studie; bei Psychotherapie mind. 3 Mo. gleicher Behandlungsryth- mus, Konstanthaltung während Studienteil- nahme	25	36 000 + fakultativ 36 000	aktiv: 1 Hz 110 % RMT 1800 Stim/S sham: Mu-Metall-Abschirmung	PDSS, PDSS-SR, HAM-D-24, HAMA, BDI-II, ZUNG-SAS, CGI-S, PGI, SASS	Drop-out 4 Patienten (1 aktiv, 3 sham) Paniksymptome nach 4 Wo.: bei 50 % der aktiv rTMS-Behandelten Reduktion PDSS um mind. 40 %; in Sham-Gruppe nur 8 % der Patienten; im Schritt 44 % Reduktion auf PDSS-Skala in aktiver rTMS-Gruppe, im Vgl. zu 5 % Reduktion in Sham-Gruppe (sign. Unterschied) Depressionswerte nach 4 Wo.: bei 25 % der aktiv rTMS-Behandelten Reduktion HAM-D-24 um 50 %, in Sham-Gruppe nur bei 8 % weitergehende Besserungen der Panik- und Depressionswerte, wenn zusätzliche 4 Wo. aktive rTMS FU nach bis zu 6 Mo.: weitestgehend stabile klinische Besserungen

Tab. 1 (Fortsetzung)

Autor Jahr Ref.-Nr.	Design Sessions gesamt; Session/Woche; Stimulationsort; Kontrollbedin- gung; Komorbidität	begleitende Medikation/ Psychotherapie	Gesamt- zahl Patienten (n)	absolute Anzahl Stimuli	Behandlungsparameter Frequenz (Hz) Intensität (% MT) Stimuli/Session (Stim/S) Sham-Bedingung	Outcome-Maße	Ergebnisse Akuttherapie und Follow-up (FU, sofern vorhanden)
Generalisierte Angststörung							
<i>Fallberichte und offene Studien</i>							
Bystritsky et al. 2008, 2009; [73, 74]	6; 2/Wo.; re DLPFC neuro- navigiert	3 Patienten SSRI; Konstanthaltung 3 Mo. vor/während Studie	10	5400	1 Hz 90 % RMT 900 Stim/S	HAMA, CGI-I, HAM-D, FDADS	Verbesserung aller Outcome-Maße, sign. für: HAMA, HAM-D, FDADS Telefonische 6 Mo.-FU [74]: HAMA weitestgehend stabil reduziert, restliche Outcome-Maße nicht erfasst

ACTH = Adrenocorticotropin; AKS = Antikonvulsivum; APJ = Acute Panic Inventory; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory II; BZD = Benzodiazepin; CGI = Clinical Global Impression; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement of Illness; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; FC = frontaler Kortex; FDADS = Four-Dimensional Anxiety and Depression Scale; fNIRS = funktionelle Nahinfrarotspektroskopie; FU = Follow-up; HAMA = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Skala Depression; HAM-D-24 = Hamilton Skala Depression 24 Items; Mo. = Monat(e); li = links; MT = Motorschwelle; NaSSA = noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI = kombinierter selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer; PAS = Panic and Agoraphobia Scale; PDSS-SR = Panic Disorder Severity Scale – self report; PGI = Patient global impression; PSS = Panic Symptom Scale; re = rechts; RMT = Ruhe-motorschwelle; rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation; SASS = Social-Adaptation Self-evaluation Scale; SCL-90 = Symptom Check List 90; SCRAS = Sheehan Clinician Rated Anxiety Scale; sign. = signifikant(e); SSNRI = selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; TZA = trizyklisches Antidepressivum; Wo. = Woche(n); ZUNG-SAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale; sofern nicht anders angegeben, bezieht sich „signifikant“ auf die statistische Signifikanz.

Tab. 2 Zusammenfassung rTMS-Studien bei posttraumatischer Belastungsstörung.

Autor Jahr Ref.-Nr.	Design Sessions gesamt; Session/Woche; Stimulationsort; Kontrollbedingung; Komorbidität	begleitende Medikation/ Psychotherapie	Gesamtzahl Patienten (n)	absolute Anzahl Stimuli	Behandlungsparameter Frequenz (Hz) Intensität (% MT) Stimuli/Session (Stim/S) Sham-Bedingung	Outcome-Maße	Ergebnisse Akuttherapie und Follow-up (FU, sofern vorhanden)
Posttraumatische Belastungsstörung							
<i>Fallberichte und offene Studien</i>							
McCann et al. 1998; [79]	17; 3/Wo. bzw. 5/Wo.; re FC	-	1	k. A.	1 Hz 80 % k. A. zu Stim/S	Mod. PTSD Symptom Scale; Angst/Stimmungstra- dings n. n. bez.; PET (F18)	Angst- und Stimmungsratings unverändert; sign. Rückgang mod. PTSD Symptom Scale in Wo. 4 PET: Hypermetabolismus zur Prämessung; nach rTMS v. a. rechts-hemisphärisch reduzierter Metabolismus verglichen mit Normstichprobe FU: 1 Mo. nach TMS-Ende Werte auf Ausgangsniveau

Tab. 2 (Fortsetzung)

Autor Jahr Ref.-Nr.	Design Sessions gesamt; Session/Woche; Stimulationsort; Kontrollbedingung; Komorbidität	begleitende Medikation/ Psychotherapie	Gesamtzahl Patienten (n)	absolute Anzahl Stimuli	Behandlungsparameter Frequenz (Hz) Intensität (% MT) Stimuli/Session (Stim/S) Sham-Bedingung	Outcome-Maße	Ergebnisse Akuttherapie und Follow-up (FU, sofern vorhanden)
McCann et al. 1998; [79]	30; 4/Wo. bzw. 5/ Wo.; re FC	–	1	k. A.	1 Hz 80 % k. A. zu Stim/S	Mod. PTSD Symptom Scale; Angst/Stimmungsstrat- egien n. n. bez.; PET (F18)	sign. Rückgang auf mod. PTSD Symptom Scale in Wo. 2, 3 und 5 Keine Angaben zur Veränderung der Angst- und Stimmungs- ratings PET: v. a. rechts-hemisphärisch erhöhter Metabolismus bei Prämessung, nach rTMS deutlich reduziert verglichen mit Normstichprobe FU: 1 Mo. nach TMS-Ende Werte auf Ausgangsniveau
Grisaru et al. 1998; [80]	1; MC	6 Patienten SSRI; Konstant- haltung 3 Wo. vor/während Studie; bei Psychotherapie gleicher Behandlungsrhyth- mus; Konstanthaltung wäh- rend Studienteilnahme	10	30	0,3 Hz max. Stim-Intensität 30 Stim/S (15 über C3, nach 5 min 15 über C4)	IES, CGI, SCL-90	Kurzfristige, sign. Reduktion auf Skalen: Ausmaß der Vermeidung (IES), Angst (SCL-90), Somatisierung (SCL-90)
Rosenberg et al. 2002; [81]	10; 5/Wo.; li DFLC; Major Depression	alle Patienten Komedikation (SSRI, SSNRI, NDRI, TZA, NaSSA); Konstanthaltung 1 Mo. vor/ während Studie; 7/12 Patienten: Kombina- tionstherapie 2 Anti- depressiva 1/12 Patienten: Kombina- tionstherapie 3 Anti- depressiva	12	6000	1 Hz o. 5 Hz 90 % 600 Stim/S	HAM-D, POMS, USC- REMT, MISS	klimisch bedeutsame Reduktion HAM-D sign. Reduktion auf: Skala Anspannung (POMS), Skala Feindseligkeit (POMS) sign. Abnahme MISS-Werte um 6 % Ergebnisse HAM-D, MISS, USC-REMT unabhängig von Stimulationsfrequenz
Sham-kontrollierte Studien							
Cohen et al. 2004; [82]	10; 5/Wo., re DLPFC; 2 aktive Gruppen vs. sham	15 Patienten SSRI o. SSNRI; 19 Patienten (zusätzlich) BDZ; 3 Patienten antipsychoti- sche Vormedikation beibe- halten; Konstanthaltung 3 Wo. vor/ während Studienteilnahme; bei Psychotherapie gleicher Behandlungsrhythmus, Kon- stanthaltung während Studi- enteilnahme	24	4000 bzw. 1000	aktiv (2 Gruppen): 10 Hz vs. 1 Hz 80 % 400 vs. 100 Stim/S sham: 90 Grad	HAM-D, HAMA, PTSD-Sca- le, PTSD-Checklist, CAPS	spezifische, sign. Reduktion in 10Hz-Behandlungsgruppe auf Skalen: PTSD-Scale, PTSD-Checklist, HAMA HAM-D unverändert bei 2 Patienten (10 Hz bzw. 1 Hz) manische Symptome FU: Effekte z. T. noch 2 Wo. nach Behandlungsende vor- handen

Tab. 2 (Fortsetzung)

Autor Jahr Ref.-Nr.	Design Sessions gesamt; Session/Woche; Stimulationsort; Kontrollbedingung; Korridorbidität	begleitende Medikation/ Psychotherapie	Gesamtzahl Patienten (n)	absolute Anzahl Stimuli	Behandlungsparameter Frequenz (Hz) Intensität (% MT) Stimuli/Session (Stim/S) Sham-Bedingung	Outcome-Maße	Ergebnisse Akuttherapie und Follow-up (FU, sofern vorhanden)
Osuch et al. 2009; [83]	je 20 (Cross-over, randomisiert, mind. 2 Wo. Pause zw. ak- tiv und sham); max. 5/Woche; re DLPFC; Major Depression	alle Patienten Antidepressi- va u./o. BDZ; Konstanthal- tung 3 Wo. vor/während Studienteilnahme	9	36 000	aktiv: 1 Hz 100 % 1800 Stim/S kombiniert mit imaginativer Konfrontation sham: 45 Grad	CAPS, IES, HAM-D, Urin (Kortisol, Dopamin, Adre- nalin, Noradrenalin), Se- rum (Kortisol, freies T4, T4, T3, TSH, Prolaktin)	niedrigere Werte auf Subskala Hyperarousal (CAPS) in 1 Hz-Bedingung, jedoch nicht statistisch sign. keine statistisch sign. Veränderungen der restlichen Outcome-Werte sofern 1 Hz-Bedingung vor Scheinstimulation, stärkere Ver- besserungen als in umgekehrter zeitlicher Reihenfolge
Boggio et al. 2010; [84]	10; 5/Wo.; re o. li DLPFC; 2 aktive Gruppen vs. sham	sofern Komedikation/Psy- chotherapie, Vorgehenswei- se wie Grisaru et al. 1998 [80]; zusätzlich Ausbalan- cierung der Gruppen bez. Medikamentengebrauch	30	16 000	aktiv: 20 Hz 80 % 1600 Stim/S sham: Sham-Spule (elektr. Reizung Kopfhaut)	PTSD-Checklist, PTSD- Scale, HAM-D, HAMA	signifikante Reduktion PTSD-Checklist u. PTSD-Scale in beiden Behandlungsgruppen rechtsseitige Stimulation stärkere Effekte als linksseitige Stimulation spezifische, sign., antidepressive Wirkung bei linksseitiger Stimulation (HAM-D) spezifische, signifikante, angstmildernde Wirkung der rechtsseitigen Stimulation (HAMA) auch zu 3 Mo.-FU sign. reduziert
Watts et al. 2012; [85]	10; 5/Wo.; re DLPFC; aktiv vs. sham	Konstanthaltung Komedika- tion/Psychotherapie 2 Mo. vor/während Studienteil- nahme keine weiteren Angaben	20	4000	aktiv: 1 Hz 90 % 400 Stim/S sham: Sham-Spule	CAPS, PTSD-Checklist, BDI, STAI, BNCE	statistisch u. klinisch sign. Reduktion CAPS, PTSD-Checklist in Behandlungsgruppe (prä-post), sign. verschieden von Scheinbehandlungsgruppe nicht sign. Reduktion CAPS, PTSD-Checklist in Scheinbe- handlungsgruppe statistisch sign. Reduktion BDI (prä-post) in Behandlungs- gruppe, sign. verschieden von Scheinbehandlungsgruppe statistisch sign. Reduktion STAI (prä-post) in Behandlungs- gruppe, nicht sign. verschieden von Scheinbehandlungs- gruppe kognitive Fähigkeiten durch rTMS unverändert FU nach 2 Mo.: CAPS-Werte Behandlungsgruppe sign. reduziert verglichen mit Baseline

BDI = Beck Depression Inventory; BNCE = Brief Neurobehavioral Cognitive Examination; BZD = Benzodiazepin; C3 = EEG – Elektroden-Position, linker motorischer Kortex; C4 = EEG-Elektroden-Position, rechter motorischer Kortex; CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale; CGI = Clinical Global Impression; DFLC = dorsofrontolateraler Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; F18 = Fluorodeoxyglucose F18; FC = frontaler Kortex; FU = Follow-up; HAMA = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Skala Depression; IES = Impact of Event Scale; li = links; MISS = Mississippi Scale of Combat Severity PTSD Checklist; Mo. = Monat(e); mod. = modifiziert; MT = Motorschwelle; NaSSA = noradrenergisch/spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI = kombinierter selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer; n. bez. = nicht näher bezeichnet; PET = Positronen-Emissions-Tomografie; POMS = Profile of Mood States; PTSD-Scale = Treatment Outcome PTSD Scale; re = rechts; rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation; SCL-90 = Symptom Check List 90; sign. = signifikant(e); SSNRI = Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; STAI = State Trait Anxiety Inventory; T3 = Trijodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyreoid-stimulierendes Hormon; TZA = trizyklisches Antidepressivum; USC-REMT = University of Southern California Repeatable Episodic Memory Test; Wo. = Woche(n); sofern nicht anders angegeben, bezieht sich „signifikant“ auf die statistische Signifikanz.

schen Effekten der TMS bei gesunden Probanden sowie Studien, deren thematischer Fokus nicht auf der therapeutischen Anwendung des Verfahrens lag, wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wenig wurden Hypothesenpapiere oder Übersichtsarbeiten in die systematische Übersicht einbezogen. Die methodische Qualität der kontrollierten Studien wurde, orientiert an der Checkliste des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks für kontrollierte Studien [67], eingestuft und bei der Darstellung der Arbeiten im Folgenden berücksichtigt.

Ergebnisse

Im Folgenden werden Fallberichte, offene Untersuchungen sowie kontrollierte Studien dargestellt. Alle relevanten methodischen Details finden sich zudem in **Tab. 1, 2**.

Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (Tab. 1) Fallberichte und offene Studien

Fallberichte und offene Studien deuten auf Effekte der rTMS bei Paniksymptomen hin. Guaiana et al. [68] berichteten von reduzierten Panik- und Agoraphobiesymptomen nach einer hochfrequenten linksfrontal applizierten rTMS bei einer 34-jährigen Patientin. Des Weiteren berichteten Zwanzger et al. [69] von einem deutlichen Rückgang der Paniksymptome bei einer 52-jährigen Patientin mit Panikstörung nach 1-Hz-rTMS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Zeitgleich wurde eine Reduktion der Sensitivität für Cholecystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) beobachtet und als Hinweis für eine reduzierte Panikattackenvulnerabilität gewertet. Den Effekt einer Add-on-rTMS-Behandlung neben Psychopharmakotherapie untersuchten Dresler et al. [25] in einem retrospektiv-explorativen Fallbericht bei einem 44-jährigen Patienten mit Panikstörung und komorbider depressiver Episode. Nach 10-Hz-rTMS über dem linken DLPFC zeigten sich reduzierte Depressions- und Paniksymptome. Zudem verstärkte sich die präfrontale Aktivität, welche infrarotspektroskopisch erfasst wurde. Nach Anwendung einer 1-Hz-rTMS über dem rechten DLPFC (Mantovani et al. [70]) bei sechs Patienten mit Panikstörung und komorbider unipolarer Depression zeigten sich bei fünf Patienten klinisch und psychometrisch relevante Besserungen der Panik- und Angstsymptome.

Sham-kontrollierte Studien

Bislang sind zur Therapie der Panikstörung lediglich zwei randomisierte, doppelblinde und Sham-kontrollierte Studien verfügbar [71, 72].

Prasko et al. [71] untersuchten Effekte einer Add-on-1-Hz-rTMS bei begleitender Pharmakotherapie bei 15 Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie. Eingeschlossen wurden Patienten, die unter einer Behandlung mit SSRIs zunächst keine Besserung gezeigt hatten. Obgleich im Rahmen der Therapie eine klinische Besserung erreicht werden konnte, zeigte sich die Therapie der Sham-Behandlung nicht signifikant überlegen [71]. Eine zu kurze Behandlungsdauer und die niedrige Fallzahl wurden als mögliche Gründe diskutiert [71].

Mantovani et al. [72] hingegen konnten im Rahmen einer methodisch eleganten, auf Vorarbeiten aufbauenden [70], randomisierten, Sham-kontrollierten, doppelblinden Studie deutliche rTMS-Effekte verzeichnen. Bei 25 Patienten mit Panikstörung und komorbider Depression wurde eine signifikante Besserung der Paniksymptomatik nach 1-Hz-rTMS-Behandlung im Vergleich zur Sham-Therapie erzielt [72]. Eine vorbestehende Pharmako-

therapie wurde in gleicher Dosis weitergeführt. Die Behandlung erfolgte im Vergleich zu allen bisher dargestellten Studien deutlich länger, mit 20 Einzelsitzungen über insgesamt vier Wochen. Den Teilnehmern wurde zudem die Möglichkeit gegeben, im Anschluss weitere vier Wochen aktive rTMS-Behandlungen zu erhalten. Die Effekte zeigten sich auch in 6-Monats-Follow-up-Untersuchungen stabil.

Generalisierte Angststörung (GAS; Tab. 1)

Zur Anwendung der rTMS bei der GAS findet sich derzeit nur ein veröffentlichter Befund von Bystritsky et al. [73, 74]. Diskutiert wird dabei insbesondere die hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen, welche die Untersuchung der spezifischen Wirksamkeit der rTMS auf die GAS-Symptome erschwert. Des Weiteren erweisen sich die im Rahmen bildgebender Studien zur GAS erhobenen Befunde zur funktionellen Beteiligung neuroanatomischer Strukturen als inkonsistent [75–78].

Im Rahmen der Studie von Bystritsky et al. [73, 74] erfolgte eine fMRT-gestützte rTMS-Behandlung. Zehn Patienten erhielten sechs 1-Hz-rTMS-Sitzungen über einen Zeitraum von drei Wochen. Vor der Stimulation wurden kortikale Aktivierungsmuster während einer angstausslösenden Aufgabe mittels fMRT erfasst, die Spule wurde anschließend neuronavigiert über dem rechten DLPFC platziert. Die Autoren berichteten von einem signifikanten Rückgang der Angstsymptome. Die Besserung der Symptome blieb auch sechs Monate nach Behandlungsende bestehen [74].

Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS; Tab. 2) Fallberichte und offene Studien

Zur Therapie der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) mittels rTMS existieren mehrere Fallberichte und offene Studien. McCann et al. [79] berichteten über zwei Patientinnen, bei denen eine mehrwöchige 1-Hz-rTMS zur kurzzeitigen Verbesserung der PTBS-Symptome führte. Vor und nach der rTMS-Behandlung durchgeführte Positronen-Emissions-Tomografie-Untersuchungen zeigten eine insbesondere rechtshemisphärische Reduktion der ursprünglich hypermetabolischen Werte [79]. Grisaru et al. [80] behandelten zehn Patienten mit PTBS mittels 1-Hz-rTMS über dem linken und rechten motorischen Kortex. Angst, Somatisierung und Vermeidungsverhalten besserten sich kurzzeitig. Rosenberg et al. [81] wandten bei zwölf Patienten mit PTBS und komorbider Depression 1-Hz- oder 5-Hz-rTMS über dem linken DLPFC als Add-on-Behandlung zu medikamentöser Therapie an. Klinisch bedeutsam reduzierten sich depressive Symptome. Anspannung, Feindseligkeit sowie PTBS-Symptome reduzierten sich signifikant ($p < 0,05$), jedoch nur in geringerem Ausmaß. Die Besserungen zeigten sich unabhängig von der Stimulationsfrequenz (1 oder 5 Hz).

Sham-kontrollierte Studien

In einer doppelblinden, Sham-kontrollierten Studie von Cohen et al. [82] wurden 24 PTBS-Patienten randomisiert zwei aktiven rTMS-Behandlungsgruppen sowie einer Scheinstimulationsgruppe zugewiesen. Stimulationsort war der rechte DLPFC. Die aktive 10-Hz-rTMS-Behandlung führte, verglichen mit der 1-Hz-rTMS sowie der Scheinstimulation, zu einer signifikanten Reduktion der PTBS-Symptome. Ebenso zeigte sich in dieser Gruppe eine Reduktion der Angstsymptomatik um 44%. Die Besserung war zum Teil noch zwei Wochen nach Behandlungsende vorhanden. Die Behandlung hatte keinen Einfluss auf depressive Symptome.

In einer weiteren Sham-kontrollierten, doppelblinden Cross-over-Studie von Osuch et al. [83] erhielten neun Patienten mit chronischer PTBS sowie komorbider Major Depression eine rechts dorsolateral präfrontal verabreichte 1-Hz-rTMS. Jede rTMS-Sitzung wurde mit imaginativen Konfrontationsübungen gekoppelt. Pro Interventionsbedingung erhielten die Teilnehmer 20 Sitzungen, wobei eine mindestens zweiwöchige Pause zwischen aktiver und Sham-Stimulation lag. Im Ergebnis zeigte sich eine ausgeprägtere Reduktion des Hyperarousals bei aktiver rTMS im Vergleich zur Scheinstimulation, allerdings unterschieden sich diese Effekte nicht statistisch signifikant [83]. Alle anderen erfassten PTBS-Symptome, depressiven Beschwerden sowie Kortisol oder Prolaktin zeigten keine Veränderung. Die geringe Fallzahl und lange Erkrankungsdauer der Patienten wurden als mögliche Einflussfaktoren diskutiert [83].

Boggio und Kollegen [84] untersuchten 30 PTBS-Patienten, die in einer qualitativ hochwertigen, doppelblinden Studie entweder eine aktive 20-Hz-rTMS über dem linken DLPFC, dem rechten DLPFC oder eine Scheinstimulation in insgesamt zehn Sitzungen erhielten. Die Ergebnisse von je zehn Personen pro Interventionsbedingung konnten auch ausgewertet werden. Methodisch hervorzuheben sind insbesondere die berichteten A-priori-Teststärkeberechnungen zur Ermittlung der optimalen Gruppengrößen sowie die Definition primärer und sekundärer Outcome-Maße und das Vorgehen der Intention-to-treat-Methode. In beiden aktiven rTMS-Behandlungsgruppen zeigte sich eine signifikante Reduktion der PTBS-Symptome, welche auch drei Monate nach Therapieende auf signifikantem Niveau erhalten blieb. Die rechtsseitige aktive Stimulation bewirkte stärkere Effekte als die linksseitige Stimulation. Nur die linksseitige Stimulation führte zusätzlich zu einer bedeutsamen Reduktion depressiver Symptome, wohingegen die rechtsseitige Stimulation allgemeine Angstsymptome kurzzeitig reduzierte.

Watts et al. [85] konnten im Rahmen einer ebenfalls doppelblinden und Sham-kontrollierten Studie mit 20 Patienten therapeutische Effekte einer 1-Hz-rTMS über dem rechten DLPFC nachweisen. Nach zehn rTMS-Sitzungen zeigte sich bei der aktiven rTMS-Gruppe eine statistisch und klinisch bedeutsame Reduktion der PTBS-Symptome sowie der depressiven Beschwerden. Die Verbesserung der PTBS-Symptome blieb auch zwei Monate nach Behandlungsende weitgehend erhalten [85].

Soziale Angststörung (Soziale Phobie)

Bislang wurden keine Studien veröffentlicht, welche die therapeutische Wirksamkeit von rTMS bei der sozialen Angststörung untersuchten.

Zusammenfassung und Diskussion

Die vorliegende Arbeit gibt einen systematischen Überblick über Fallberichte, offene sowie randomisiert-kontrollierte Studien zur therapeutischen Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation bei Angsterkrankungen.

Wenngleich sich in der Summe eine Vielzahl von Untersuchungen findet, die positive Effekte auf Angst und assoziierte Symptome zeigen, sind im Vergleich zu anderen Erkrankungen, wie z. B. Depression, immer noch wenig kontrollierte Studien vorhanden. Die dargestellten Effekte der rTMS bei Panikstörung mit und ohne Agoraphobie sowie der generalisierten Angststörung lassen derzeit noch keine endgültigen Rückschlüsse auf das therapeutische Potenzial des Verfahrens zu. Es besteht weiterhin Bedarf an kontrollierten Studien mit ausreichend hoher Patientenzahl. Allerdings weisen einzelne Untersuchungen auf vielversprechende

Perspektiven des Verfahrens hin, so z. B. die Studie von Mantovani et al. [72]. Hierbei wird auch die wichtige Rolle der Gesamtzahl verabreichter rTMS-Sitzungen deutlich. Ähnlich wie bei Depression scheinen Behandlungsdauer und -intensität für den therapeutischen Erfolg von Bedeutung zu sein (vgl. hierzu [86–88] zur rTMS bei Depression), ebenso die absolute Anzahl verabreichter Stimuli. Im Rahmen der Studie von Mantovani et al. [72] erhielten die Patienten innerhalb von vier Wochen insgesamt 36 000 Stimuli. Nach weiteren vier fakultativen Wochen mit zusätzlich 36 000 Stimuli – nun im Open-Label-Design – zeigte sich eine weitergehende Symptombesserung. Ursächlich könnte diskutiert werden, dass eine LTP und/oder Veränderungen auf Rezeptorebene möglicherweise längere und intensivere Stimulationsprozesse erfordern. So zeigten sich im Gegensatz zu Praskos [71] Befunden (innerhalb von zwei Wochen 18 000 Stimuli verabreicht) signifikante rTMS-Effekte bei Mantovani et al. [72], die auch zur 6-Monats-Folgeuntersuchung weitestgehend stabil blieben. Hinsichtlich der zu Beginn diskutierten neurobiologischen Modelle wären die Befunde von Mantovani et al. [72] am ehesten mit einer Reduktion rechtsfrontaler Überaktivierung bzw. einer Wiederherstellung der Hemisphärensymmetrie vereinbar.

Die berichteten Befunde zu Effekten bei der posttraumatischen Belastungsstörung erscheinen im Vergleich noch aussichtsreicher. Allerdings bestehen auch hier deutliche Inkonsistenzen hinsichtlich verwendeter Stimulationsparameter, wie z. B. Stimulationsort, -frequenz, Anzahl der Stimulationsimpulse oder Anzahl der Behandlungseinheiten. Boggio et al. [84] nutzten eine faszinierende rTMS über dem rechten bzw. linken DLPFC mit insgesamt 16 000 Stimuli über zwei Wochen. Die PTBS-Symptome reduzierten sich signifikant, unabhängig vom Stimulationsort. Allerdings zeigte die rechtsseitige Stimulation stärkere Effekte als die linksseitige Anwendung, am ehesten vereinbar mit der Theorie einer Beeinflussung der Top-down-Kontrolle. Zudem stimmen die Ergebnisse mit den Befunden von Cohen [82] überein. Hier wurde eine Reduktion der PTBS-Symptome durch hochfrequente Stimulation des rechten DLPFC berichtet, die 1-Hz-Stimulation in diesem Areal brachte keine klinische Besserung. Dass die tatsächliche neurobiologische Verankerung komplexer zu sein scheint, als es dargestellte Modelle abbilden, wird deutlich, wenn man Watts Befunde vergleichend betrachtet [85]. Hier führte eine zweiwöchige, niederfrequente 1-Hz-rTMS des rechten DLPFC zu einer signifikanten Symptomreduktion, am ehesten im Einklang zur „Valenz-Hypothese“.

Die Wirkmechanismen der rTMS sind demzufolge noch nicht eindeutig geklärt und weitere Einflussfaktoren scheinen eine Rolle zu spielen: So haben möglicherweise *Schwere und Dauer der Angsterkrankung* Einfluss auf neurobiologische Aktivierungsmuster und somit auf die Wirkungsweise der rTMS. Gerade in Anbetracht der bekanntlich hohen Chronizität von Angsterkrankungen könnte dieser Aspekt für die z. T. uneinheitlichen Befunde verantwortlich sein. So sind die Patienten in der Erhebung von Mantovani [72] im Durchschnitt sieben Jahre älter als in der Studie von Prasko et al. [71] und somit vermutlich deutlich länger erkrankt. Angaben hierzu fehlen bei der überwiegenden Mehrheit der Studien. Weitere mögliche Einflussfaktoren könnten *molekulargenetische Variablen* darstellen. So wurde beispielsweise beschrieben, dass der BDNF-Val66Met-Polymorphismus Einfluss auf kortikale Erregbarkeit und Plastizität haben könnte [89]. Cheeran et al. konnten zeigen, dass sich die kortikale Reagibilität zwischen Trägern des Met- bzw. Val-Allels signifikant unterscheidet [89]. Ebenso muss der Aspekt *Komorbidität* berücksichtigt

werden. Bei vergleichender Betrachtung aller hier berücksichtigten Studien wird deutlich, dass die Patientenkollektive in einigen Studien neben der Angsterkrankung auch eine depressive Störung aufwiesen (z. B. [70, 72, 83]). Nur bei wenigen Studien galt diese Komorbidität als Ausschlusskriterium [71]. In vielen Studien werden diesbezüglich keine oder unpräzise Angaben gemacht (z. B. [80, 82]). Auf *neurophysiologischer Ebene* wurde überdies die klare Dissoziation inhibierender und fasilitierender Stimulationsprotokolle kritisch diskutiert und überlegt, inwieweit Faktoren wie State-Dependency des stimulierten Kortexareals die Veränderung der Exzitabilität beeinflussen könnten [90, 91]. Vor dem Hintergrund des bei der Emotionsverarbeitung beschriebenen komplexen Zusammenspiels kortikaler und subkortikaler Strukturen stellt die begrenzte Eindringtiefe der rTMS, die lediglich eine Einflussnahme auf oberflächliche Kortexstrukturen zulässt, einen klaren methodischen Nachteil dar. Insofern könnte perspektivisch die neu entwickelte Methode der tiefen transkraniellen Magnetstimulation (deep Transcranial Magnetic Stimulation, dTMS) eine entscheidende Verbesserung bieten. So können mittels dTMS unter Verwendung spezieller Stimulationsspulen auch tiefere Regionen erreicht werden [92, 93]. Sicherheit und Verträglichkeit des Verfahrens sind dabei weiterhin gewährleistet [94, 95]. Die sogenannte H1-Spule ermöglicht es, laterale und medial frontale Hirnareale in einer Tiefe von bis zu 5 cm zu stimulieren. Mittels einer H2-Spule können lateral-frontale Regionen in einer Tiefe von bis zu 6 cm erreicht werden [92]. Studien zur direkten Stimulation limbischer Areale sind derzeit noch nicht bekannt. Auch existieren bislang nur wenige Befunde zur Anwendung der dTMS bei psychischen Störungen (z. B. dTMS bei Depression [96]). Trotz steigender Zahl von Studien zur möglichen Wirksamkeit der rTMS bei Angsterkrankungen erschweren zum Teil erhebliche Unterschiede in der Methodik weiterhin eine umfassende Beurteilung des Ansatzes. Insofern sollten bei der Planung neuer Studien die in der Diskussion angeführten Aspekte, wie z. B. zu kleine Fallzahlen, Fehlen eines kontrollierten Designs, uneinheitliche Stimulationsbedingungen, uneinheitliche Patientenkollektive (z. B. hohe Komorbiditätsraten) in die methodischen Überlegungen einbezogen werden. Angesichts der bei Angsterkrankungen bekannten hohen Placeboresponserate wäre zudem eine Weiterentwicklung der Sham-Bedingung wünschenswert. Die bisher vielfach angewandte abgewinkelte Spulenpositionierung um 45 Grad schließt neueren Untersuchungen zufolge eine Modulation des entsprechenden Kortexareals nicht vollständig aus [97]. Spezielle Sham-Spulen (wie z. B. bei [84]), die – ähnlich wie bei aktiver Stimulation – lokale sensorische Reize auf der Kopfhaut applizieren [98], werden bislang selten verwendet, könnten jedoch diesbezüglich Vorteile bieten und somit validere Untersuchungen z. B. im Cross-over-Design ermöglichen. Die vielfach fehlende oder unzureichende Darstellung der Stimulationsparameter (z. B. Motorschwelle; Anzahl insgesamt verabreichter Stimuli; Absolutwerte der verabreichten Stimulationsintensität; Angabe der Drop-out-Rate sowie –Gründe; Erkrankungsdauer; tatsächlich in Datenauswertung eingeflossene Gruppengröße der einzelnen Interventionsbedingungen) erschwert derzeit die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und die gezieltere Identifikation von Wirkfaktoren, sodass auch hier Verbesserungsbedarf besteht. Auch wurden bislang nur selten A-priori-Teststärkeberechnungen zur Bestimmung der optimalen Stichprobengröße (so bei Boggio [84]) berichtet. Ebenso würden die Anwendung eines Intention-to-treat-Ansatzes (siehe [84]) sowie die Festlegung primärer und sekundärer Outcome-Maße die methodische Qualität deutlich erhöhen und validere Aussagen über die Wirksamkeit des Verfahrens zulassen.

Zusammenfassend ist die therapeutische Wirksamkeit der rTMS bei Angsterkrankungen derzeit noch nicht ausreichend belegt. Inkonsistenzen hinsichtlich der verwendeten Stimulationsparameter, vergleichsweise wenig kontrollierte Studien sowie die Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive erschweren es, gezielte Effekte und Wirkmechanismen zu identifizieren. Entsprechende Hinweise für die Gestaltung zukünftiger Studien wurden abgeleitet und dargestellt. Angesichts der zahlreichen vielversprechenden Befunde sind für weitere Forschungsvorhaben insbesondere eine Vereinheitlichung methodischer Aspekte sowie verbindlichere Richtlinien notwendig, um zuverlässigere Aussagen über therapeutische rTMS-Effekte bei Angsterkrankungen treffen zu können.

Take Home Message

Zahlreiche Befunde weisen auf eine potenzielle Wirksamkeit der rTMS bei Angsterkrankungen hin. Die Datenlage ist mit nur wenigen randomisierten klinischen Studien jedoch als unzureichend zu erachten. Inkonsistenzen hinsichtlich der verwendeten Stimulations-Parameter erschweren zudem die Vergleichbarkeit der Studien. Größere kontrollierte Studien, ggf. auch unter Einbeziehung bildgebender Verfahren, müssen folgen, um eine differenzierte Aussage über das therapeutische Potenzial dieses Verfahrens machen zu können.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (7): 427–435
- 2 Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602
- 3 Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 163–173
- 4 Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 669–682
- 5 Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG et al. Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients. *Med Care* 2005; 43: 1164–1170
- 6 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (1): 8–19
- 7 Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE et al. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (5): 489–496
- 8 Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 (10): 718–779
- 9 Dengler W, Selbmann HK (Hrsg.). Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Bd. 2 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopff; 2001
- 10 Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9 (4): 248–312
- 11 Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (4): 621–632
- 12 James A, Soler A, Weatherall R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004690

- 13 Bundespsychotherapeutenkammer. BPTK-Studie zu Wartezeiten in der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung: Umfrage der Landespsychotherapeutenkammer und der BPTK. Berlin: 2011
- 14 Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012; 26 (5): 583–589
- 15 Bandelow B, Rütger E. Treatment-resistant panic disorder. *CNS Spectr* 2004; 9 (10): 725–739
- 16 Heilman KM, Gilmore RL. Cortical influences in emotion. *J Clin Neurophysiol* 2008; 15 (5): 409–423
- 17 Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353–375
- 18 Davis M, Walker DL, Miles L et al. Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 105–135
- 19 Davis M. The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. In: Aggleton JP (ed.) *The Amygdala: a functional analysis* Oxford: Oxford University; 2000: 213–253
- 20 Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviours. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 417: 38–50
- 21 Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476–1488
- 22 Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 494–501
- 23 Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *NeuroReport* 2000; 11: 43–48
- 24 Taylor SF, Phan KL, Decker LR et al. Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *NeuroImage* 2003; 18: 650–659
- 25 Dresler T, Ehlis AC, Plichta MM et al. Panic disorder and a possible treatment approach by means of high-frequency rTMS: a case report. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 991–997
- 26 Domschke K, Braun M, Ohrmann P et al. Association of the functional 1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 349–355
- 27 Boshuisen ML, Ter HGJ, Paans AMJ et al. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 126–135
- 28 DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 788–796
- 29 Reuter-Lorenz PA, Davidson RJ. Differential contributions of the two cerebral hemispheres to the perception of happy and sad faces. *Neuropsychologia* 1981; 19: 609–613
- 30 Wedding D, Stalans L. Hemispheric differences in the perception of positive and negative faces. *Int J Neuroscience* 1985; 27: 277–281
- 31 Schutter DJ, de Weijer AD, Meuwese JD et al. Interrelations between motivational stance, cortical excitability, and the frontal electroencephalogram asymmetry of emotion: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp* 2008; 29 (5): 574–580
- 32 Balconi M, Mazza G. Lateralisation effect in comprehension of emotional facial expression: a comparison between EEG alpha band power and behavioural inhibition (BIS) and activation (BAS) systems. *Laterality* 2010; 15 (3): 361–384
- 33 Wiedemann G, Pauli P, Dengler W et al. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 78–84
- 34 Rauch SL, Savage CR, Alpert NM et al. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997; 42 (6): 446–452
- 35 Lang N, Siebner HR. Repetitive Transkranielle Magnetstimulation. In: Siebner HR, Ziemann U, (Hrsg.) *Das TMS-Handbuch – Handbuch der Transkraniellen Magnetstimulation* 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007: 500–509
- 36 Siebner HR, Ziemann U. Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U, (Hrsg.) *Das TMS-Handbuch – Handbuch der Transkraniellen Magnetstimulation* 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007: 28–44
- 37 Kanno M, Matsumoto M, Togashi H et al. Effects of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test. *J Neurol Sci* 2003; 211: 5–14
- 38 Keck ME, Engelmann M, Müller MB et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res* 2000; 34 (4): 265–276
- 39 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. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24: 337–349
- 40 Hedges DW, Higginbotham BJ, Salyer DL et al. Transcranial Magnetic Stimulation effects on one-trial learning and response to anxiogenic stimuli in adult male rats. *J ECT* 2005; 21 (1): 25–30
- 41 Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety* 2000; 12 (3): 178–187
- 42 Keck ME, Welt T, Müller MB et al. Repetitive Transcranial Magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacol* 2002; 43 (1): 101–109
- 43 Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E et al. Theta Burst Stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45 (2): 201–206
- 44 Cárdenas-Morales L, Grön G, Kammer T et al. Exploring the after-effects of Theta Burst Magnetic Stimulation on the human motor cortex: a functional imaging study. *Hum Brain Mapp* 2011; 32 (11): 1948–1960
- 45 van Honk J, Schutter DJ, d'Alfonso AA et al. 1 Hz rTMS over the right prefrontal cortex reduces vigilant attention to unmasked but not to masked fearful faces. *Biol Psychiatry* 2002; 52 (4): 312–317
- 46 Baeken C, De Raedt R, Van Schuerbeek P et al. Right prefrontal HF-rTMS attenuates right amygdala processing of negatively valenced emotional stimuli in healthy females. *Behav Brain Res* 2010; 214 (2): 450–455
- 47 Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. Transcranial Magnetic Stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (2): 162–166
- 48 Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J et al. Antidepressant effects of augmentative Transcranial Magnetic Stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 441–448
- 49 Jaafari N, Rachid F, Rotge JY et al. Safety and efficacy of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (3): 164–177
- 50 Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (12): 1133–1141
- 51 Michael N, Gössling M, Reutemann M et al. Metabolic changes after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003; 17 (11): 2462–2468
- 52 George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial Magnetic Stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8 (4): 373–382
- 53 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208–1216
- 54 Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (2): 201–205
- 55 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 (3): 163–171
- 56 Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F et al. Rapid-rate Transcranial Magnetic Stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348 (9022): 233–237
- 57 Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 201: 239–243
- 58 Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53 (9): 555–566

- 59 Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O et al. Theta Burst Stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2009; 65 (9): 778–784
- 60 Rossi S, Hallett M, Rossini PM et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of Transcranial Magnetic Stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120 (12): 2008–2039
- 61 Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 (2): 455–471
- 62 Zwanzger P, Fallgatter AJ, Zavorotnyy M et al. Anxiolytic effects of Transcranial Magnetic Stimulation – an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm* 2009; 116 (6): 767–775
- 63 Diemer J, Vennewald N, Domschke K et al. Therapy-refractory panic: current research areas as possible perspectives in the treatment of anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 (Suppl 2): S127–S131
- 64 Phillips KA, Stein DJ, Rauch SL et al. Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V? *Depress Anxiety* 2010; 27 (6): 528–555
- 65 Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depress Anxiety* 2008; 25 (4): 317–329
- 66 Berkowitz RL, Coplan JD, Reddy DP et al. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Rev Neurosci* 2007; 18 (3): 191–207
- 67 Sleith C. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Methodology Checklist 2: Controlled Trial.. Zugriff am 18.03.2013 von <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
- 68 Guaiana G, Mortimer AM, Robertson C. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation in panic disorder: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39 (11): 1047
- 69 Zwanzger P, Minov C, Ella R et al. Transcranial Magnetic Stimulation for panic. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (2): 315–316
- 70 Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord* 2007; 102 (1): 277–280
- 71 Prasko J, Záleský R, Bares M et al. The effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28 (1): 33–38
- 72 Mantovani A, Aly M, Dagan Y et al. Randomized sham controlled Transcranial Magnetic Stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid depression. *J Affect Disorders* 2013; 144 (1): 153–159
- 73 Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD et al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (7): 1092–1098
- 74 Bystritsky A, Kerwin LE, Feusner JD. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder: 6-month follow up. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (3): 431–432
- 75 De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (1): 51–57
- 76 Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 (12): 1361–1372
- 77 Schienle A, Ebner F, Schäfer A. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261 (4): 303–307
- 78 Monk CS, Telzer EH, Mogg K et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (5): 568–576
- 79 McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 (3): 276–279
- 80 Grisaru N, Amir M, Cohen H et al. Effect of Transcranial Magnetic Stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44 (1): 52–55
- 81 Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (3): 270–276
- 82 Cohen H, Kaplan Z, Kotler M et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (3): 515–524
- 83 Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA et al. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord* 2009; 23 (1): 54–59
- 84 Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive Transcranial Magnetic Stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (8): 992–999
- 85 Watts BV, Landon B, Graft A et al. A sham controlled study of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul* 2012; 5 (1): 38–43
- 86 Couturier JF. Efficacy of rapid-rate repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30 (2): 83–90
- 87 Galletly C, Gill S, Clarke P et al. A randomized trial comparing repetitive Transcranial Magnetic Stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychol Med* 2012; 42 (5): 981–988
- 88 Padberg F, Zwanzger P, Keck M et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27 (4): 638–645
- 89 Cheeran B, Talelli P, Mori F et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008; 586: 5717–5725
- 90 Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol* 2011; 93 (1): 59–98
- 91 Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T et al. How does Transcranial Magnetic Stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex* 2009; 45 (9): 1035–1042
- 92 Roth Y, Amir A, Levkovitz Y et al. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by Transcranial Magnetic Stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24 (1): 31–38
- 93 Zangen A, Roth Y, Voller B et al. Transcranial Magnetic Stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005; 116 (4): 775–779
- 94 Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV et al. A randomized controlled feasibility and safety study of deep Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; 118 (12): 2730–2744
- 95 Harel EV, Rabany L, Deutsch L et al. H-coil repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* [Epub ahead of print]
- 96 Levkovitz Y, Sheer A, Harel EV et al. Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimul* 2011; 4 (4): 266–274
- 97 Lisanby SH, Gutman D, Luber B et al. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (5): 460–463
- 98 Rossi S, Ferro M, Cincotta M et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol* 2007; 118 (3): 709–716