

Transcraniële magnetische stimulatie als behandelingsvorm voor depressie

D. J. L. G. SCHUTTER

ACHTERGROND Depressie is een veelvoorkomende stemmingsstoornis in Nederland en er is behoefte aan additionele therapievormen.

DOEL Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een vorm van niet-invasieve hersenstimulatie en de afgelopen 15 jaar is onderzocht of deze vorm van stimulatie effectief is in de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis.

METHODE Literatuuronderzoek.

RESULTATEN Onderzoeksresultaten tonen aan dat TMS-behandelingen op de frontale delen van de cerebrale hersenschors veilig zijn en dat het therapeutisch effect vergelijkbaar is met dat van psychotherapie en antidepressiva. Het vergroten van effectiviteit door meer inzicht te krijgen in de precieze werkingsmechanismes, de invloed van individuele verschillen, evenals onderzoek van de duur van het antidepressieve effect vormen belangrijke aandachtspunten voor vervolgstudies.

CONCLUSIE TMS lijkt een veelbelovende toepassing in de behandeling van depressie, maar er resteren nog vele vragen en onduidelijkheden over de effectiviteit en toepasbaarheid.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)6, 343-353]

TREFWOORDEN behandeling, depressie, effectiviteit, stemmingsstoornis, therapie, transcraniële magnetische stimulatie

Depressie is een veelvoorkomende stoornis in Nederland. De jaarprevalentie van een depressieve stoornis wordt geschat op ruim 6% van het totale aantal inwoners in Nederland (De Graaf e.a. 2010). Recent bevolkingsonderzoek laat zien dat in 2007 ongeveer 643.000 mensen van 18-65 jaar leden aan een depressie in engere zin, dysthymie of een bipolaire stoornis (De Graaf e.a. 2010). Naast het psychische leed voor de direct betrokkene en naasten, zijn er ook maatschappelijke kosten. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (VTV 2010) heeft becijferd dat stemmingsstoornissen de maatschappij ruim 1,5 miljard euro kosten als gevolg van directe zorg en kosten die gemoeid gaan met productieverlies, arbeidsverzuim en arbeidsongeschiktheid.

Het volgen van psychotherapie en gebruik van antidepressiva behoren tot de standaardbehandelingen van de depressieve stoornis. Echter, recente meta-analyses duiden op een gematigd effect van zowel psychotherapie als medicamenteuze behandelingen met antidepressiva in vergelijking met geen behandeling of een placebobehandeling (Cuijpers e.a. 2010; Kirsch e.a. 2008). De resultaten van de studie van Kirsch en collega's (2008) suggereren zelfs dat de mate van verbetering in symptomen bij patiënten met een ernstige depressieve stoornis toe te schrijven is aan kleinere placebo-effecten in plaats van aan een sterker effect van medicamenteuze behandeling. Het gematigde effect van psychotherapie is het gevolg van een correctie op de aanzienlijke publicatiebias die in

de literatuur bestaat. Desondanks lijkt een combinatie van beide behandelingen een gunstiger uitkomst te hebben dan monotherapie (Keller e.a. 2000). Hierbij moet men bedenken dat in overeenstemming met de Multidisciplinaire richtlijn *Depressie* (2010) combinatietherapie, in tegenstelling tot monotherapie, slechts bij ernstige, recidiverende depressies wordt aanbevolen.

Voor patiënten met een zeer ernstige therapieresistente depressie is er ten slotte nog elektroconvulsiotherapie (ECT). ECT is een effectieve behandelingsvorm van depressie, maar deze is relatief ingrijpend en heeft een aantal onbedoelde neveneffecten zoals misselijkheid, spierpijn, aandacht- en geheugenstoornissen (Van den Broek e.a. 2005).

Een alternatieve manier om elektrische stroom in het hoofd op te wekken is transcraniële magnetische stimulatie; deze wordt sinds 1993 onderzocht op effectiviteit en toepasbaarheid in de behandeling van depressie.

In dit artikel beschrijf ik de methoden en technieken van transcraniële magnetische stimulatie als toepassing in de behandeling van depressie. Daarna volgt op basis van meta-analytische studies een overzicht over het therapeutisch effect en ten slotte ga ik in op de mogelijkheden en beperkingen van deze relatief nieuwe methode.

De volgende zoekcriteria werden gebruikt in PubMed- en Web of Science-database: 'depression', 'disorder', 'meta-analysis', 'pathophysiology', 'psychiatry', 'transcranial magnetic stimulation', 'treatment'. Wat betreft een weging van de geselecteerde artikelen verwijs ik naar eerder gepubliceerde meta-analyses (Schutter 2009; 2010).

TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE

Geschiedenis

Eén van de eerste gedocumenteerde gevallen waarin de psychologische effecten van het toedienen van elektrische stroom werden aangetoond, dateert van rond 45 voor Christus en werd beschre-

ven door Scribonius Largus in zijn *Compositiones* (editie 1983). Largus was de lijfarts van de Romeinse keizer Claudius en was bekend met de sidderrog die met krachtige elektrische ontladingen zijn prooi verdooft. Hij behandelde een patiënt die leed aan hoofdpijn door een sidderrog op het hoofd van de patiënt te leggen. De elektrische ontlading van de rog resulteerde in een pijnstillend effect.

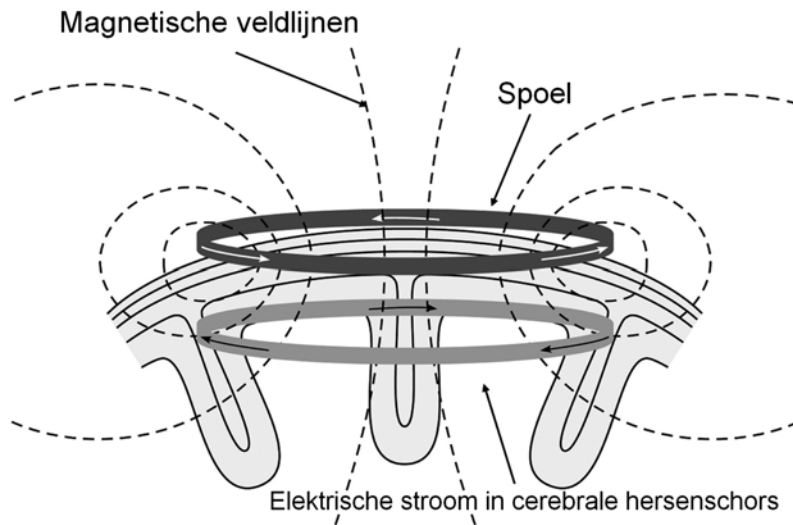
Mechanisme

In 1985 introduceerden de neuroloog Anthony Barker e.a. (1985) een methode waarmee zij op niet-invasieve wijze elektrische stroom in het hoofd konden opwekken en vervolgens de cerebrale hersenschors konden activeren. Deze methode werd bekend onder de naam transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en is gebaseerd op de natuurkundige wetten van Hans Christian Ørsted (1820) en Michael Faraday (1831). Wanneer een kortdurende elektrische stroom (~ 200 µs) door een spoel op het hoofd loopt, wordt een magnetisch veld opgewekt (wet van Ørsted). Vervolgens wekt het magnetische veld lokaal een (secundaire) elektrische stroom op in de buitenste laag van de hersenschors (wet van Faraday).

Barker e.a. (1985) demonstreerden het principe van TMS door een spoel 7-10 cm midden op het hoofd (vertex) te plaatsen en door middel van een magnetische puls een onwillekeurige vingerbeweging te veroorzaken. De vingerbeweging is het gevolg van een transmembraanpotentiaal die ontstaat wanneer een elektrische lading zich snel over een exciterend cellulair membraan beweegt. Deze zorgt vervolgens voor depolarisatie van zenuwcellen in de primaire motorische hersenschors en uiteindelijk voor activering van de corticospinale baan (figuur 1).

Het maximale magnetische veld dat direct onder de spoel door een standaardmachine kan worden gegenereerd, ligt tussen de 1,5 en 2,5 Tesla; dit komt overeen met ongeveer 40.000 keer de intensiteit van het magnetische veld van de aarde.

FIGUUR 1 Schematische weergave van de magnetische veldlijnen als gevolg van elektrische stroom in de spoel (wet van Ørsted) en de geïnduceerde elektrische stroom in de cerebrale hersenschors (wet van Faraday) (bron: Hallett (2007), met toestemming overgenomen)



Doordat de sterkte van het magnetische veld exponentieel afneemt met afstand worden alleen zenuwcellen in de buitenste lagen van de hersenschors geactiveerd. Echter, door de vele verbindingen zijn de effecten van lokale inductie ook in andere gebieden van het brein meetbaar (figuur 2) (Komssi e.a. 2002). Dit stelt onderzoekers in staat studies te verrichten naar functionele netwerken in de hersenen.

Wanneer men TMS voor een langere periode (bijvoorbeeld 15-20 min) toepast, dan kan men afhankelijk van de stimulatiefrequentie functionele veranderingen in de hersenen bewerkstelligen die langer duren dan de stimulatie zelf (Hallett 2007). Op basis van frequentie en intensiteit van de TMS-pulsen kan de prikkelbaarheid van het gestimuleerde gebied worden beïnvloed.

Frequentie Onderzoek heeft uitgewezen dat stimulatiefrequenties van rond de 1 Hz zorgen voor een verminderde prikkelbaarheid van de cerebrale hersenschors, terwijl stimulatiefrequenties van 10 Hz en hoger de prikkelbaarheid van de cerebrale hersenschors significant verhogen (Maeda e.a. 2000). De frequentieafhankelijke modulatie van de prikkelbaarheid vertoont over-

eenkomsten met de 'langetermijndepressie'- en 'langetermijnpotentiatie'-effecten die gevonden zijn na elektrische stimulatie met respectievelijk lage (1 Hz) en hoge frequentie (25-100 Hz) bij dieren (Shepherd 1998; Thickbroom 2007). Met andere woorden, de stimulatiefrequentie kan de -70mV-rustpotentiaal van zenuwcellen respectievelijk verlagen (hyperpolarisatie) of verhogen (depolarisatie).

Studies hebben uitgewezen dat naast de effecten op celmembranniveau ook overdrachtstoffen zoals glutamaat en gamma-aminoboterzuur van invloed zijn op de effecten van TMS (Hallett 2000). In het verlengde hiervan kan het type effect tevens afhangen van de fysiologische basistoestand van het te stimuleren gebied (Silvanto e.a. 2008). Zo is bij patiënten met migraine een toename in prikkelbaarheid van de visuele hersenschors na 1 Hz-TMS waargenomen (Brighina e.a. 2002).

Intensiteit Behalve de frequentie is ook de intensiteit van stimulatie van belang. Deze intensiteit wordt bepaald op basis van de hoeveelheid energie die nodig is om met TMS over de primaire motorische hersenschors in 5 van de

10 gevallen een spierreactie van 50 μ V te induceren (Wassermann 1998). De voornaamste reden voor het bepalen van deze zogenoemde motorische drempel betreft het aspect van veiligheid en ethiek. Er bestaan aanzienlijke individuele verschillen in motorische drempels, die deels verklaard kunnen worden door de fysieke afstand tussen de schedel en hersenen en deels door variatie in neurofysiologie (Wassermann 2002). Het bepalen van de individuele prikkel drempel voorkomt blootstelling aan onnodig hoge intensiteiten tijdens de stimulatie.

De effecten van een enkele TMS-sessie op cerebraal niveau zijn kortdurend en normaal gesproken een uur na stimulatie uitgedoofd. Men veronderstelt dat dagelijkse TMS gedurende een aantal weken nodig is om effecten te realiseren die voor langere tijd aanhouden. Behalve het aantal sessies zou ook een hogere intensiteit positief samenhangen met de duur van het effect (Avery e.a. 2006).

Veiligheid Studies naar de veiligheid van TMS hebben aangetoond dat de techniek ongevaarlijk is en geen nadelige effecten heeft op de gezondheid (Rossi e.a. 2009). Voorwaarden zijn daarbij dat er geen epilepsie voorkomt in de eerste graad van de familie van patiënt en dat er geen metaal in het hoofd van patiënt aanwezig is. De mogelijkheid om op niet-invasieve wijze de hersenen te beïnvloeden biedt vele mogelijkheden voor zowel fundamenteel onderzoek als klinische toepassingen.

BEHANDELING VAN DEPRESSIE

Een Duitse groep onderzoekers beschreef begin jaren negentig de positieve effecten van TMS met hoge frequentie op de linker frontale hersenschors bij twee patiënten met een ernstige depressie (Höflich e.a. 1993). Dit was het begin van een reeks gecontroleerde studies naar de effectiviteit van een TMS-behandeling. Het toepassen van hogefrequentiestimulatie met als doel de activiteit in de linker frontale hersenschors te stimule-

ren vindt zijn oorsprong in eerdere studies die een verband hadden aangetoond tussen depressie en een hypoactieve linker frontale hersenschors (Baxter e.a. 1989).

Een TMS-behandeling bij patiënten met veelal ernstig depressieve en therapieresistente depressie (gedefinieerd als onvoldoende respons op meer dan twee adequate behandelingen met een antidepressivum of ECT) bestaat doorgaans uit 10 tot 20 dagelijkse sessies. Daarbij ligt het aantal stimulaties tussen 800 en 3000 pulsen per sessie en varieert de intensiteit tussen de 80 en 120% van de individuele motorische drempel.

Effectiviteit

Onlangs is een meta-analyse verricht naar de antidepressieve werking van TMS met hoge frequentie, zoals beschreven in 30 kwalitatief hoogwaardige behandelstudies met 1120 patiënten (Schutter 2009). De gebruikte frequenties voor stimulatie lagen tussen de 5 en 20 Hz. Het aantal sessies per behandeling varieerde tussen 5 en 20 ($\mu = 11$). De gemiddelde intensiteit van stimulatie bedroeg 97% van de motorische drempel en het gemiddeld aantal stimulaties lag op 1194 pulsen per sessie. De resultaten van deze studie laten zien dat een echte behandeling significant effectiever is dan het ondergaan van een nepbehandeling. Echter, het therapeutisch effect is van een gematigde grootte (cohens $d = 0,39$; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,25-0,54). Dit komt overeen met resultaten uit eerdere literatuuronderzoeken (Daskalakis e.a. 2008; Lam e.a. 2008) en een recente meta-analyse naar de effectiviteit van TMS bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen (Slotema e.a. 2010).

Herstel cerebrale balans?

Hoewel de effectiviteit van TMS met hoge frequentie wordt toegeschreven aan een toename in activiteit en prikkelbaarheid van het linker frontale hersengebied, heeft een aantal onderzoekers geopperd dat het herstellen van de balans tussen de linker en rechter frontale hersendelen belang-

rijker is dan het verhogen van linkse activiteit in absolute zin (Grisaru e.a. 1994).

Op grond van dit laatste idee heeft men de afgelopen jaren in een aantal onderzoeken specifiek gekeken naar de effectiviteit van lagefrequentiestimulatie op de rechter frontale hersenschors.

De eerste gecontroleerde studie met 67 patiënten met een depressieve stoornis liet zien dat twee weken TMS-stimulatie bij 17 van de 35 patiënten resulteerde in een vermindering met $\geq 50\%$ op de ernst van depressieve klachten. In de groep die een placebobehandeling had ondergaan, reageerden 8 van de 32 patiënten met een reductie met $\geq 50\%$ (Klein e.a. 1999). De stimulatiefrequentie bij TMS-behandelingen met lage frequentie ligt tussen 0,25 en 1 Hz ($\mu = 0,9$ Hz) op een intensiteit van 90-110% ($\mu = 102\%$) van de motorische drempel. Een volledige behandeling duurt doorgaans 5 tot 16 sessies ($\mu = 9$) bestaand uit 120 tot 2000 pulsen ($\mu = 542$) per sessie.

Een recente meta-analyse met 252 patiënten toont aan dat stimulatie met lage frequentie op de rechter frontale hersenschors significant effectiever is dan het ondergaan van een placebobehandeling. Hoewel het antidepressieve effect van TMS met lage frequentie groter ($d = 0,63$; 95%-BI: 0,03-1,24) is dan het effect van die met hoge frequentie ($d = 0,39$; 95%-BI: 0,25-0,54), verschillen beide effectgroottes niet significant van elkaar (Schutter 2010).

Voordelen lage frequentie

Een voordeel van TMS met lage frequentie ten opzichte van die met hoge frequentie is dat de eerstgenoemde doorgaans beter door de patiënten verdragen wordt en ook het aantal bijwerkingen minder is. Het vergelijkingsonderzoek suggereert tevens dat de antidepressieve effecten van lage- en hogefrequentie-TMS vergelijkbaar zijn met de positieve effecten die men in meta-analyses rapporteert voor psychotherapie ($d = 0,42$; 95%-BI: 0,33-0,51) en antidepressiva ($d = 0,32$; 95%-BI: 0,25-0,40) (Cuijpers e.a. 2010; Kirsch e.a. 2008). ECT is de effectiefste, maar ook de ingrijpendste behandeling ($d = 1,53$; 95%-BI: 0,70-2,36) (figuur 3) (Pagnin e.a. 2004).

In de huidige vergelijking van behandelmethodes is overigens geen rekening gehouden met de invloed van mogelijke verschillen tussen meta-analyses omtrent zaken zoals demografische kenmerken, ziektegeschiedenis, duur van de depressieve episode en aanwezigheid van comorbiditeit. Zo heeft men in een aantal studies gevonden dat TMS vergelijkbare effecten kan bewerkstelligen als ECT bij patiënten met een niet-psychotische depressie (Janicak e.a. 2002; Schulze-Rauschenbach e.a. 2005). Echter, patiënten met een psychotische depressie, dit in tegenstelling tot ECT, hebben geen baat bij TMS (Gershon e.a. 2003).

Erkenning en registratie?

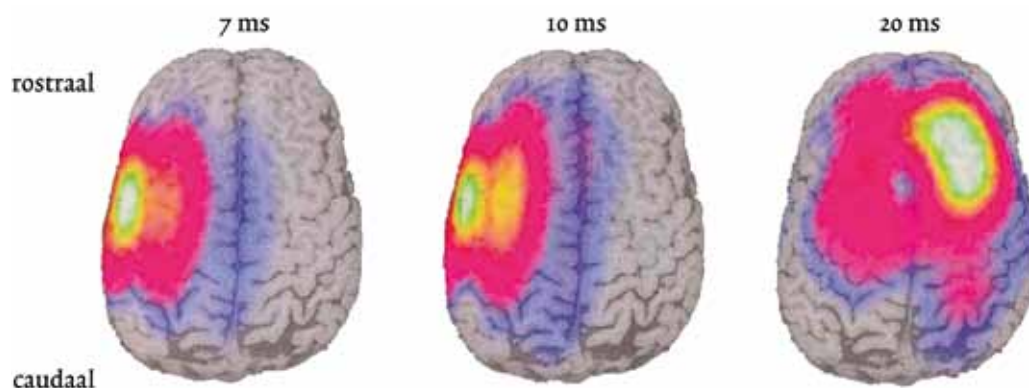
In een eerder verschenen rapport uit oktober 2008 adviseert de Gezondheidsraad additioneel fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en doelmatigheidsstudies met als doel de mogelijkheden en beperkingen van TMS in de psychiatrie, maar ook in de neurologie binnen Nederland verder te onderzoeken (Gezondheidsraad 2008).

TMS is als behandeling reeds geregistreerd in Canada en Israël, en ook de Food and Drug Administration (FDA) heeft in oktober 2008 goedkeuring gegeven voor de Neurostar-TMS-therapie bij therapieresistente patiënten in de Verenigde Staten. De vraag rijst dan ook of dit gezien de effectiviteit van TMS op basis van de bestaande protocollen niet wat voorbarig is.

Verder onderzoek

Het verhogen van de effectiviteit door stimulatieparameters te optimaliseren en meer inzicht te krijgen in de werkingsmechanismen vormt dan ook een belangrijk speerpunt voor de nieuwe generatie onderzoekers. Zo heeft een Canadese onderzoeksgroep gevonden dat sequentiële bilaterale stimulatie van de linker hemisfeer met hogefrequentie-TMS en de rechter frontale hersenschors met lagefrequentie-TMS effectiever is dan alleen stimulatie van de linker of rechter hemisfeer (Fitzgerald e.a. 2006). Dezelfde onderzoeks-

FIGUUR 2 Elektrische activatiepatronen van de ipsi- en contralaterale hemisfeer na een magnetische puls op de linker primaire motorische cerebrale hersenschors (bron: Komssi e.a. (2002), met toestemming overgenomen)

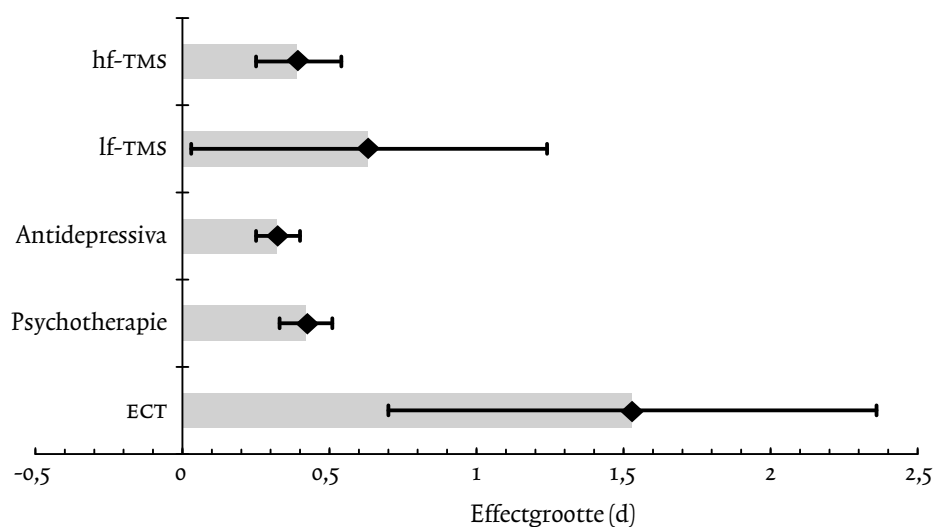


groep heeft ook laten zien dat de therapeutische effecten sterker zijn wanneer de stimulatie wordt voorafgegaan door een kortdurende behandeling van 6 Hz (thètastimulatie) op een lage intensiteit (Fitzgerald e.a. 2008). Een effect dat wordt toegeschreven aan het induceren van snelle plastische veranderingen in de hersenschors, waardoor er een synergetisch effect met de hoofdbehandeling optreedt.

Andere hersengebieden?

Er zijn er aanwijzingen dat het stimuleren van andere hersengebieden dan de prefrontale hersenschors zoals de kleine hersenen en pariëtale hersenschors mogelijk ook antidepressieve effecten heeft. De kleine hersenen zijn nauw verbonden met subcorticale motivationele circuits en met de cerebrale hersenschors (Schmahmann

FIGUUR 3 Effectgroottes en 95%-betrouwbaarheidsintervallen van de verschillende behandelmethodes van depressie; hf-TMS: transcraniële magnetische stimulatie met hoge frequentie; lf-TMS: transcraniële magnetische stimulatie met lage frequentie; ECT: elektroconvulsie therapie



2000). Onderzoek uit de jaren zeventig toonde aan dat elektrische stimulatie van de kleine hersenen leidde tot positieve veranderingen in gemoedstoestand (Heath 1977). Soortgelijke effecten zijn inmiddels ook gevonden met TMS op de kleine hersenen bij gezonde vrijwilligers (Schutter & van Honk 2005; Schutter 2006).

Op basis van de veronderstelde rol van de pariëtale hersenschors in ontwijkingsgedrag, angst en autonome activiteit hebben wij in een eerste studie gekeken naar de antidepressieve werking van TMS met lage frequentie op de pariëtale hersenschors. Uitkomst van de studie was dat een significant groter aantal patiënten een vermindering van $\geq 30\%$ in ernst van depressieve klachten hadden na tien TMS-sessies dan de groep die gedurende tien sessies een nepbehandeling had ondergaan (Schutter e.a. 2009).

Uit een eerdere studie met positronemissietomografie (PET) met ^{11}C -raclopride is gebleken dat hogefrequentie-TMS op de linker prefrontale hersenschors verhoogde dopamineactiviteit in het striatum tot gevolg had (figuur 4) (Strafella e.a. 2001).

Dit onderzoek suggereert dat de antidepressieve effecten niet alleen veroorzaakt worden door modulatie van de cerebrale hersenschors, maar mede het gevolg zouden kunnen zijn van transsynaptische activering van de door dopamine gestuurde subcorticale beloningscircuits. Uit een

recentere PET-studie met ^{11}C -alfamethyl-tryptofaan blijkt ook dat TMS met hoge frequentie op de linker prefrontale hersenschors bij gezonde vrijwilligers de serotonineactiviteit in delen van het limbische systeem bevordert (Sibon e.a. 2007). Samen lijken deze studies te suggereren dat de antidepressieve werking van prefrontale TMS samenhangt met neurochemische veranderingen op subcorticaal niveau.

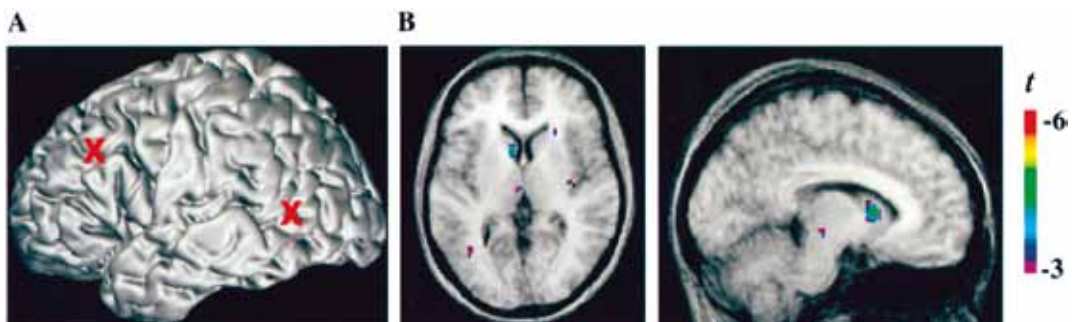
TOEPASBAARHEID

Duur effect

Een van de belangrijkste aandachtspunten bij de toepasbaarheid van TMS is de vraag hoe lang de antidepressieve effecten van een TMS-behandeling aanhouden. Het feit dat een relatief kortduurende behandeling van enkele weken een positief effect sorteert, is opmerkelijk, maar de enkele studies die de beschikking hebben over follow-upgegevens suggereren dat de effecten binnen een aantal weken uitdoven (Martin e.a. 2002). Het initiëren van een effect is een noodzakelijke, maar niet voldoende voorwaarde voor de toepasbaarheid van TMS. Het consolideren van antidepressieve effecten is dan ook een belangrijke uitdaging.

Het starten van reguliere behandelingen tijdens of na beëindiging van de TMS-behandeling zou een logische vervolgstap kunnen zijn (Bretlau

FIGUUR 4 Stimulatielocaties: de linker dorsolaterale prefrontale en occipitale hersenschors (A); afname van ^{11}C -raclopridebindend potentiaal (verhoogde dopamineactiviteit) in de ipsilaterale nucleus caudatus na TMS op de linker prefrontale hersenschors in vergelijking met TMS over de linker occipitale cortex stimulatie (B); (bron: Strafella e.a. (2001), met toestemming overgenomen)



e.a. 2008). Een onderhoudsbehandeling waarbij patiënten regelmatig een kortdurende TMS-behandeling ondergaan, lijkt positieve effecten te sorteren en biedt mogelijkheden in het vervolgtraject (Janicak e.a. 2010; O'Reardon e.a. 2005). De beschikbare gegevens zijn echter nog beperkt en gebaseerd op naturalistische en openlabelstudies. Gecontroleerde studies zullen in de toekomst moeten uitwijzen of dergelijke strategieën toegevoegde waarde hebben.

Individuele verschillen


Ten slotte komt er ook steeds meer aandacht voor de invloed van individuele verschillen zoals leeftijd, geslacht en fysiologische kenmerken op de effectiviteit van TMS. Een groep Taiwanese onderzoekers heeft onlangs gevonden dat een TMS-behandeling niet effectief is bij postmenopauzale vrouwen; dit geeft mogelijk nieuwe aanwijzingen voor de rol van hormonen bij de centrale effecten van TMS (Huang e.a. 2008). Zo is recentelijk aangetoond dat het stresshormoon cortisol een negatieve invloed heeft op de plasticiteit van de cerebrale hersenschors (Sale e.a. 2008). Het gevolg zou kunnen zijn dat hoge cortisolwaarden het brein minder ontvankelijk maken voor de effecten van TMS. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen in hoeverre de effectiviteit van TMS-behandelingen wordt beïnvloed door hormonale verschillen tussen individuen in relatie tot plasticiteit (Schutter & van Honk 2010).

BESLUIT

De afgelopen decennia is onderzoek gedaan naar de veiligheid en werking van niet-invasieve hersenstimulatie van de hersenen met TMS bij depressie. Onderzoeksresultaten wijzen uit dat TMS-behandeling minstens even effectief kan zijn als psychotherapie en antidepressiva. TMS biedt in de praktijk mogelijk een veilig alternatief voor patiënten die niet reageren op reguliere behandelingen of voor patiënten van wie bekend is dat zij

vanwege de bijwerkingen geen antidepressiva gebruiken. Onderzoek naar de precieze werkingsmechanismen, de rol van individuele verschillen en in het bijzonder de duur van de effecten moet uitwijzen in hoeverre we de effectiviteit en de toepasbaarheid van TMS kunnen vergroten.

TMS lijkt een veelbelovende toepassing in de behandeling van depressie, maar er resteren nog vele vragen en onduidelijkheden over de effectiviteit (Fitzgerald 2009).

 Financiële ondersteuning: dr. D.J.L.G. Schutter werd financieel ondersteund door VIDI-subsidie (452-07-012) van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

LITERATUUR

- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, e.a. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 187-94.
- Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243-50.
- Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 41-7.
- Brighina, F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: Effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002; 145: 177-81.
- Broek WW van den, Leentjens AFG, Vliet IM van, Verwey B. Handboek elektroconvulsietherapie. Assen: Van Gorcum; 2005.
- Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 173-8.
- Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 555-66.

- Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depression: lots of promise but still lots of questions. *Brain Stimul* 2009; 2: 185-7.
- Fitzgerald PB, Benitez J, Castella A de, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 88-94.
- Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, e.a. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 52-8.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-45.
- Graaf R de, Have M ten, Dorsselaer S van. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
- Grisaru N, Yeroslavsky U, Abrabanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 287-8.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406: 147-50.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; 55: 187-99.
- Heath RG. Modulation of emotion with a brain pacemaker: treatment for intractable psychiatric illness. *J Nerv Ment Dis* 1977; 165: 300-17.
- Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-5.
- Huang CC, Wei IH, Chou YH, Su TP. Huang effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 821-31.
- Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 659-67.
- Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, e.a. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul* 2010; 3: 187-99.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, e.a. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462-70.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, e.a. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 315-20.
- Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, Kesäniemi M, Soine L, Nikouline VV, e.a. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 175-84.
- Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 621-31.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-5.
- Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, e.a. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003493.
- O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimienta PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1524-8.
- Pagnin D, Queiroz V de, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004; 20: 13-20.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci* 2008; 28: 8285-93.

- Schmahmann JD. The role of the cerebellum on affect and psychosis. *J Neurolinguist* 2000; 13: 189-214.
- Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 410-6.
- Schutter DJLG. Is er een grote rol voor de kleine hersenen in de psychiatrie? *Tijdschr Psychiatr* 2006; 48: 313-7.
- Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39: 65-75.
- Schutter DJLG. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40: 1789-95.
- Schutter DJLG, Laman DM, van Honk J, Vergouwen AC, Koerselman GF. Partial clinical response to 2 weeks of 2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 643-50.
- Schutter DJLG, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 91-7.
- Schutter DJLG, van Honk J. An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 171-8.
- Scribonius Largus. *Scribonii Largi compositiones*. S. Sconocchia, ed. Leipzig: Teubner; 1983.
- Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain (4e dr.)*. New York: Oxford University Press; 1998.
- Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Booi J, Soucy JP, e.a. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtrp trapping. *Neuroimage* 2007; 34: 1658-64.
- Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 447-54.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.
- 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: 1-4.
- Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 2007; 180: 583-93.
- Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
- Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2010.
- 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: 1-16.
- Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1165-71.

AUTEUR

D.J.L.G. SCHUTTER is biopsycholoog en is als universitair hoofddocent verbonden aan de afdeling Psychologische Functieer aan de universiteit van Utrecht.

Correspondentieadres: dr. D.J.L.G. Schutter, Psychologische Functieer, Heidelberglaan 2, 3584CS Utrecht.

E-mail: d.schutter@uu.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-12-2010.

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation as a treatment for depression – D.J.L.G. Schutter –
BACKGROUND The high incidence of depressive disorder in the Netherlands calls for additional forms of therapy. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a form of non-invasive brain stimulation that has been investigated in the last 15 years in order to find out whether this form of stimulation is effective in the treatment of depression.

AIM To discover whether TMS has proved effective in the treatment of depressed patients.

RESULTS Results show that TMS treatment is safe when applied to the frontal lobes of the cerebral cortex and that the therapeutic effect is comparable to the effect of psychotherapy and antidepressants. Future studies should concentrate on an increase in efficiency by providing more insight into the working mechanisms and the effect of individual differences. Follow-up studies are needed to investigate the duration of the antidepressive effect.

CONCLUSION TMS seems to be a promising tool for the treatment of depressive disorders. However, there are many questions and uncertainties about the efficiency and applicability of TMS.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)6, 343-353]

KEY WORDS depression, efficacy, mood disorders, therapy, transcranial magnetic stimulation, treatment