

# 8. Transkraniell magnetisk stimulering (TMS)

## Vagusnervstimulering (VNS)

---

### Slutsatser

Det saknas tillräcklig evidens för en specifik effekt av TMS. Dess värde i förhållande till Elektrokonvulsiv behandling (ECT) är inte heller klarlagt. Långtidseffekt och säkerhet efter längre tids behandling är otillräckligt dokumenterade.

Effekten av VNS är otillräckligt dokumenterad.

## Transkraniell magnetisk stimulering

### Inledning

Transkraniell magnetisk stimulering (Transcranial Magnetic Stimulation – TMS) är en i psykiatrin ny teknologi som innebär att man med hjälp av en elektromagnetisk spole lokalt kan alstra elektrisk aktivitet i hjärnbarken. Principen bakom är att elektrisk ström som passerar en spole ger upphov till ett magnetiskt fält. Om det magnetiska fältet fås att snabbt växla i styrka kan elektrisk energi alstras sekundärt i ett närliggande medium som har egenskapen att leda elektrisk ström.

I praktiken går behandling med TMS till så att man placerar en elektromagnetisk spole på patientens huvud och det magnetiska fält som alstras passerar skallbenet och penetrerar hjärnvävnaden någon eller några centimeter. Den lokala elektriska energi som framkallas i hjärnbarken får nervcellerna att depolarisera. Genom att använda en elektromagnetisk spole med speciell form, t ex lindad som en åtta, kan man få det magnetiska fältet mer fokuserat och på så sätt stimulera en avgränsad del

av hjärnbarken. Barker och medarbetare i England presenterade 1985 den första moderna TMS-apparaten och därefter vidtog en snabb teknisk utveckling [3]. De första åren efter introduktionen användes tekniken främst till att stimulera den motoriska hjärnbarken i diagnostiskt syfte. Till en början kunde man ge enbart enstaka pulser och en puls räcker för att framkalla en enkel muskelrörelse. Modern apparatur kan ge upprepade pulser och tekniken betecknas med rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) om stimuleringen sker snabbare än en gång per sekund (1 Hz).

Det användningsområde som dragit till sig mest publikt intresse är TMS som potentiell antidepressiv behandlingsmetod. Redan i slutet av 1980-talet rapporterades att TMS kunde ha effekter på sinnesstämningen och i början av 1990-talet kom de första studierna på deprimerade patienter. Det stora intresset för TMS som antidepressiv behandlingsmetod har bl a utgått från önskemålet att hitta en metod som kan ersätta ECT. En fördel framför ECT är att man inte behöver framkalla ett epileptiskt anfall och patienten kan vara helt vaken under behandlingen. Man har börjat undersöka effekter på andra psykiatriska sjukdomstillstånd, såsom mani, schizofreni, PTSD (posttraumatiskt stressyndrom) [75] men också på neurologiska sjukdomar som t ex Parkinsons sjukdom [68] och stroke [5]. TMS har dessutom en växande roll som metodik för att studera komplexa processer i kontrollen av motoriska fenomen och kognition [30,64].

Om metodens verkningsmekanismer vid depression vet man inget säkert. Många olika effekter har rapporterats, framför allt från studier på försöksdjur [57]. Man kan se dels lokala effekter i stimulerade områden, dels sekundära effekter i andra delar av hjärnan sannolikt förmedlade genom transsynaptiska förbindelser. TMS tycks kunna påverka monoaminer, vissa aminosyror, vissa neuropeptider men också neuroendokrina system som HPA-axeln. Påverkan på gennivå med effekter på syntesen av vissa nervtillväxtstimulerande ämnen (neurotrofiner, framför allt BDNF) har föreslagits som den ultimata mekanismen. På människa har man med moderna avbildningstekniker (MR, SPECT, PET) sett påverkan på blodflöde och glukosomsättning regionalt i hjärnan [53]. Data har rapporterats från en PET-studie som visar ökad frisättning av

dopamin i nucleus caudatus [70]. Man har kunnat se både likheter och skillnader i mekanismer jämfört med andra antidepressiva behandlingsmetoder [37]. Metoden är dock unik med sin möjlighet att lokalt kunna påverka hjärnan.

## Frågeställningar

Har TMS en specifik terapeutisk effekt vid depression?

Hur effektivt är TMS i jämförelse med andra behandlingsmetoder?

Hur stabil är effekten av behandlingsserie med TMS?

Vilka risker och biverkningar finns det vid behandling med TMS?

## Metod

Publicerade studier har sökts i Medline och Embase. Följande sökord har använts: "transcranial magnetic stimulation", "TMS", "depression", "clinical trial". Det har även skett ett handsökningsarbete med hjälp av referenslistor i original- och översiktsartiklar. Sökning har skett t o m 2003-06-30. Granskningen av TMS-litteraturen har inte enbart begränsats till randomiserade kontrollerade studier pga att metoden är ny och fortfarande otillräckligt dokumenterad.

## Resultat

### Jämförelser mellan aktiv och simulerad behandling

Sammanlagt 20 studier har hittats där man jämfört aktiv TMS med simulerad TMS; 4 med överkorsningsmetodik [12,20,33,56] och 16 med parallella grupper [1,4,6,9,14,15,17,27,29,34,40,41,43,54,55,71] (Tabell 1).

Överkorsningsstudierna är mycket små och inte lätta att tolka. Det är egentligen bara fasen innan man korsar över behandlingsalternativen som kan ge information om specifik effekt. Av de 16 parallellgrupps-

studierna visar 8 en signifikant skillnad mellan aktiv och simulerad behandling, medan 7 av studierna inte visar någon skillnad och 1 studie innehåller så få patienter att man inte gjort några statistiska beräkningar på skillnaden [1]. Storleken i effekt varierar mellan studierna, men man bör då hålla i minnet att förutsättningarna varierar bl a med avseende på hur behandlingen givits. Alla studier, utom den av Klein och medarbetare, är mycket små [34]. De flesta studier innehåller enbart eller till största delen patienter som i olika grad inte svarat på farmakabehandling. I några studier har TMS testats som tilläggsbehandling till läkemedelsbehandling. I de flesta studier har TMS-spolen placerats på vänster sida prefrontalt (vänster DLPFC), men i några har alternativa placeringar av spolen prövats och i en studie har man behandlat bilateralt [42]. Bilateral prefrontal TMS gav inte bättre effekt än simulerad behandling. I en annan studie, som är mycket sparsamt rapporterad, har man specifikt behandlat patienter med bipolär depression [9]. Studien visar signifikant bättre effekt med aktiv behandling.

En Cochranerapport har presenterats, i vilken man gjort ett flertal metaanalyser för att belysa effekten av TMS [46]. Rapporten har sedan utvidgats något och nyligen publicerats i form av en artikel i *British Journal of Psychiatry* [47]. I den största delanalysen som baserar sig på nio kontrollerade jämförelser, där man använt rTMS med vänstersidig placering av spolen och behandlat under 2 veckor, finner man en signifikant bättre effekt med aktiv TMS. Den slutliga konklusionen blir dock att det finns otillräcklig evidens för att betrakta TMS som en effektiv behandlingsmetod vid depression. Man utesluter dock inte möjligheten att det kan finnas en terapeutisk effekt men bättre studier behöver göras. Förutom tekniska faktorer kan det ringa antalet patienter i de studier som hittills gjorts, liksom att patienterna varit farmakarefraktära och stått på mediciner under TMS-behandlingen ha bidragit till den dåliga effekten.

Den enda kontrollerade studie som utförts på mänskliga patienter, är en jämförelse av högersidig prefrontal behandling med simulerad behandling [32]. Båda grupperna förbättrades signifikant utan någon som helst skillnad i antimanisk effekt.

*Sammanfattningsvis*, ungefär lika många kontrollerade studier talar för som emot att TMS har en antidepressiv effekt och en metaanalys ger inte särskilt uppmuntrande besked. Samtidigt är studierna utförda på så pass olika sätt, framför allt tekniskt, och det är oklart hur stor vikt man kan fästa vid resultaten från en metaanalys. Frågan om TMS har en specifik antidepressiv effekt kan för närvarande inte besvaras.

## Jämförelser med ECT

I några få studier har man försökt belysa frågan om hur effekten av TMS förhåller sig till den vid ECT (Tabell 2). I en studie av Grunhaus och medarbetare fann man ingen skillnad i effekt mellan TMS och ECT vid behandling av patienter med egentlig depression utan psykotiska drag [24]. Däremot hade ECT en klart bättre effekt på deprimerade patienter med psykotiska drag. De 40 patienterna randomiserades till behandling med antingen TMS eller ECT, men utvärderades med vetskap om vilken behandling som givits. De första 8 patienterna fick bara 400 magnetpulser per behandling vilket är ett litet antal. Vid sammanställning av flera olika TMS-studier förefaller det som att den antidepressiva effekten är relaterad till antalet pulser [16,22].

I en studie av Pridmore och medarbetare med både randomisering och blind utvärdering fann man ingen skillnad i effekt mellan metoderna mätt med HDRS men däremot fördel för ECT på BDI [61]. I vardera gruppen ingick 16 terapirefraktära patienter.

I en tredje studie randomiserades 22 terapirefraktära patienter antingen till enbart ECT, tre behandlingar/vecka under 2 veckor, eller till ECT + TMS enligt modellen en ECT följt av fyra TMS-behandlingar/vecka under 2 veckor [60]. Patienterna skattades blint. Båda grupperna förbättrades signifikant och i lika stor utsträckning. Denna studie kan av uppenbara skäl inte anses utgöra en renodlad jämförelse av de två behandlingsformerna.

I en fjärde studie randomiserades 25 svårt deprimerade patienter till behandling med antingen TMS eller bitemporal ECT [31]. Ingen signifikant skillnad noterades mellan de två behandlingsmetoderna i

denna mycket lilla studie, varken i procentuell sänkning på HDRS eller andelen som uppnått  $\geq 50$  procents sänkning respektive en slutpoäng  $\leq 8$  på samma skala.

I den femte studien randomiserades 40 farmakarefraktära patienter med depression utan psykotiska drag till antingen TMS eller unilateral ECT [25]. Totalt svarade 58 procent av patienterna och det var ingen skillnad mellan metoderna. Elbehandling given med modern apparatur och unilateral elektrodplacering kan vara mindre effektiv vid de relativa strömmängder som gavs i denna studie, men å andra sidan utgör svarsandelen 60 procent, ungefär vad man kan förvänta sig vid behandling av patienter som inte svarat på farmaka.

*Sammanfattningsvis* finns fem publicerade studier där TMS jämförts med ECT, men inte i någon av studierna sker en jämförelse med simulerad behandling. Dessutom är en av studierna inte någon renodlad jämförelse. Materialet innehåller för få och för små studier för att ge någon klar uppfattning om hur metoderna förhåller sig till varandra, och i ännu mindre utsträckning ger studierna underlag för att ersätta ECT med TMS i klinisk verksamhet. Fyndet att TMS inte är lika bra som ECT på deprimerade patienter med psykotiska drag är intressant men måste undersökas i ytterligare studier.

## Långtidsaspekter

Det finns mycket få studier som försökt belysa frågan om hur pass varaktig den antidepressiva effekten av TMS är. I en första publicerad långtidsuppföljning av patienter som behandlats med antingen TMS eller ECT, beskriver Dannon och medarbetare att endast cirka 20 procent av patienterna i båda grupperna återföll inom 6 månader [7]. Detta får betraktas som ett gynnsamt utfall, även för ECT. Svagheter med denna enda studie är att den var öppen, att få patienter ingick och att patienterna fick farmaka under uppföljningsperioden som dessutom var något kort.

I en preliminär rapport beskriver Dannon och medarbetare [8] att man på nytt framgångsrikt behandlat fyra patienter som återfallit efter en

tidigare TMS-serie, och i en tysk fallbeskrivning [69] redogör man för en uttalat behandlingsresistent patient som fått underhållsbehandling med TMS i kombination med medicinering med tämligen gott resultat.

I en av de metaanalyser som redovisas i Cochranerapporten finner man ingen skillnad mellan aktiv och simulerad behandling 2 veckor efter avslutad behandling [46]. Analysen baserar sig på tre av de nio studier som ingick i den analys som visade signifikant skillnad direkt efter avslutad behandling.

## **Barn och ungdomar**

Det enda som finns rapporterat rörande behandling av yngre patienter är en beskrivning av sju ungdomar i åldern 16–18 år, som i Boston deltagit i tre olika forskningsprojekt [72]. Fyra patienter led av depression och tre av schizofreni. Av de fyra patienterna med depression förbättrades två, varav en noterade huvudvärk under behandling. Djurstudier har visat att det är lättare att inducera synaptiska förändringar hos yngre personer vilket skulle kunna tala för att barn är känsligare för effekter av TMS.

## **Biverkningar**

Eftersom TMS inte varit föremål för större systematiska studier av varken effektivitet eller säkerhet på det sätt som görs med läkemedel, är kunskaperna om biverkningar och risker ofullständiga. Av kända risker är faran för att utlösa epileptiska anfall det man mest vill undvika. Minst åtta fall finns rapporterade (sex friska försökspersoner och två deprimerade patienter) [74]. Risken är sannolikt större om den stimulerade personen har någon form av hjärnskada eller abnormitet och om stimuleringen är intensiv och långvarig. Man har därför vid en konferens 1996 formulerat tentativa riktlinjer för hur man ska bedriva TMS på ett så säkert sätt som möjligt utan att ge alltför mycket avkall på terapeutiska möjligheter [73]. Ett problem är att kramptröskeln varierar avsevärt mellan olika personer.

Som vid de flesta antidepressiva behandlingar har några fall av hypomani och mani, under eller direkt efter en behandlingsserie, rapporterats

[10,67]. Huruvida detta kan anses stärka bevisen för att TMS har en antidepressiv effekt är dock svårt att veta eftersom det hos den aktuella patientgruppen finns en ökad risk för att spontant utveckla maniska symtom.

Effekter på neuropsykologiska funktioner är inte tillräckligt väl studerade och de resultat som finns är något motsägande. I en aktuell klinisk studie där svårt deprimerade patienter behandlats intensivt med TMS finner man dock med ett omfattande testbatteri inga tecken på neuropsykologisk funktionsförsämring [48]. I några avseenden finner man viss förbättring (arbetsminne–exekutiv funktion, objektiva minne och finmotorisk hastighet) som inte tycks relaterad till den antidepressiva effekten. Det finns andra studier som talar för att vissa funktioner kan förbättras av TMS, exempelvis ”verbal fluency” [13] och ”executive functioning” [50]. Det finns ytterligare studier som visat att minnesfunktioner kan förbättras av TMS [23]. Men det finns också studier som visat att minnesfunktioner kan försämrats (WMS-R logical memory subtest) [74]. Arbetsminnet kan försämrats av TMS vid stimulering av vänster prefrontalcortex till skillnad från vid högersidig stimulering [51]. På det hela taget tycks dock risken för neuropsykologisk försämring vara liten när TMS används som depressionsbehandling [48]. I en nyligen publicerad studie där man givit bilateral behandling med olika stimuleringsparametrar på vänster och höger sida finner man, med ett begränsat testbatteri, ingen neuropsykologisk påverkan [42]. Liksom för terapeutiska effekter torde placeringen av den elektromagnetiska spolen och typen av stimulering ha betydelse varför ytterligare studier är angelägna.

I några få studier har man undersökt förekomst av hormonella förändringar utan att kunna påvisa några särskilda effekter förutom i en studie av George och medarbetare där man fann en ökning av TSH (hormon som stimulerar sköldkörteln) som dessutom var kopplad till uppkomsten av ett förbättrat stämningsläge [21]. Nahas och medarbetare fann med hjälp av MR-teknik inga strukturella hjärnförändringar efter 2 veckors behandling med rTMS (totalt 16 000 pulser) [52]. Inom ramen för nuvarande användningssätt av TMS finns inget som talar för att ”kindling”-fenomen kan uppkomma eller att man framkallar skador

i hjärnvävnaden [74]. Studier på djur har visat att även med intensiv stimulering under lång tid är risken liten för hjärnskador.

I en tysk studie har man behandlat råttor under 11 veckor med rTMS [58]. I denna studie försämrades inte råttornas kognitiva förmåga och inte heller fann man några strukturella förändringar i försöksdjurens hjärnor. Det finns också preliminära data som talar för att kronisk behandling med rTMS kan ge upphov till tillväxt (sprouting) av nervceller i hippocampus, ett fenomen som förefaller vara gemensamt för flera andra antidepressiva behandlingsmetoder [39].

*Sammanfattningsvis* talar nuvarande kunskap för att TMS, som administreras med försiktighet och enligt de riktlinjer som föreslagits, inte ger upphov till några kvardröjande biverkningar. Fortsatta studier är dock nödvändiga, särskilt mot bakgrund att behandling prövas med alltmer stimuleringsintensiva former i syfte att få bättre terapeutisk effekt.

## Diskussion

Den dokumentation som finns övertygar inte om att TMS har en specifik antidepressiv effekt. De flesta studier är dock små, med både brister och olikheter i uppläggning. I stort sett samtliga kontrollerade studier har utförts på mer eller mindre farmakarefraktära patienter, vilket bl a speglar att ett syfte med metoden har varit att hitta en ersättning för ECT, eller åtminstone ett komplement. Några få direkta jämförelser med ECT har gjorts med i stort sett jämförbar effekt, men man ska då komma ihåg att ECT inte är lika effektiv på farmakarefraktära patienter som på ett oselekerat material. I en av studierna förefaller det dock som om ECT ger bättre effekt på depressioner med psykotiska drag.

Det är svårt att studera TMS dubbelblint i samma mening som man kan studera läkemedel. Simulerad behandling har hitintills oftast inte inneburit verklig simulering [38]. Magnetspoler som är avsedda för simulerad behandling har börjat användas först på senare tid. Tidigare har den aktiva magnetspolen använts även vid simulerad behandling men vinklad på ett annat sätt mot huvudet, vilket den observante patienten kunnat märka och dessutom kan man inte utesluta att patienten trots

vinklingen påverkats till viss del. Nya placebo-polar ger dessutom ifrån sig samma klickande ljud som aktiva polar. Däremot kan man inte utan vidare kompensera för den sensation som förnimmes i skalpen när magnetpulser passerar.

Det finns ännu stora oklarheter kring vilka de optimala stimuleringsbehandlingsparametrarna är. Vilken stimuleringsfrekvens är optimal, vilken intensitet i förhållande till motortröskeln ska användas, hur många pulser ska ges per behandling, vilket ska tidsintervallet mellan pulstågen vara? Vilken stimuleringsposition är den optimala? Det har också visat sig att det inte är helt lätt att reproducera en viss position, varken inom eller mellan individer [28]. Dessutom vet man mycket litet om samspelet mellan alla dessa olika faktorer.

I ett arbete av Kozel och medarbetare fann man att de som svarade på behandling med TMS var signifikant yngre jämfört med de som inte svarade, vilket skulle kunna antyda att behandlingsmetoden är mindre lämpad för äldre patienter [36]. Fyndet behöver klarläggas ytterligare [43].

*Sammanfattningsvis* är TMS en mycket intressant metod, såväl terapeutiskt som diagnostiskt. Och att man kan framkalla effekter i hjärnan är otvetydigt. Men, med hänsyn till att varken antidepressiva effekten är säkerställd eller att eventuella ogynnsamma effekter är tillräckligt väl kartlagda, framför allt långtidsaspekter, liksom att eventuella optimala behandlingsparametrar ännu inte är identifierade, bör metoden fortfarande betraktas som experimentell.

## Vagusnervstimulering

### Inledning

Vagusnervstimulering (VNS) är ytterligare en ny metod för behandling av terapiresistenta depressioner [35]. Metoden kommer också från neurologin och används sedan flera år tillbaka vid svårbehandlad epilepsi, även i Sverige. Effekten av VNS vid epilepsibehandling kvarstår

vid långtidsanvändning och kan t o m förbättras [49]. Inom psykiatrin befinner sig denna behandlingsform i mycket tidig utveckling [18,19]. Elektroder kopplade till en stimulator av pacemakerliknande typ ansluts till vänster vagusnerv i nackregionen med hjälp av ett relativt enkelt operativt ingrepp.

Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men vagusnerven innehåller till största delen afferenta trådar med projektioner till bl a delar av hjärnan som har med reglering av sinnesstämningen att göra, exempelvis locus coeruleus och limbiska systemet. Redan 1938 rapporterade Bailey och Bremner att man med stimulering av vagusnerven kunde utlösa aktivitet i synbarken på katt [2]. Både djurstudier och kliniska studier vid epilepsi talar för att metoden har effekt på flera olika transmittorsubstanser som är av intresse vid depression och ångest, bl a serotonin, noradrenalin och GABA [18].

## Metod

Publicerade studier har sökts i Medline och Embase. Det har även skett ett handsökningsarbete med hjälp av referenslistor i original- och översiktsartiklar. Det finns endast en tillverkare av pulsgeneratorer för VNS: Cyberonics Inc, Houston, Texas, USA. Kontakt har tagits med tillverkarens representant i Skandinavien.

## Resultat

### Antidepressiv effekt

Det finns mycket få publicerade studier av effekter av VNS på depressiva symtom. I en dubbelblind kontrollerad studie av effekten på epilepsi under 6 månaders behandling med VNS, mätte man också effekter på depressiva symtom [11]. Totalt 9 av de 11 patienterna i studien minskade i MADRS-poäng och medelvärdet var signifikant lägre för hela gruppen efter både 3 och 6 månader. Studien var öppen och den långa observationstiden utesluter inte möjligheter till spontan förbättring. Det finns en annan öppen studie av effekten på epilepsi där man prospektivt även mätte effekter på affektiva symtom med Cornell Dysthymia Rating

Scale (CDRS), HDRS<sub>25</sub> och BDI [26]. Tjugo patienter fick VNS och efter 3 månaders behandling såg man en signifikant förbättring på samtliga skalor. Man kunde dock inte se något samband mellan antidepressiv och antiepileptisk effekt.

I den första specifika studien vid depression, en öppen enarmad studie, ingick 30 behandlingsrefraktära patienter från fyra olika amerikanska centra [63]. Ytterligare 30 patienter har studerats vid samma centra och med samma studieuppläggning och adderats till de redan rapporterade 30 patienterna [66]. Det som krävdes var att patienterna fyllde kriterierna för egentlig depression, hade behandlats med minst två olika antidepressiva medel utan effekt, med minst 6 veckors psykoterapi och hade en minimipoäng på HDRS<sub>28</sub>  $\geq 20$ . I själva verket hade de flesta patienter fått många olika behandlingar och medeldurationen av aktuell episod var 9,9 år (0,3–49,5 år). De första 2 veckorna efter inoperation var pulsgeneratoren ej påslagen, utan patienternas vetskap. Därefter fick patienterna stimulering under 10 veckor. Andelen patienter som svarade var 31 procent, definierat som minst 50 procents sänkning på HDRS, och 15 procent av patienterna blev per definition återställda (HDRS  $\leq 10$  poäng). Endast en patient svarade under första 2 veckorna när stimuleringsapparaten inte var påslagen. Fortsatt uppföljning av de 30 första patienterna har visat att den terapeutiska effekten kvarstår (siffror ej redovisade i publikationen) [63].

Av intresse är att man utifrån de 60 studerade patienterna kunde identifiera vissa prediktiva faktorer. Patienter som behandlats med många olika farmaka eller som inte svarat på ECT uppvisade sämre effekt av VNS. Patienter som aldrig behandlats med ECT hade nästan fyra gånger större chans att svara på VNS. Författarna drar av detta slutsatsen att VNS lämpar sig bäst för patienter med en måttlig grad av resistens mot tidigare antidepressiv behandling.

I en publicerad 1-årsuppföljning av de första 30 patienterna [45] och i en presenterad uppföljning av samtliga 60 patienter [44], finner man att både andelen som svarat och som blivit återställda ökat jämfört med

under akutfasen. Dock är ökningen signifikant endast för antalet patienter som blivit återställda (remission-rate). Siffrorna talar för att metoden kan ha en gynnsam långtidseffekt.

I en preliminär rapport från den första studie där man jämfört parallella grupper som fått aktiv respektive simulerad behandling, finner man ingen signifikant skillnad i effekt mellan behandlingsformerna (information från tillverkaren). Som förklaring anges bl a att den stimulering som givits vid aktiv behandling varit jämförelsevis försiktig liksom att observationstiden – 8 veckor – är alltför kort. Den fullständiga rapporten kommer att bli av stort intresse liksom den fortsatta uppföljningen.

## **Biverkningar**

Metoden ger inte upphov till cirkulatoriska biverkningar i den utsträckning man skulle kunna befara. I rapporten av Rush och medarbetare beskrevs två patienter (7 procent) som fick hypertoni [63]. I rapporten av de 60 patienterna var heshet den vanligaste biverkan (55 procent) [66]. Man kunde också besväras av smärtor där de kirurgiska ingreppen gjorts (30 procent), få huvudvärk (22 procent) eller känna smärtor i nacken (17 procent). Hosta förekom i 17 procent. Till detta kom besvär från mage och diverse mer eller mindre väldefinierade symtom i mindre frekvens. Biverkningarna var dock vanligen av lindrig karaktär. Ingen av patienterna avbröt sitt deltagande i studien pga biverkningar. Vissa biverkningar som hänger samman med stimuleringen av vagusnerven upphör när stimuleringen stängs av.

Enstaka fall av agitation, hypomani liksom försämrad depression har rapporterats [18], liksom ett fall av återinsjuknande i depression under pågående underhållsbehandling av epilepsi [59].

I den öppna studien fann man att VNS gav upphov till förbättring i flera olika kognitiva test, framför allt hos de som förbättrades med avseende på depressionssymtom [65]. Man såg inga tecken på negativ kognitiv påverkan.

## Diskussion

Vagusnervstimulering (VNS) har förts fram som en ny behandlingsmetod vid terapirefraktär depression. Det finns endast en publicerad studie av metoden på denna patientgrupp [66]. Studien är, om än välgjord, öppen och riskerar att ha de felkällor som vidlåder den typen av studie, t ex utvärdering som inte görs blint och avsaknad av kontrollgrupp. Hur pass effektiv metoden är går således inte att bestämma från denna enda studie. Dock finns tecken som talar för att metoden skulle kunna ha en specifik antidepressiv effekt åtminstone i vissa fall. I den nämnda studien svarade endast 1 av 60 patienter under den initiala singelblinda kontrolltid när apparaten inte var påslagen och den effekt som senare initierades rapporteras kvarstå, kanske t o m ytterligare förbättras under längre tids behandling. Den patientgrupp som ingick i studien förefaller ha varit uttalat svårbehandlad och sannolikheten för en placeboeffekt torde inte vara lika stor som i ett oselekterat material av deprimerade patienter.

Metoden har ett teoretiskt stort intresse och sannolikt effekt på vissa patienter som inte svarat tillräckligt väl på antidepressiva läkemedel. Fördelar är att metoden redan finns etablerad för kliniskt bruk och att den tolereras väl. Biverkningarna är av annorlunda art jämfört med andra behandlingsmetoder och kan styras. Nackdelar är att både apparat och procedur är kostsamma och att frågorna kring metodens effekter och plats i behandlingen av depression är många [62]. Dokumentationen är ännu så länge ytterst sparsam.



**Tabell 1** TMS – jämförelser mellan aktiv och simulerad behandling vid depression.

Författare År, referens	Design	Antal pat	Antal behandlingar	Placering
Pascual-Leone 1996 [56]	Överkorsnings- studie, blind	17	5 5 5 5 5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim Hö DLPFC Hö DLPFC – Sim Vertex
George 1997 [20]	Överkorsnings- studie, blind	12	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Kimbrell 1999 [33]	Överkorsnings- studie, blind	4 5 3 1	10/10 10/10 10/10 10/10/10	Centrala kortex
Eschweiler 2000 [12]	Överkorsnings- studie, blind	12	5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Avery 1999 [1]	Parallell, blind	4 2	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Klein 1999 [34]	Parallell, blind	36 34	10	Hö DLPFC Hö DLPFC – Sim
Loo 1999 [40]	Parallell, blind	9 9	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Padberg 1999 [55]	Parallell, blind	6 6 6	5	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim

<b>Intensitet (motor- tröskel)</b>	<b>Hz</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
90%	10 Hz	HDRS: 45% sänkning Vä DLPFC > Sim	DSM-III-R: Eg depression med psykotiska drag. Farmakarefraktära pat. Alla pat fick beh med alla positioner i olika ordning
80%	20 Hz	HDRS: 23% sänkning (A) HDRS: 15% ökning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression
80%	20/1 1/20 Sim/20 Sim/20/1	1 Hz > 20 Hz	DSM-III-R: Eg depression, uni- eller bipolära. PET-studie
90%	10 Hz	HRDS: 22% sänkning (A) HDRS: 7% ökning (S)	DSM-IV: Egentlig depression. Alla pat på antidepressiva
80%	10 Hz	HRDS: 49% sänkning (A) HRDS: 23% sänkning (S)	DSM-IV: Uni + bipolär depr. Farmakarefraktära patienter. Ingen statistisk beräkning
110%	1 Hz	HDRS: 47% sänkning (A) HDRS: 22% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Ej farmakarefraktära enl def! Fick behålla tidigare medicinering
110%	10 Hz	Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression, uni + bi. Farmakarefraktära
90%	0,3 Hz 10 Hz	HDRS: 19% sänkning (0,3 Hz) HDRS: 6% sänkning (10 Hz) HDRS: 6% ökning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression, uni. Farmakarefraktära pat

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare År, referens</b>	<b>Design</b>	<b>Antal pat</b>	<b>Antal behandlingar</b>	<b>Placering</b>
Berman 2000 [4]	Parallell, blind	10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
George 2000 [17]	Parallell, blind	10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Garcia-Toro 2001 [14]	Parallell, blind	17 18	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Manes 2001 [43]	Parallell, blind	10 10	5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Szuba 2001 [71]	Parallell, blind	9 5	20 (10 x 2)	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Garcia-Toro 2001 [15]	Parallell, blind	11 11	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Boutros 2002 [6]	Parallell, blind	12 9	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Dolberg 2002 [9]	Parallell, blind	10 10	10	?

<b>Intensitet (motor-tröskel)</b>	<b>Hz</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
80%	20 Hz	HDRS: 34% sänkning (A) HDRS: 2% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
100%	5 Hz 20 Hz	HDRS: 26% sänkning (20 Hz) HDRS: 45% sänkning (5 Hz) HDRS: 21% sänkning (S) Aktiv (5 Hz) > Sim	SADS. "Depressed". Uni + bi. Väsentligen farmakarefraktära pat, medicinfrä under studien
90%	20 Hz	HDRS: 30% sänkning (A) HDRS: 10% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression, uni. Farmakarefraktära pat som behöll den antidepressiva medicineringen
80%	20 Hz	HDRS: 40% sänkning (A) HDRS: 29% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: 18 pat eg depression, 2 pat dystymi (A). Farmakarefraktära pat. Ålder ≥50
100%	10 Hz	Aktiv > Sim (POMS-Dep) (HDRS <sub>6</sub> : p <0,1)	DSM-IV: Eg depression. Aktiv beh innehöll 3 grupper (high, intermediate, low dose)
90%	20 Hz	HDRS: 45% sänkning (A) HDRS: 45% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Samtliga pat behandlades även med sertralín 50 mg x 1. TMS gavs add-on
80%	20 Hz	HDRS: 32% sänkning (A) HDRS: 18% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
?	?	HDRS: 29% sänkning (A) HDRS: 17% sänkning (S) Aktiv > Sim	Bipolär depression

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare År, referens</b>	<b>Design</b>	<b>Antal pat</b>	<b>Antal behandlingar</b>	<b>Placering</b>
Padberg 2002 [54]	Parallell, blind	10 10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Herwig 2003 [27]	Parallell, blind	13 12	10	Vä/hö DLPFC Parieto-occipital position – Sim
Höppner 2003 [29]	Parallell, blind	10 10 10	10	Vä DLPFC Hö DLPFC Vä DLPFC – Sim
Loo 2003 [42]	Parallell, blind	9 10	15	Vä + hö DLPFC Vä + hö DLPFC – Sim

<b>Intensitet (motor- tröskel)</b>	<b>Hz</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
100% 90%	10 Hz	HDRS: 30% sänkning (A) HDRS: 15% sänkning (A) HDRS: 7% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
110% 90%	15 Hz	HDRS: 31% sänkning (A) HDRS: 2% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Samtidig farmakabehandling
90% 110%	20 Hz 1 Hz	HDRS: genomsnittlig sänkning för samtliga patienter – 62% Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Samtidig farmakabehandling
90%	15 Hz	HDRS: 24% sänkning (A) HDRS: 21% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat. Samtidig bilateral stimulering med två spolar

**Tabell 2** Jämförelser mellan TMS och ECT vid depression.

<b>Författare År, referens</b>	<b>Design</b>	<b>Beh</b>	<b>Antal pat</b>	<b>Antal beh</b>	<b>Placering</b>
Grunhaus 2000 [24]	Öppen, randomiserad	TMS ECT	20 20	20 9–13	Vä DLPFC Uni/Bi
Pridmore 2000 [61]	Enkelblind, randomiserad	TMS ECT	16 16	12,2 6,2	Vä DLPFC Uni
Pridmore, 2000 [60]	Enkelblind, randomiserad	ECT ECT + TMS	11 11	6 2 + 8	Uni Uni + Vä DLPFC
Janicak 2002 [31]	Öppen, randomiserad	TMS ECT	13 9	10–20 4–12	Vä DLPFC Bi
Grunhaus 2003 [25]	Dubbelblind, randomiserad	TMS ECT	20 20	20 10,2	Vä DLPFC Uni/bi

<b>Intensitet (motor- tröskel)</b>	<b>Hz</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
90%	10 Hz	HDRS: 61% sänkning HDRS: 40% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression ± psykotiska drag. Farmakarefraktära. ECT signifikant bättre vid psykotiska drag
100%	20 Hz	HDRS: 56% sänkning HDRS: 66% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära. Antalet beh ej förbestämt
100%	20 Hz	HDRS: 77% sänkning HDRS: 71% sänkning ECT + TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära. De flesta behöll farmaka under behandling
110%	10 Hz	HDRS: 55% sänkning HDRS: 64% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression, bi + uni. Väsentligen medicin fria. Antalet beh ej förbestämt
90%	10 Hz	HDRS: 45% sänkning HDRS: 48% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära, men medicin fria förutom BDZ

## Referenser

1. Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(2):114-7.
2. Bailey P, Bremner F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* 1938:405-12.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-7.
4. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):332-7.
5. Boniface SJ. Plasticity after acute ischaemic stroke studied by transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):713-5.
6. Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002; 113(3):245-54.
7. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals – preliminary report. *Biol Psychiatry* 2002;51(8):687-90.
8. Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Shemer L, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation is effective in the treatment of relapse in depression. *Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2000;4: 223-6.
9. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:94-5.
10. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001;49(5):468-70.
11. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42 (2-3):203-10.
12. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99(3):161-72.
13. Evers S, Böckermann I, Nyhuis PW. The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport* 2001; 12(13):2915-8.
14. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-

- resistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):271-5.
15. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):546-8.
16. George MS. New depression treatment strategies. What does the future hold for therapeutic uses of minimally invasive brain stimulation? In: Gredden JF, editor. *Review of Psychiatry*. Washington D.C: American Psychiatric Press; 2001;p. 103-42.
17. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):962-70.
18. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(4):757-83.
19. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):287-95.
20. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1752-6.
21. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):172-80.
22. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):835-45.
23. Grafman J, Wassermann E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* 1999;37(2):159-67.
24. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):314-24.
25. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(4):324-31.
26. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1(2):93-99.
27. Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, Wunderlich A, Walter H, Spitzer M, et al. Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-naviga-

- tion according to PET data. *J Psychiatr Res* 2003;37(4):267-75.
28. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):58-61.
29. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(2):103-9.
30. Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000;131(1):1-9.
31. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002;51(8):659-67.
32. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003;5(1):36-9.
33. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46(12):1603-13.
34. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):315-20.
35. Kosel M, Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *J Ect* 2002;18(4):189-92.
36. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(3):376-84.
37. Levkovitz Y, Grisaru N, Segal M. Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(6):608-16.
38. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001;49(5):460-3.
39. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(3):259-273.
40. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):946-8.

41. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49(7):615-23.
42. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33(1):33-40.
43. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001;13(2):225-31.
44. Marangell LB, George MS, Rush AJ, Sackeim H, Nahas Z, Husain M, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) continues to show benefit for chronic or recurrent treatment resistant depression up to two years after implant. In: U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-18, 2001; Boston MA; 2001.
45. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):280-7.
46. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
47. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
48. Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 2003;114(6):1125-32.
49. Morris GL, 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53(8):1731-5.
50. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;58(8):1288-90.
51. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol* 2001;112(9):1672-5.
52. Nahas Z, DeBrux C, Chandler V, Lorberbaum JP, Speer AM, Molloy MA, et al. Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J Ect* 2000;16(4):380-90.
53. Padberg F, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003;17(6):383-403.
54. Padberg F, Zwanger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, et al.

- Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:638-645.
55. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, 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):163-71.
56. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348(9022):233-7.
57. 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(4):193-215.
58. Post A, Muller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999;11(9):3247-54.
59. Prater JF. Recurrent depression with vagus nerve stimulation. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):816-7.
60. Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 2000;12(3):118-23.
61. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(2): 129-134.
62. Rosenbaum JF, Heninger G. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(4): 273-5.
63. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276-86.
64. Rösler KM. Transcranial magnetic brain stimulation: a tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci* 2001;16:297-302.
65. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dormer JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(1):53-62.
66. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5): 713-28.
67. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, Psarros C, Masdrakis V, Politis A, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003;18(4):196-8.
68. Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mecha-

- nism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248 Suppl 3:III48-52.
69. Smesny S, Volz HP, Liepert J, Tauber R, Hochstetter A, Sauer H. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der Akut- und Langzeittherapie bei therapieresistenter Depression. Eine Falldarstellung. *Nervenarzt* 2001;72(9):734-8.
70. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15):RC157.
71. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):22-7.
72. Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(1):69-75.
73. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(1):1-16.
74. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000;12(3):124-9.
75. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112(8):1367-77.