

MEDIZINREPORT

Transkranielle Magnetstimulation: Auf dem Weg zur individualisierten Neuro- medizin

Dtsch Arztebl 2023; 120(50): A-2147 / B-1823

Jooß, Andreas; Ziemann, Ulf

- [Artikel](#)
- [Grafiken/Tabellen](#)
- [Literatur](#)
- [Kommentare/Briefe](#)
- [Statistik](#)

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine wichtige Methode in der neurologischen Diagnostik. Sie könnte sich zunehmend als therapeutisches Verfahren etablieren. Neue Forschungsansätze ermöglichen eine Wirksamkeitssteigerung durch individualisierte Therapieprotokolle.



Foto: Matthieu/stock.adobe.com

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nichtinvasive, schmerzlose Methode zur Reizung des Gehirns, die sich in den Neurowissenschaften und in der Diagnostik und Therapie psychischer und neurologischer Erkrankungen etabliert hat. Zusätzlich wurde die Anwendung von TMS durch Kombination mit anderen funktionellen Untersuchungsverfahren wie der Elektroenzephalografie (EEG) oder der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) erheblich erweitert.

Die Idee der TMS entstand nach erfolgreichen Experimenten zur Stimulation des motorischen Kortex mit transkranieller elektrischer Stimulation (TES) im Jahr 1980. Da die TES jedoch sehr schmerzhaft war, suchte der Ingenieur Prof. Anthony Barker, PhD, nach einer Alternative und entwickelte 1985 mit Kollegen an der University of Sheffield die ersten modernen TMS-Geräte (1). Seitdem ist die Stimulation der schädelnahen Hirnrinde nahezu schmerzlos und technisch einfach mit kurzen Magnetimpulsen möglich. Ursprünglich als Methode zur Beurteilung zentralmotorischer Leitungsbahnen gedacht, hat die TMS wichtige Beiträge in den Neurowissenschaften geliefert, die unsere Kenntnisse über die Funktionsweise des menschlichen Gehirns deutlich erweitert haben. Beispielsweise kann die TMS eine zeitlich begrenzte Funktionsstörung eines Kortexareals induzieren, um Rückschlüsse auf deren funktionelle Relevanz aufzudecken, oder neuroplastische Veränderungen im stimulierten Kortexareal charakterisieren, um neurorehabilitative Verfahren zu optimieren.

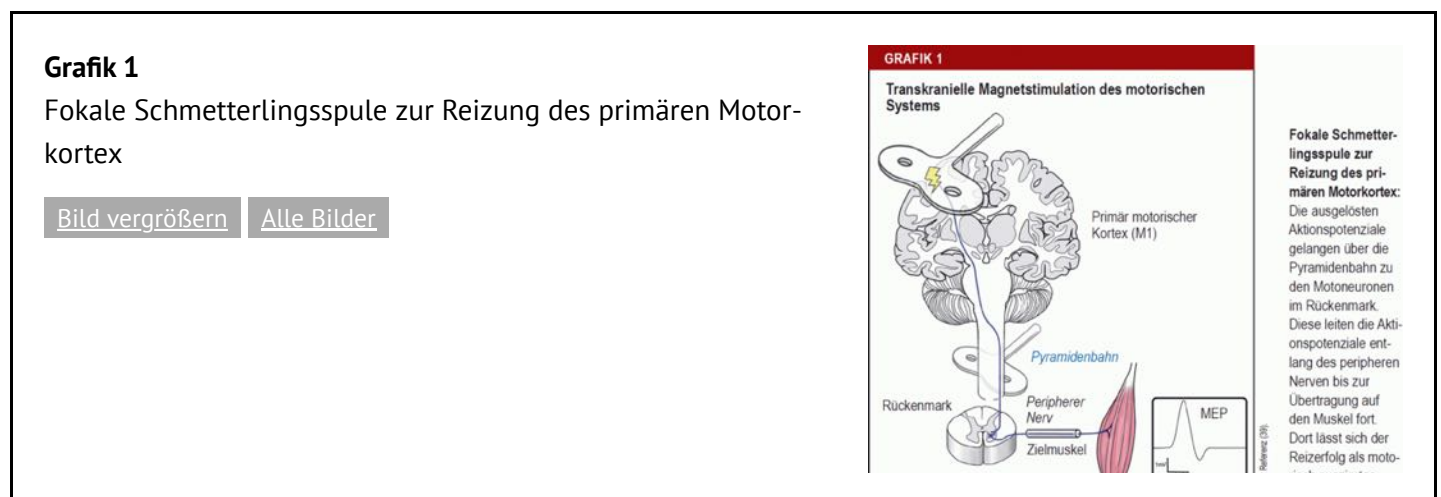
Durch internationale Forschung mit maßgeblicher deutscher Beteiligung offenbart sich zunehmend auch das therapeutische Potenzial der TMS. Die Food and Drug Administration in den USA genehmigte erstmals im Oktober 2008 ein TMS-Gerät zur Behandlung von Patienten mit therapie-refraktärer Depression. In Deutschland wurde die TMS im Jahr 2015 in die Nationale Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression aufgenommen.

Technisch beruht die TMS auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Fließt ein kurzer Stromimpuls durch eine Spule, entsteht ein sich rasch änderndes Magnetfeld von bis zu 3 Tesla, das senkrecht zur Ebene der Spule ausgerichtet ist. Dieses Magnetfeld dringt ungehindert durch die Haut und den Schädel und erreicht so die Hirnrinde, wo es wiederum ein elektrisches Feld induziert, welches bei ausreichender Stärke zu einer Aktivierung von Nervenzellen führt (2). Die Technik eignet sich zur Stimulation von Hirnregionen nahe der Schädeldecke bei einer Eindringtiefe von wenigen Zentimetern, wobei es zu einem exponentiellen Abfall der induzierten elektrischen Feld-

stärke mit zunehmender Entfernung von der Spule kommt (3). Durch die Verwendung von verschiedenen Spulenformen, zum Beispiel Rund- oder Schmetterlingsspule, und Spulengrößen kann für einen gegebenen Anwendungsfall ein optimales elektrisches Feld in der Hirnrinde generiert werden.

Aktionspotenziale ausgelöst

Bei Stimulation des primären motorischen Kortex beispielsweise wird die Spule direkt auf der Kopfhaut über der entsprechenden kortikalen Region platziert. Bei Auslösung eines TMS-Impulses kommt es zu einem kurzen sensiblen Reiz auf der Kopfhaut und einem hörbaren Klick in der Spule. Das induzierte elektrische Feld führt zu einer Aktivierung von Motoneuronen der Pyramidenbahn. Das Aktionspotenzial wird bis zum Rückenmark fortgeleitet und dort auf spinale Motoneurone übertragen. Durch deren Aktivierung gelangt es entlang peripherer motorischer Nerven zu den Muskeln und kann dort schließlich als Muskelzuckung oder als motorisch evoziertes Potenzial (MEP) mittels Oberflächenelektroden aufgezeichnet werden (Grafik 1).



Die jahrzehntelange Erfahrung in verschiedenen Anwendungsbereichen hat gezeigt, dass die TMS unter Beachtung bestimmter Kriterien sicher ist. Die aktuellen Sicherheitsrichtlinien in Abstimmung mit der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) wurden zuletzt im Jahr 2021 aktualisiert und überarbeitet (4). Die häufigsten Nebenwirkungen der TMS sind

leichte und vorübergehende Kopfschmerzen sowie Kribbelparästhesien durch Stimulation der Kopfhaut. Die lauten Klickgeräusche bei Stimulation können den maximal zugelassenen Schalldruckpegel überschreiten (5). Daher sollten Patientinnen und Patienten sowie Untersuchende während der TMS-Anwendung einen Gehörschutz tragen.

Eine äußerst seltene, schwere Nebenwirkung ist die Auslösung von epileptischen Anfällen. Basierend auf einer Umfrage mit mehr als 300 000 TMS-Sitzungen für den Zeitraum 2012–2016, wird das Risiko für epileptische Anfälle auf 7/100 000 geschätzt. Besondere Vorsicht ist bei Personen mit erhöhtem Anfallsrisiko, zum Beispiel Epilepsie, geboten (Risiko für epileptische Anfälle: 33/100 000 TMS-Sitzungen) (6). Eine Kontraindikation für die Anwendung der TMS besteht bei Vorliegen von intrakraniellen und elektrischen Implantaten, zum Beispiel intrakranielle Elektroden oder Cochlea-Implantate (4). Um die Verträglichkeit und Sicherheit von TMS-Protokollen weiter zu verbessern, wurde ein Fragebogen (TMSens_Q, <http://daebl.de/YQ45>) zur systematischen Erfassung von Nebenwirkungen entwickelt (7).

Die am weitesten verbreitete diagnostische Anwendung der TMS besteht in der Funktionsprüfung der Verbindung zwischen primärem motorischen Kortex und Zielmuskel (*Grafik 1*). Als Teil der Routineuntersuchung in der neurologischen Funktionsdiagnostik wird dieses Verfahren täglich in vielen neurologischen Kliniken und Praxen angewandt. Mittels TMS können Schäden im Bereich der zentralen und peripheren motorischen Bahnen nachgewiesen werden. Bei der diagnostischen Anwendung der TMS werden bei supramaximaler Einzelstimulation über der Kopfoberfläche mindestens 5–6 aufeinanderfolgende MEPs aufgezeichnet, wobei nur das MEP mit der größten Amplitude und der kürzesten Latenz berücksichtigt wird (8). Dies erlaubt eine Aussage über die Integrität der am schnellsten leitenden Fasern der Pyramidenbahn.

Durch eine Applikation der Magnetstimulation am Übergang zum peripheren Nervensystem, zum Beispiel Reizung zervikaler oder lumbaler Spinalnervenzwurzeln, und Messung der peripheren motorischen Leitungszeit zum Zielmuskel, gelingt eine Unterscheidung zwischen peripherer und zentraler Schädigung (*Grafik 1*, zweite Spule). Eine besondere Bedeutung hat die TMS daher bei der Diagnostik von Erkrankungen des motorischen Nervensystems, zum Beispiel (9):

- Amyotrophische Lateralsklerose
- Multiple Sklerose
- Schlaganfall
- Bewegungsstörungen
- Erkrankungen des Rückenmarks

Frühzeitige Diagnose möglich

Bei der Amyotrophischen Lateralsklerose degenerieren das erste und das zweite Motoneuron im Motorkortex und Rückenmark mit schneller Krankheitsprogression. Bildgebend fehlt ein zuverlässiges Verfahren zur Identifizierung einer Schädigung des zentralen (ersten) Motoneurons. Auch klinisch kann dieser Nachweis bei subklinischer Beteiligung oder durch eine ausgeprägte Schädigung des zweiten Motoneurons maskiert werden und die Diagnosestellung verzögern. Der Nachweis einer Schädigung des ersten Motoneurons kann mittels TMS bis zu 8 Monate früher im Vergleich zu klinischen Kriterien gelingen, das erhöht die diagnostische Sensitivität (8, 10). Angesichts der aktuellen Entwicklung von kausal wirksamen Medikamenten zur Behandlung der Amyotrophischen Lateralsklerose hat die Frühdiagnose eine besondere Bedeutung (11). Die TMS kann hier eine Schlüsselrolle übernehmen.

Bei der Multiplen Sklerose lässt sich eine Schädigung im Bereich der Pyramidenbahn durch entzündliche Läsionen mit hoher Sensitivität mittels TMS nachweisen. Verlängerungen der zentralmotorischen Leitungszeit können bereits subklinische Schäden aufdecken und korrelieren mit dem motorischen Defizit, dem Behinderungsgrad, der Krankheitsprogression und dem Therapieerfolg (8). Eine ähnlich hohe diagnostische Aussagekraft wird bei zervikaler Myelopathie und anderen Rückenmarkserkrankungen erreicht.

Nach einem Schlaganfall prädiziert die fehlende Auslösbarkeit von MEPs bei Stimulation des ipsiläsionalen Motorkortex in der Akutphase des Schlaganfalls eine schlechte Erholung von motorischen Defiziten (8).

Hirnfunktion nichtinvasiv prüfen

In der Neurochirurgie wird die TMS in einigen Zentren zur präoperativen Planung eingesetzt. Sie ermöglicht die nichtinvasive funktionelle Kartierung des primären motorischen Kortex und kortikaler Sprachareale vor der operativen Entfernung beispielsweise von Hirntumoren (12). Hierdurch können eine radikalere Resektion des Tumors und eine verbesserte Prognose bezüglich rezidivfreiem Überleben und Überlebenszeit erreicht werden. Die Anwendung von TMS zur präzisen Kartierung motorischer und sprachbezogener Hirnareale wurde durch Fortschritte im Bereich der Neuronavigation ermöglicht. Die hierfür erforderliche hochauflösende strukturelle MRT des oder der jeweiligen Betroffenen wird mittels eines computergestützten Verfahrens in Echtzeit auf ein gemeinsames Koordinatensystem übertragen und in Relation zur Spulenposition dreidimensional visualisiert (13). Aufgrund der Möglichkeit der millimetergenauen Bestimmung des Stimulationsortes ist die neuronavigierte TMS im Bereich der Forschung und der therapeutischen Anwendung der TMS nicht mehr wegzudenken.

Kombinationen möglich

Eine andere wichtige methodische Weiterentwicklung bezieht sich auf die Kombination von TMS mit EEG (TMS-EEG). Hierdurch kann mittels EEG der Reizerfolg der TMS direkt aus elektrischen Signalen des Gehirns gemessen werden. Zudem lassen sich Hirnareale außerhalb des motorischen Kortex untersuchen. Beispielsweise kann durch diesen Ansatz aus dem EEG die Komplexität der Reizantwort des Gehirns nach Stimulation, sogenannter Perturbational Complexity Index, bestimmt werden (14). Dieser Index kann die Aufwachprognose von Patientinnen und Patienten aus dem Koma, das Erholungspotenzial von Personen mit Schlaganfall oder das Risiko eines Post-Stroke-Delirs mit zum Teil hoher Genauigkeit vorhersagen (15, 16, 17).

Diese Beispiele illustrieren, dass TMS, insbesondere in Kombination mit anderen Methoden, innovative Anwendungen zur nichtinvasiven diagnostischen und prognostischen Funktionsprüfung des Gehirns ermöglicht.

Zunehmend kommt die TMS als nichtinvasives neuromodulatorisches Werkzeug auch zur therapeutischen Anwendung. Durch repetitive Stimulationsverfahren können abhängig von der Stimulationsfrequenz Aktivitätsveränderungen im stimulierten Hirnareal induziert werden, die über die Dauer der Stimulation hinaus anhalten. Bei der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) wird eine hochfrequente rTMS (> 1 Hz) verwendet, um die Erregbarkeit des stimulierten Kortex über Mechanismen der Langzeitpotenzierung zu erhöhen (18). Die niederfrequente rTMS (< 1 Hz) wird dagegen genutzt, um die kortikale Erregbarkeit ähnlich einer Langzeitdepression zu verringern.

Ein speziell weiterentwickeltes Stimulationsprotokoll der rTMS, die sogenannte Theta-Burst-Stimulation, nutzt kurze Stimulationssalven (50–100 Hz), die durch längere Zeitintervalle (200 Millisekunden, entspricht 5 Hz) voneinander getrennt sind (19). Die Theta-Burst-Stimulation hat sich in einigen Anwendungsbereichen als nützlich erwiesen, um Aktivitätsveränderungen im Vergleich zu konventionellen rTMS-Protokollen mit einer deutlich kürzeren

Stimulationsdauer und möglicherweise sogar länger anhaltend zu beeinflussen (20). Das ermöglicht eine schnellere Durchführung der Therapie in weniger Sitzungen.

Die rTMS kann eine signifikante klinische Verbesserung bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Störungen bewirken. Die beste Wirksamkeitsevidenz besteht für (21):

- die hochfrequente rTMS des primären motorischen Kortex kontralateral zur schmerzhaften Körperseite bei neuropathischen Schmerzen,
- die hochfrequente rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Depressionen und
- die niederfrequente rTMS des kontraläsionalen Motorkortex zur motorischen Erholung nach motorischem Schlaganfall.

Antidepressiv wirksam

Bei Depressionen hat die rTMS in zahlreichen Studien und Metaanalysen eine signifikante antidepressive Wirkung gezeigt. Sie wirkt, indem sie die Aktivität in den Gehirnregionen moduliert, die für die Stimmungsregulation verantwortlich sind. Insbesondere die hochfrequente Anwendung (HF-rTMS) auf den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex hat sich in randomisiert-kontrollierten Studien für die Endpunkte depressive Symptome und Remission als wirksam erwiesen (21, 22). Typischerweise wird die rTMS mehrmals wöchentlich in 20- bis 30-minütigen Sitzungen für 3–6 Wochen angewandt (23). Eine Erhöhung der Anzahl der Sitzungen und der Gesamtzahl der Stimulationsimpulse pro Sitzung ist mit einer erhöhten antidepressiven Wirksamkeit verbunden (24).

Die TMS wurde im Jahr 2015 in Deutschland in die Nationale Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression als Offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0, „Kann“-Empfehlung) bei therapieresistenten Patienten aufgenommen. In der aktuellen Leitlinienversion von 2022 wurde der Empfehlungsgrad auf eine abgeschwächte Positiv-Empfehlung (Empfehlungsgrad B, „Sollte“-Empfehlung) hochgestuft (23). In den USA ist die rTMS seit 2008 zur Anwendung bei Depression zugelassen und in Großbritannien wurde die Anwendung im Jahr 2015 von den jeweiligen Behörden genehmigt (21). In Deutschland wird die rTMS in zahlreichen psychiatrischen Universitätskliniken angeboten und findet zunehmend auch im außeruniversitären stationären und ambulanten Setting Verbreitung. Die gesetzliche Krankenversicherung erstattet die rTMS-Behandlung der Depression noch nicht. Die meisten privaten Versicherungen übernehmen die Kosten. Eine vorangehende Klärung der Kostenübernahme ist in jedem Fall zu empfehlen.

Trotz der zunehmenden weltweiten routinemäßigen Anwendung in der Psychiatrie existiert noch kein Konsens darüber, wie die rTMS-Behandlung von Depressionen nach der akuten Phase fortgeführt werden sollte (21). Zudem ist die Rolle der rTMS im Behandlungsalgorithmus der Depression aufgrund der hohen Heterogenität der veröffentlichten Daten und der in Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen noch nicht eindeutig definiert.

Weiterhin hat sich die rTMS als wirksam zur Verbesserung der motorischen Funktionen nach einem Schlaganfall erwiesen. Sie kann die motorische Erholung nach einem Schlaganfall verbessern, indem sie über kortikale Erregbarkeitsveränderungen die neuronale Plastizität fördert. Basierend auf dem Konzept der durch einen Schlaganfall verursachten interhemisphärischen Dysbalance, werden typischerweise erregbarkeitssteigernde hochfrequente rTMS-Protokolle über der ipsiläsionalen Hemisphäre und erregbarkeitssenkende niederfrequente rTMS-Protokolle dagegen über der kontraläsionalen Hemisphäre angewendet (25, 26). Dabei scheint eine niederfrequente rTMS des kontraläsionalen Motorkortex im subakuten Stadium nach einem Schlag-

anfall am wirksamsten zu sein (21). Diese positiven Ergebnisse wurden insbesondere beobachtet, wenn rTMS direkt vor physiotherapeutischer Übungsbehandlung durchgeführt wurde (27). Sie können bis zu 6 Monate nach der Intervention andauern.

Die rTMS wird in der S3-Leitlinie zur Rehabilitativen Therapie bei Armparese nach Schlaganfall der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese im akuten/subakuten Stadium nach Schlaganfall (Empfehlungsgrad B, „Sollte“-Empfehlung) und auch im chronischen Stadium (Empfehlungsgrad 0, „Kann“-Empfehlung) empfohlen (28). Allerdings kommt die rTMS nach Schlaganfall aufgrund der geringen Verfügbarkeit nur selten oder nur in Spezialambulanzen zum Einsatz, etwa in der TMS-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen. Die rTMS-Therapie zur Förderung der Neurorehabilitation nach Schlaganfall wird bislang in Deutschland von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht regelhaft übernommen.

ZNS-Zustand ist entscheidend

Die größte Herausforderung bei der therapeutischen Anwendung der TMS ist die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Effekte trotz methodischer Weiterentwicklungen der Stimulationsprotokolle. Ein beträchtlicher Teil dieser Variabilität kann durch ständige rasche Schwankungen der endogenen Aktivität des stimulierten Netzwerkes zum Zeitpunkt der TMS-Impulse erklärt werden. Durch eine präzise Synchronisation der rTMS-Impulse mit EEG-gemessener Aktivität im sensorimotorischen Kortex (μ -Rhythmus) konnte gezeigt werden, dass abhängig vom gemessenen Hirnzustand (Phase des μ -Rhythmus) das ansonsten identische rTMS-Protokoll (29):

- entweder einen Effekt ähnlich einer Langzeitpotenzierung bei 90 % der Probanden induzierte, wenn repetitiv Hirnzustände hoher Erregbarkeit stimuliert wurden,

- oder aber keinen Effekt, wenn Hirnzustände niedriger Erregbarkeit stimuliert wurden oder randomisiert abgekoppelt vom Hirnzustand.

Bei Hirnnetzwerkerkrankungen, wie Schlaganfall, Depression, Alzheimer-Erkrankung, Morbus Parkinson, Schizophrenie, zeigen bildgebende und elektrophysiologische Befunde Störungen der räumlich und zeitlich koordinierten Hirnaktivität (30). Als therapeutisches Verfahren ermöglicht die TMS eine Netzwerkstimulation: Die kortikale Stimulation wirkt sich auf die Aktivität des gesamten vernetzten Bereichs und auch auf subkortikale Regionen aus (2). Um dieser Komplexität gerecht zu werden, hat ein Umdenken stattgefunden. So wird heute angenommen, dass eine effektivere Neuromodulation durch eine individualisierte Netzwerkstimulation erreicht werden kann. Entscheidend ist hierbei, zu welchem Zeitpunkt und an welchem/n Knotenpunkt/en das Netzwerk stimuliert wird.

Netzwerkstimulation individuell

Das vom Europäischen Forschungsrat geförderte internationale Synergy-Projekt ConnectToBrain kombiniert die Methoden der EEG-TMS zur Echtzeitanalyse von Gehirnetzwerken mit der Entwicklung eines neuen Multikanal-TMS-Geräts zur individualisierten Netzwerkstimulation (31). Die sogenannte Closed-Loop-Stimulation gilt als einer der vielversprechendsten Ansätze zur Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit der rTMS. Im Gegensatz zu traditionellen Open-Loop-Ansätzen berücksichtigt die Closed-Loop-Stimulation den instantanen Zustand des Gehirns, der vorzugsweise mittels EEG erfasst wird. Hierbei werden alle TMS-Pulse in Echtzeit und in Übereinstimmung mit vordefinierten EEG-Biomarkern an die neuronale Aktivität gekoppelt und so eine hirnzustandsabhängige Stimulation ermöglicht (32, 33). Es gilt, geeignete, therapeutisch relevante Biomarker zu identifizieren, um die Konnektivität zwischen definierten Knotenpunkten in einem Netzwerk möglichst effektiv in eine gewünschte Richtung zu verändern. TMS-EEG-Technologien erlauben

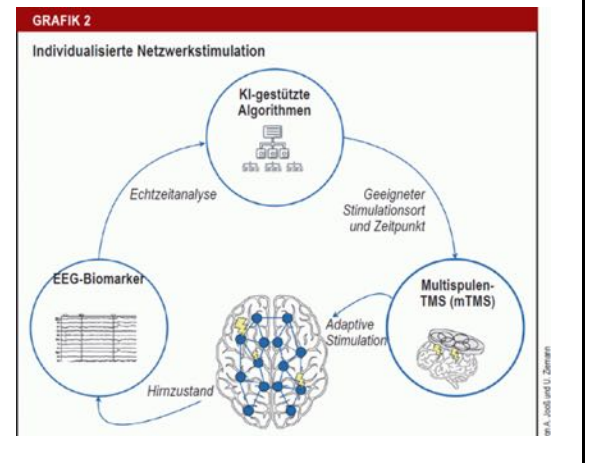
zudem, die durch TMS induzierten Änderungen in Hirnnetzwerken zu messen und diese Information im Sinne des Closed-Loop-Ansatzes für die Adaptation des Stimulationsprotokolls nutzbar zu machen, um therapeutische Effekte zu optimieren. Diese Ansätze sind aktuell Gegenstand intensiver Forschung ([34](#)).

Um jeden Knotenpunkt des Netzwerks nicht nur zeitlich, sondern auch örtlich präzise stimulieren zu können, werden neue Technologien benötigt. Die Multi-Locus-Transkranielle Magnetstimulation (mTMS) ist eine bahnbrechende Technik, die mehrere Spulen übereinander zu einer Einheit integriert. Erstmals erlaubt dies eine volle Kontrolle über das in einer kortikalen Region induzierte elektrische Feld. Der Stimulationsort kann innerhalb weniger als 1 Millisekunde elektronisch, ohne physische Bewegung der Spule, verschoben werden ([35](#), [36](#)). Im Vergleich dazu ist mit einem herkömmlichen TMS-Gerät eine zeitraubende Neupositionierung der Spule notwendig. Die technologischen Entwicklungen sind fortlaufend. Mit 2-Kanal-mTMS-Geräten konnte bereits in einem Closed-Loop-Verfahren ein Algorithmus demonstriert werden, der das Stimulationsziel automatisch anhand der EEG-Antwort optimiert ([37](#)). Erste Studien werden aktuell mit 5-Kanal-mTMS-Geräten durchgeführt ([35](#)).

Mit zunehmender Komplexität der Stimulationsparameter und Algorithmen zur Echtzeitanalyse von EEG-Daten ist der Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) unabdingbar. Die Vision ist eine KI-gestützte, individualisierte therapeutische Neuromodulation, die als lernendes System den Zeitpunkt und Ort der Stimulation in Echtzeit anpasst, um den gewünschten therapeutischen Hirnzustand zu erreichen (*Grafik 2*). In einem motorischen Netzwerk mit 2 Knotenpunkten konnten bereits erste Erfolge erzielt werden ([38](#)).

Grafik 2

Individualisierte Netzwerkstimulation

[Bild vergrößern](#)[Alle Bilder](#)

Die Nutzung KI-gestützter Algorithmen bringt eigene Herausforderungen mit sich. So werden hohe Anforderungen an eine ausreichende Menge von Trainingsdaten und die erforderliche Rechenleistung gestellt. Zusätzlich erfordert die Echtzeitanalyse von EEG-Daten eine äußerst effiziente Datenverarbeitung innerhalb eines schmalen Zeitfensters. Außerdem ist die Entscheidungsgrundlage für KI-gestützte Anpassungen von Stimulationsparametern retrospektiv nicht immer eindeutig nachzuvollziehen.

Personalisierte Neuromedizin

Die TMS hat das Verständnis von Erkrankungen des Nervensystems signifikant erweitert. Durch kontinuierliche Weiterentwicklung ist sie ein wichtiges diagnostisches, prognostisches und therapeutisches Werkzeug. Die Einbindung Künstlicher Intelligenz (KI) in Algorithmen für die Echtzeitdatenanalyse und die Fortschritte bei Multikanal-TMS-Geräten können einen Paradigmenwechsel in der personalisierten therapeutischen Neuromedizin einleiten. Basierend auf Closed-Loop-Stimulationsverfahren kann dies den Weg zu einer individualisierten, automatisierten Neuromodulation ebnen, die die klinische Vielfalt respektiert und sich maßgeschneidert auf die jeweiligen therapeutischen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten einstellt.

Dr. med. Andreas Jooß, Prof. Dr. med. Ulf Ziemann

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Interessenkonflikte: A. Jooß erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. U. Ziemann erklärt, Beraterhonorare von der CorTec GmbH und Gelder für wissenschaftliche Tätigkeiten vom Europäischen Forschungsrat, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung erhalten sowie Gebühren für eine Kongressteilnahme von Elsevier erstattet bekommen zu haben.

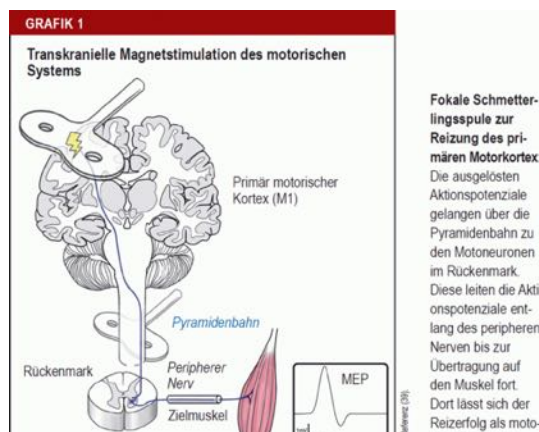
Der Beitrag unterliegt keinem Peer-Review-Verfahren.

Grafik 1

Fokale Schmetterlingsspule zur Reizung des primären Motor-kortex

[Bild vergrößern](#)

[Alle Bilder](#)

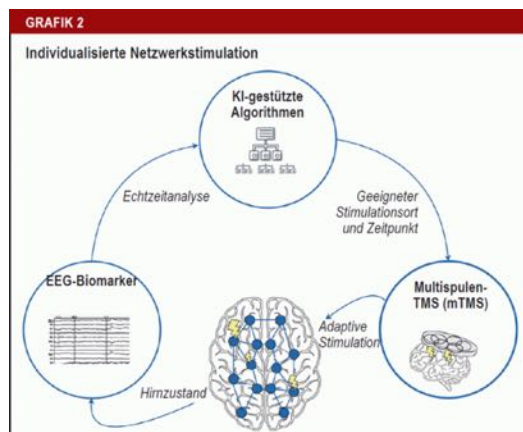


Grafik 2

Individualisierte Netzwerkstimulation

[Bild vergrößern](#)

[Alle Bilder](#)



1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985; 1 (8437): 1106–7 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)

2. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, et al.: Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper. Clin Neurophysiol 2022; 140: 59–97 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
3. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al.: A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2012; 123 (5): 858–82 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
4. Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al.: Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurophysiol 2021; 132 (1): 269–306 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
5. Koponen LM, Goetz SM, Tucci DL, et al.: Sound comparison of seven TMS coils at matched stimulation strength. Brain Stimul 2020; 13 (3): 873–80 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
6. Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI: Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012–2016: results of a survey of active laboratories and clinics. Clin Neurophysiol 2019; 130 (8): 1409–16 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
7. Giustiniani A, Vallesi A, Oliveri M, et al.: A questionnaire to collect unintended effects of transcranial magnetic stimulation: A consensus based approach. Clin Neurophysiol 2022; 141: 101–8 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
8. Vucic S, Stanley Chen KH, Kiernan MC, et al.: Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2023; 150: 131–75 [Cross-Ref](#) [MEDLINE](#)
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2017. Lancet 2018; 392 (10159): 1789–858 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
10. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al.: Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Lancet Neurol 2015; 14 (5): 478–84 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
 11. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al.: Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2022; 387 (12): 1099–110 [Cross-Ref](#) [MEDLINE](#)
 12. Picht T, Mularski S, Kuehn B, et al.: Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Neurosurgery 2009; 65 (6 Suppl): 93–8; discussion 98–9 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
 13. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al.: Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. Neuroimage 2009; 44 (3): 790–5 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
 14. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, et al.: A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Sci Transl Med 2013; 5 (198): 198ra105 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
 15. Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al.: Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. Ann Neurol 2016; 80 (5): 718–29 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
 16. Tscherpel C, Dern S, Hensel L, et al.: Brain responsivity provides an individual readout for motor recovery after stroke. Brain 2020; 143: 1873–88 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
 17. Bai Y, Belardinelli P, Thoennes C, et al.: Cortical reactivity to transcranial magnetic stimulation predicts risk of post-stroke delirium. Clin Neurophysiol 2023; 148: 97–108 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
 18. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, et al.: Consensus: Motor cortex plasticity

- protocols. *Brain Stimulation* 2008; 1 (3): 164–82 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
19. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al.: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45 (2): 201–6 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
20. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, et al.: Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2020; 177 (8): 716–26 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
21. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al.: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131 (2): 474–528 [Cross-Ref](#) [MEDLINE](#)
22. 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): 1208–16 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
23. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung, Version 3.2. 2022. <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3> (last accessed 15 July 2023).
24. Teng S, Guo Z, Peng H, et al.: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017; 41: 75–84 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
25. Murase N, et al.: Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 400–9 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
26. Hummel FC, Cohen LG: Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5 (8): 708–12 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
27. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA: Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke. *Prog*

- Brain Res 2015; 218: 281–311 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
28. S3-Leitlinie Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall, Version: 2.0 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-001> (last accessed 15 July 2023).
29. Zrenner C, Desideri D, Belardinelli P, et al.: Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. Brain Stimul 2018; 11 (2): 374–89 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
30. Grefkes C, Fink GR: Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. Lancet Neurol 2014; 13 (2): 206–16 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
31. Ziemann U, Romani GL, Ilmoniemi RJ: „ConnectToBrain“: Synergy-Projekt zur Closed-loop-Stimulationstherapie von Netzwerkerkrankungen des Gehirns. Nervenarzt 2019; 90 (8): 804–8 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
32. Zrenner C, Belardinelli P, Müller-Dahlhaus F, et al.: Closed-Loop Neuroscience and Non-Invasive Brain Stimulation: A Tale of Two Loops. Front Cell Neurosci 2016; 10: 92 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
33. Baur D, Galevska D, Hussain S, et al.: Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor mu-rhythm. Brain Stimul 2020; 13 (6): 1580–7 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
34. Rösch J, Vetter DE, Baldassarre A, et al.: Individualized treatment of motor stroke: a perspective on open-loop, closed-loop and adaptive closed-loop brain state-dependent TMS. Clin Neurophysiol 2023, DOI: 10.1016/j.clinph.2023.10.004 [CrossRef](#)
35. Nieminen JO, Sinisalo H, Souza VH, et al.: Multi-locus transcranial magnetic stimulation system for electronically targeted brain stimulation. Brain Stimul 2022; 15 (1): 116–24 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
36. Souza VH, Malmi M, Nieminen JO, et al.: Electronic targeting of brain stimulation: design and validation of a 5-coil multi-locus TMS transducer.

Brain Stimulation 2021; 14 (6): P1752. [https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X\(21\)00796-8/fulltext](https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X(21)00796-8/fulltext) (last accessed 5 December 2023) [CrossRef](#)

37. Tervo AE, Nieminen JO, Lioumis P, et al.: Closed-loop optimization of transcranial magnetic stimulation with electroencephalography feedback. Brain Stimul 2022; 15 (2): 523–31 [CrossRef](#) [MEDLINE](#) [PubMed Central](#)
38. Humaidan D, Vetter DE, Metsomaa J, et al.: Reinforcement machine learning for closed-loop rTMS stimulation of brain networks. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation 2021; 14 (6): P3.090. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.346> (last accessed 5 December 2023) [CrossRef](#)
39. Vlachos A, Funke K, Ziemann U: Untersuchung und Modulation kortikaler Inhibition mittels transkranieller Magnetstimulation. e-Neuroforum 2017; 13 (1): 13–22 [CrossRef](#)