

Aspekte der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) in der Neuropsychiatrie

M. Walpoth¹, C. Hörtnagl¹, J. Hinterhölzl¹, M. Gasser¹, A. Conca², H. Hinterhuber¹ und A. Hausmann¹

¹Labor für Transkranielle Magnetstimulation, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck,

²Psychiatrische Abteilung, Landeskrankenhaus Rankweil

Schlüsselwörter

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) – Neuromodulation – LTP – LTD – neurotische Störungen – affektive Störungen – Depression – Manie – Schizophrenie – M. Parkinson – Schmerzsyndrome – höhere kognitive Fähigkeiten

Key words

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) – neuromodulation – LTP – LTD – plasticity – depression – mania – schizophrenia – OCD – anxiety disorder – Parkinson's disease – pain syndromes – higher cognitive functions

Aspekte der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) in der Neuropsychiatrie

Die Autoren geben eine Übersicht über die aktuelle TMS-Literatur. Hierzu wurde Literatur verwendet, die mittels PubMed im Internet bei den Stichworten TMS und rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) gefunden wurden. Durch Querreferenzierung wurden die Daten ergänzt. Beginnend mit einem geschichtlichen Abriß werden die grundlegenden neurophysiologischen Effekte der TMS und rTMS besprochen. Das spannende und vielversprechende Feld der nichtinvasiven Modulation kognitiver Fähigkeiten durch TMS und rTMS wird erläutert. Die Methode erlaubt reversible "funktionelle Läsionen" im Kortex zu erzeugen. Da die Stimulation des Kortex kausal und zeitlich mit einer entsprechenden Funktion verknüpft werden kann, gibt uns die transkranielle Magnetstimulation in Kombination mit bildgebenden Verfahren wie

PET, SPECT und fMRI Einblick in die Organisation neuronaler Netzwerke. Neurophysiologische Phänomene wie LTP (long-term potentiation) und LTD (long-term depression), welche auf rTMS-induzierte plastische Veränderungen hindeuten, konnten nach Stimulation in präklinischen und klinischen Arbeiten nachgewiesen werden. Die therapeutische rTMS-Anwendung bei verschiedensten psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen erscheint als sinnvolle Intervention, weil Veränderungen der Plastizität als pathogenetische Wirkmechanismen bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen diskutiert werden. Krankheitsbilder, bei denen bereits Therapieerfahrungen vorliegen, wie affektive Erkrankungen, neurotische Störungen, schizophrene Psychosen und Morbus Parkinson, werden im folgenden erörtert.

Neuropsychiatric aspects of transcranial magnetic stimulation (TMS)

The authors review the literature in the field of transcranial magnetic stimulation (TMS). For this purpose, a search using PubMed was performed. Additional information was gained by cross-referencing from papers found in the database. Data from controlled studies as well as supplementary information from review articles pertinent to the topic were used. History and the basics of TMS and rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) are presented. The ability of rTMS to noninvasively modulate higher cognitive functions such as learning and memory devel-

oped to a new exciting field. The new method allows to transiently disrupt ongoing cortical processing thus helping to enlighten the causal role of a certain brain area in a certain observable behavior. rTMS in concert with neuroimaging methods like PET, SPECT or fMRI thus allows to analyze neuronal networks. Long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) are phenomena seen in preclinical studies after rTMS, thus reflecting plastic modulation of the brain. In fact, changes in brain plasticity are discussed to be putative mechanisms underlying the etiology of psychiatric diseases like depression. rTMS treatment in depression, mania, anxiety disorders, schizophrenic psychosis and Parkinson's disease as well as in pain syndromes are discussed in the following.

Einführung

Entwicklung der TMS

Jahrelang in der neurologisch-klinischen Routine zur Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit im Einsatz, ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) seit Anfang des letzten Jahrzehnts in der Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen von wissenschaftlichem Interesse [103].

Zwei Prinzipien liegen der TMS zugrunde: erstens die Messung des Verhältnisses zwischen Stimulusintensität und Stärke des erzielten Effekts als Maß der Exzitabilität (Erreg-

barkeit) kortikaler Areale und zweitens die fokale Modulation der Erregbarkeit und damit funktioneller kortikaler Zustände.

Neben den Einzelimpulsstimulatoren wurden auch sogenannte Doppelimpulsstimulatoren mit kurzen Intervallen sowie Stimulatoren zur seriellen hoch- bzw. niederfrequenten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) entwickelt. Dabei handelt es sich um eine grundlegende Weiterentwicklung, mit der völlig neuartige experimentelle, diagnostische und therapeutische Anwendungsgebiete der TMS eröffnet wurden. Im Gegensatz zu Einzelimpulsstimulatoren mit einer maximalen Stimulationsrate von 0,25 – 0,33 Hz, leisten moderne Repetitivstimulatoren Stimulationsfrequenzen bis zu 60 Hz. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eröffnete neue therapeutische Zugänge bei unterschiedlichen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Erst die rTMS ermöglichte eine frequenzabhängige Modulation neuronaler Strukturen.

Neurophysiologische Effekte der transkraniellen Magnetstimulation

Um den Einsatz der rTMS bei den verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen verstehen zu können, braucht es ein Verständnis der Wirkungsweise und der Leistungsfähigkeit dieser Methode. Die derzeit in Gebrauch stehenden Stimulatoren entwickeln eine maximale Feldstärke von 1,5 – 2,2 Tesla. Die mittels 8-förmiger Spule erreichte maximale Fokalität beträgt 0,5 cm² [8]. Die Stimulation kann in eine Tiefe von 1,5 – 2 cm unterhalb des Schädelknochens eindringen [22, 86]. Spulenform und Ausrichtung der Spule, relativ zu den Neuronen, bestimmen Ort und Wirkung der Stimulation [2, 13, 57]. Das Magnetfeld selbst nimmt mit zuneh-

mender Distanz von der Reizspule exponentiell ab. Die Penetrationstiefe ist proportional zum Durchmesser der verwendeten Spule.

Während mittels transkranieller elektrischer Kortexreizung Pyramidenzellen direkt am Axonhügel oder an tiefer gelegenen Ranvier Schnürringen erregt werden, erfolgt mittels transkranieller magnetischer Stimulation eine transsynaptische Aktivierung über vorwiegend tangential angeordnete Interneurone. Diese Annahme stützt sich auf die längere Latenz magnetisch induzierter motorisch evozierter Potentiale (MEP) im direkten Vergleich zu den elektrisch induzierten motorischen Reizantworten.

Die Konfiguration und die Ausbreitung des Magnetfeldes und des induzierten elektrischen Feldes können berechnet werden, jedoch sind die induzierten Ströme schwer vorauszusagen, da sie wesentlich von der spezifischen Impedanz sowie von Inhomogenitäten des menschlichen Gewebes abhängen. Auch scheint die Spule-Kortex-Distanz, die bei älteren Patienten aufgrund der am frontalen Kortex früher einsetzenden Atrophie und der dadurch möglicherweise bedingten Unterdosierung, Einfluß auf die Wirksamkeit zu haben [103, 105]. Ein realistischeres Stimulationsmodell als die bisher verwendeten, welches diese unterschiedlichen Einflüsse berücksichtigt, wurde kürzlich publiziert [96].

Diagnostischer Einsatz der TMS

Pyramidenbahn

Um die Pyramidenbahn funktionell beurteilen zu können, wird der TMS-Einzelimpuls über dem primären Motorkortex (M1) appliziert. Hierzu werden mittels Oberflächen-elektroden motorisch evozierte Potentiale (MEP) vom jeweiligen kontralateralen Zielmuskel abgeleitet.

Die Stimulationsintensität ist typischerweise in Prozentsätzen der Schwellenintensität angegeben, die zum Auslösen eines MEP einer bestimmten Amplitude notwendig ist [98]. M1 weist allgemein das höchste Erregbarkeitsniveau auf, weshalb diese auch den Sicherheitskriterien entsprechend als Referenzregion für die Reizintensität gewählt wird.

Mapping

Einzelimpuls-TMS wird auch im Bereich des "mapping" angewandt [30]. Indem sukzessive unterschiedliche Skalplokalisierungen in kurzen Intervallen mit einer fokalen Spule stimuliert werden, können gleichzeitig die evozierten motorischen Potentiale in Funktion der Skalpposition abgeleitet und deren Amplituden verglichen werden. So ist es möglich, eine Kartographie des Gehirns zu erstellen [8, 16, 61, 98]. So können Untersuchungen über beispielsweise visuelle Wahrnehmungen, motorische Fähigkeiten und Sprachproduktion durchgeführt werden.

Intrakortikale inhibitorische und exzitatorische Mechanismen

Die Doppelimpulstechnik (paired pulse) (ppTMS) hat sich als neue Methode zur Erforschung der neurophysiologischen Aktivitäten intrakortikaler Neurone als nützlich erwiesen. Das Prinzip der ppTMS basiert in der Applikation eines unterschwellig (unterhalb der Motorschwelle) bahnenenden, auch konditionierend genannten Stimulus und einem überschwellig (oberhalb der Motorschwelle) Teststimulus unter besonderer Berücksichtigung des Interstimulusintervalls (ISI). In Abhängigkeit des ISI erfolgt eine Modulierung der MEP-Amplitude. Bei einem zeitlichen Intervall von 1 – 3 ms erfolgt

eine intrakortikale Inhibition, welche die MEP-Amplitude verkleinert. Die intrakortikale Fazilitierung (Bahnung), mit einer vergrößerten Amplitude, ist durch ein ISI von 8 – 15 ms bedingt.

Auch Messungen der ipsi- und kontralateralen "silent period", interkortikalen Inhibition sowie der "long latency intracortical inhibition" sind möglich. Untersucht werden zerebrale physiologische und pathologische Prozesse sowie pharmakologische Effekte. Unterschwellige TMS führt zu einer verkürzten Reaktionszeit auf verschiedene sensorische Reize [76, 95], während die überschwellige Stimulation zu einer Verzögerung der motorischen Reaktion führt [20]. Die überschwellige niederfrequente Stimulation von primärem Motorkortex (M1) supprimiert die MEP innerhalb von Sekunden. Pascual-Leone und Mitarbeiter [72] beschrieben uniforme MEPs in einem Handmuskel nach fokaler rTMS über M1 mit niedriger Frequenz und Intensität, die sich nach Erhöhung von Frequenz und Intensität nach proximal auf die Muskeln im Unterarm, Arm und schließlich bis in die Schulter ausbreiteten. Gleichzeitig nahm die Latenz der MEPs zu, weshalb eine transsynaptische Aktivierung über intrakortikale Interneurone (entsprechend einer ICF) angenommen werden kann.

Therapeutischer Einsatz der rTMS

Die Möglichkeit, mittels rTMS frequenzabhängig an distinkten (umschriebenen) kortikalen Arealen eine Stimulation durchführen zu können, hat der rTMS in der Neuropsychiatrie einen eigenen Stellenwert gesichert [81]. Obwohl der Wirkmechanismus nur teilweise verstanden wird, weisen die rTMS-induzierten neurophysiologischen Effekte auf die plastischen Veränderungen des neuronalen Gewebes hin [89]. Der Begriff neuronale Plastizität beschreibt die Fähigkeit

zur andauernden Veränderung der strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Gehirns. Dies beinhaltet die Modifikation von Membranproteinen (molekulare Plastizität), morphologischen Veränderungen, z.B. Regenerationsvorgänge (strukturelle Plastizität), und Modifikation der synaptischen Übertragungen (funktionelle Plastizität). Grundlage langfristiger plastischer Veränderungen scheint die sogenannte "long-term potentiation" (LTP) respektive die "long-term depression" (LTD) zu sein.

Es ist bekannt, daß eine hochfrequente elektrische Stimulation eine länger anhaltende Verstärkung der postsynaptischen Reizantwort, die sogenannte "long-term potentiation" (LTP), bewirkt [83]. Die LTP wurde in einigen Studien als Grundlage spezieller Formen des Lernens erforscht [34, 46, 91]. Im Gegensatz dazu bewirkt eine elektrische niederfrequente Stimulation eine sogenannte "long-term depression" (LTD), möglicherweise ein reziproker Effekt der LTP, eine Beeinträchtigung oder sogar Auslöschung gelernter Inhalte.

LTP und LTD wurden auch in präklinischen rTMS-Arbeiten nachgewiesen [99]. Klinische rTMS-Studien weisen indirekt auf eine solche Wirkungsweise beim Menschen hin. Neurophysiologische Phänomene, wie z.B. EEG-Veränderungen sowie Veränderungen in der Bildgebung, welche mit dem theoretischen Verständnis neuronalplastischer Modulation vereinbar sind, wurden frequenzabhängig sowohl nach hochfrequenter Stimulation (> 1 Hz) als auch nach niederfrequenter rTMS (1 Hz) beobachtet [11, 12, 53, 64, 99]. Ein direkter Nachweis rTMS-induzierter plastischer kortikaler Veränderungen beim Menschen konnte kürzlich erbracht werden [4]. Eine niederfrequente Stimulation am linken prämotorischen Kortex modifiziert ipsilateral am Motorkortex (M1) die MEP-Amplitude, die motorische Reizschwelle, die ISI sowie Veränderun-

gen, welche bis eine Woche nach der Untersuchung nachgewiesen werden konnten. Auch konnte damit der funktionelle neuronale Regelkreis zwischen Area 4 und M1 gezeigt werden. Die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beruht auf der Dysfunktionalität distinkter, miteinander verbundener Areale. Hierbei wird entsprechend neuerer Konzepte, der Fähigkeit des Gehirns, sich plastisch verändern zu können, eine kausale Rolle zugeschrieben [92]. So liegt die Idee nahe, zur Modulation dieser Dysfunktionalitäten rTMS therapeutisch einzusetzen. Klinische rTMS-Anwendungen beruhen auf der Fähigkeit, spezifische Regionen in ihrer Aktivität entweder hinauf- oder hinunterregulieren zu können. So wurde die rTMS in der Therapie exzitatorischer Syndrome, beispielsweise akustischer Halluzinationen [42], eingesetzt. Aber nicht nur Effekte auf kortikale Areale, welche direkt beeinflusst werden können, sondern auch rTMS-induzierte Veränderungen in subkortikalen Bereichen, welche beispielsweise in der Ätiologie der Depression eine Rolle spielen, wurden beschrieben [38, 40, 49].

Grundlagenforschung höherer Hirnfunktionen

Allgemeines

Derzeitig herrscht rege Tätigkeit auf dem Gebiet der Erforschung höherer Hirnfunktionen mittels TMS/rTMS. Dies spiegelt sich auch in einem in *Science* publizierten Übersichtsartikel wider: Schneller denken mittels rTMS [41]. Nachdem Arbeiten über Depression in den letzten Jahren in der TMS-Literatur dominierten, wurde rTMS in der Modulation anderer kognitiver Prozesse untersucht [26]. Durch Induktion exzitatorischer und inhibitorischer Effekte auf das neuronale Gewebe können räumlich und zeitlich definierte transiente "funktionelle Läsionen" in ver-

schiedenen Hirnregionen induziert werden [80]. So kann beispielsweise durch hochfrequente Stimulation des motorischen Sprachareals der dominanten Hirnhälfte die Sprachproduktion oder der Sprachfluß unterbrochen werden [23, 79]. Auch wurde von einer kontralateralen Unterdrückung des Sehvermögens nach parietaler rTMS berichtet [29]. Kognitive Funktionen scheinen also durch ein Zusammenspiel verschiedener, wenn auch topographisch auseinandergelagerter Zentren sowie deren neuronalen Verbindungen bedingt zu sein. Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) legen eine derartige Konnektivität nahe [36]. Trotzdem sind diese Verfahren mit einer methodenimmanenten Begrenzung behaftet. Sie haben zwar eine höhere räumliche Auflösung als die rTMS, jedoch eine begrenzte zeitliche Auflösung, und können beispielsweise nicht die Zusammenhänge zwischen Aktivierung eines Areals mit deren Funktionen herstellen [18]. Die rTMS kann kognitive Funktionen in unterschiedlichen abgrenzbaren Arealen modulieren, so daß Topographie und Funktion innerhalb kürzester Zeit korreliert werden können. Insbesondere nach der Einzelimpuls-TMS ist es möglich zu sehen, wann und für welchen Zeitraum Funktions- oder Verhaltensänderungen auftreten. Dieser räumliche und zeitliche Zusammenhang wird als "kausale Chronometrie" beschrieben [80, 106].

Modulation kognitiver Funktionen

Plastizität des visuellen Kortex

Die schon erwähnte Eigenschaft der TMS, in umschriebenen Arealen Stimuli zu induzieren, wurde dazu verwendet, die Reorganisation oder

Plastizität des menschlichen Motorkortex nach verschiedenen Störungen zu studieren. Die TMS dient hier als investigatives Instrument zur Erforschung neuronaler Netzwerke und nicht als Therapeutikum. So stellten Pascual-Leone und Torres [74] fest, daß Brailleleser eine verbreitetere kortikale Repräsentanz für den beim Braillesen verwendeten Finger aufweisen als sehende Kontrollpersonen. Die Stimulation des visuellen okzipitalen Kortex verschlechterte die taktile Perzeption bei Blinden, während eine topographisch idente Stimulation bei normalsichtigen Probanden diese Beeinträchtigungen nicht zeigte. Die Autoren schlossen daraus, daß bei Blinden der visuelle Kortex sekundär zu anderen somatosensorischen Aufgaben herangezogen werden kann. Damit erklärten sie die feinere taktile Perzeption bei Blinden im Vergleich zu Normalsichtigen [14]. Cohen und Mitarbeiter [15] zeigten bei 5 Probanden mit erworbener Blindheit im Vergleich mit Probanden, welche von Geburt an oder sehr früh erblindet waren, daß die kreuzmodale plastische Verarbeitung auf jene Probanden limitiert ist, welche ihre Sehfähigkeit vor dem 14. Lebensjahr verloren haben. Das bedeutet, daß der visuelle Kortex mittels der taktilen Stimuli beim Lesen der Brailleschrift aktiviert wird.

Nichtsdestotrotz zeigen TMS-Untersuchungen bei Gesunden, daß sich die visuelle Wahrnehmung bei der zentralen Verarbeitung der visuellen Stimuli nach rTMS über dem okzipitalen Kortex (Area 17) verändert. Diese Aktivierung des okzipitalen Kortex konnte auch während eines visuellen Aktivierungsparadigmas mittels PET sichtbar gemacht werden [54]. Diese Arbeit ist deshalb von Bedeutung, weil sie eine länger anhaltende Veränderung nachweist. Eine weitere Arbeit, welche die "kausale Chronometrie" des visuellen Kortex (Area striata und peristriata) während taktile Diskriminationstätigkeit nachweist, wurde von Zangaladze und

Mitarbeitern [100] publiziert. Die Autoren kombinierten TMS und PET mit der Ableitung evozierter Potentiale. Während einer taktilen Orientierungsaufgabe konnte mittels PET eine Aktivierung des okzipitalen Kortex dokumentiert werden. Ereigniskorrelierte Potentiale zeigten die zeitabhängige Involvement des Kortex im hinteren Skalpereich. Die Einzelimpuls-TMS konnte diese ereigniskorrelierten Potentiale 180 ms nach Präsentation des Stimulus unterdrücken. TMS über dem visuellen Kortex unterdrückte selektiv und spezifisch nur die Wahrnehmung der Gitterstrukturausrichtung, während die taktile Wahrnehmung der Beschaffenheit und des elektrischen Reizes an den Fingern unbeeinflusst blieb. Die Autoren schlossen in erster Linie daraus, daß die Aktivierung des visuellen Kortex für die taktile Wahrnehmung bestimmter Objekteigenschaften notwendig sei.

Plastizität des Motorkortex

In einer ersten Studie konnten Olivieri und Mitarbeiter [68] eine Laterallität mit rechtshemisphärischer Dominanz in der Perzeption von Stimuli zeigen. Sie baten gesunde Probanden, über die Sensationen eines sehr schwachen elektrischen Stimulus, den sie am ersten, dritten und fünften Finger von jeder Hand oder beiden Händen appliziert erhielten, zu berichten. Einzelimpuls-TMS über dem rechten parietalen Kortex 20 oder 40 ms nach Fingerstimulation reduzierte die Fähigkeit der Probanden, diesen Stimulus, insbesondere nach beidseitiger Stimulation, wahrzunehmen. Eine linksseitige Stimulation des parietalen Kortex hatte einen ähnlichen, aber kleineren Effekt zur Folge. Im weiteren untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe [69] mit identischen Stimulationsparametern Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen. Bei beidseitiger elektrischer Stimulation gelang es den Patienten oft nicht, den

linksseitigen Stimulus wahrzunehmen. Eine TMS am linken frontalen, aber nicht über dem parietalen Kortex reduzierte signifikant die Anzahl der nicht wahrgenommenen elektrischen Fingerstimuli.

Diese Resultate unterstützen die Annahme, daß räumliche Wahrnehmung durch interhemisphärische Kompetition erklärt werden könnte. Die Kompetition könnte asymmetrisch sein [52]. Dieses Phänomen wurde in Tiermodellen als "Neglekt" beschrieben. So könnte die rTMS durch langanhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit in der Therapie von Neglekt-Patienten Bedeutung erlangen.

Nach der einseitigen Amputation einer oberen Extremität zeigten Patienten eine erniedrigte Motorschwelle im Vergleich zu gesunden Probanden sowie ein verbreitetes kortikales Erregungsareal der proximalen Muskeln am Motorkortex [17, 25, 56]. Kew und Mitarbeiter [50] berichteten von mittels PET gemessener Reorganisation des kortikalen Blutflusses (rCBF) bei Patienten mit Amputation der oberen Extremität. Auch transiente funktionelle Deafferenzierung peripherer Nerven hat Einfluß auf eine schnelle plastische Umorganisation. So wurde bei Probanden eine ischämische Nervenblockade am Vorderarm mit anschließender kortikaler Stimulation durchgeführt. Die Resultate haben gezeigt, daß eine transiente funktionelle Deafferenzierung peripherer Nerven eine rasche plastische Veränderung der zugehörigen kortikalen Areale zur Folge hat [102].

Lernen/Gedächtnis

TMS ermöglicht sowohl Untersuchung wie auch Modulation des Erwerbs von Wissen (Lernen) und die Fähigkeit dieses Wissen wieder abzurufen (Gedächtnis). Pascual-Leone und Mitarbeiter [75] untersuchten mittels TMS die kortikale Erregbarkeit während der Durchführung eines motorischen Reaktionstests. Als die Probanden sich an die Tests gewöhnt hatten, entwickelten sie ein implizites Wissen der wiederkehrenden Testmuster, welches eine progressive Vergrößerung der kortikalen Repräsentationen der motorischen Felder, die in die gestellte Aufgabe verwickelt waren, bewirkte. Dies ist ein weiterer Beweis für eine sehr rasche funktionelle Plastizität der kortikalen Regionen. Dieselbe Gruppe hat durch rTMS über dem linken temporalen und bilateral über dem dorsolateral-präfrontalen Kortex (DLPFC) gezeigt, daß durch Stimulation Listen der gerade gelernten Wörter schneller wiedergegeben werden konnten. Dies zeigt einen positiven Effekt der rTMS auf Gedächtnisfunktionen [63, 73]. Eine andere Arbeit beschreibt die Rolle des linken DLPFC im Erkennen von Analogien. Diese Art des Erkennens wird dann benötigt, wenn eine Person aus unterschiedlichen Informationen spezifische analoge Details herausfiltern muß. Diese Fähigkeit wird biologisch wichtig beim Lernen, so beispielsweise als Überlebensstrategie beim Erkennen von Stimuli aus einer fremden Umgebung. Nach hochfrequenter rTMS-Stimulation (5 Hz) beschleunigte sich die Lösungszeit signifikant [6].

In Abhängigkeit vom Stimulationsort und den Applikationsparametern kann TMS aber auch die Gedächtnisleistung einschränken [28]. Eine hochfrequente Stimulation am rechten oder linken DLPFC, aber nicht über der frontalen Mittellinie, verschlechterte die Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden. Trotz der ähnlichen Wirkung auf die Gedächtnisleistung zeigte die Stimulation des linken DLPFC in der Bildgebung mittels PET nur eine signifikante Reduktion des Blutflusses (rCBF) direkt unterhalb des Stimulationsortes, während die Stimulation des rechten DLPFC auch biparietal eine Durchblutungsabnahme bewirkte [62, 107].

Die Wirkung der rTMS auf kognitive Fähigkeiten, welche auch ihrerseits sehr komplex sind, scheint von unterschiedlichen noch nicht ganz verstandenen Parametern wie Applikationsort, Frequenz, Intensität sowie Positionierung der Spule zum neuronalen Gewebe oder einer Kombination dieser bedingt zu sein und bietet ein weites Forschungsfeld an.

Klinische Anwendung

Die Therapie der Parkinson-Krankheit

Die ersten Behandlungsversuche des Morbus Parkinson gehen auf Pascual-Leone und Mitarbeiter [77] zurück. Sie konnten zeigen, daß eine

Tab. 1. Therapie der Zwangserkrankung.

Autor	N	Design	Ort	Frequenz (Hz)	%MS	Sitzungen	Stimuli	Signifikanz
Greenberg [31]	12	Blind parallel	RDLPC LDPC	20	80	1	800	Ja, nach 8 h am RDLPC
Alfonso [1]	10 8	Doppelblind Plazebo	RDLPC	1	110 Verum 20 sham	18	21.600	nein

Tab. 2. Therapie der Manie.

Autor	N	Design	Ort	Frequenz (Hz)	%MS	Sitzungen	Stimuli	Signifikanz
Grisaru [33]	16	Doppelblind parallel	RDLPC vs. LDLPC	20 Hz	80	10	8.000	ja
Kapsan [47]	19	Doppelblind Plazebo	RDLPC vs. sham	20 Hz	80	10	8.000	nein

hochfrequente rTMS (5 Hz) über dem primären motorischen Kortex (M1) die Reaktionszeit signifikant verbessert. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß hochfrequente rTMS in frontalen Hirnregionen modulierende Effekte auf das mesolimbische und mesostriale dopaminerge System ausübt. Auch gibt es Veränderungen in der Erregbarkeit des kortikalen inhibitorischen Kreislaufs [49]. In einer kontrollierten Studie zeigten Siebner und Mitarbeiter [88] wie 12 medikamentenfreie, an Parkinson erkrankte Patienten eine signifikante Besserung ihrer Bradykinesie mittels rTMS über M1 auch über das Stimulationsende hinaus erfuhren. Diese erreichte aber kaum klinische Relevanz. Obschon bisher klinische Besserungen der Motorik nach TMS-Behandlung bei Parkinson-Patienten gezeigt wurden, sind die Daten bezüglich der Wirksamkeit nicht einheitlich. Dieselbe Gruppe [90] konnte später ihre Resultate in einer erweiterten Fallzahl von 11 Patienten bei unterschwelliger Stimulation (5 Hz) nicht replizieren. Eine von Khedr und Mitarbeitern [51] durchgeführte Untersuchung zeigte eine Verbesserung der motorischen Funktionen im Vergleich zur Plazebogruppe. Die New Yorker Forschungsgruppe um Sackheim [7] erwartete eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, fand jedoch eine teilweise Verschlechterung am sensomotorischen Kortex-SMA in den motorischen Fähigkeiten. Aufgrund der heterogenen Patientengruppen mit verschiedenen Krank-

heitsverläufen, Medikationen, Stimulationsorten und Intensitäten ist insgesamt aufgrund der Datenlage derzeit ein routinemäßiger klinischer Einsatz nicht anzuraten.

Therapie affektiver Störungen

Therapie der Depression

Mit wenigen Ausnahmen berichten die meisten klinischen Studien über antidepressive Effekte [40]. In durchgeführten Metaanalysen kamen die Autoren jedoch zu dem Schluß, daß trotz der Signifikanzen die klinischen Resultate nicht überzeugend sind und man derzeit die rTMS in der Behandlung depressiver Zustände nicht empfehlen kann [9]. Eine Verlängerung der Behandlung auf mindestens 4 Wochen scheint für einen klinischen Erfolg wichtig zu sein [24, 44, 59]. So könnten neue Stimulationsparameter, wie eine länger andauernde Stimulationszeit, bessere Ergebnisse erbringen. Multizenterstudien, wie derzeit europaweit geplant, könnten eine höhere Anzahl von rekrutierten Patienten gewährleisten. Dies scheint ein weiterer wichtiger Schritt zu sein, da die bisherigen rTMS-Daten oft mit kleinen Patientenzahlen publiziert wurden. Parallel dazu konnte eine Metaanalyse über Antidepressivastudien, mit pro Studie ausreichenden Zahlen von rekrutierten Patienten, welche der US Food and Drug Administration (FDA) un-

terbreitet wurde, in 52 Studien zur pharmakologischen Behandlung der Major-Depression, in 50% der Fälle keine Signifikanz zu Plazebo zeigen [71]. Die anfangs gehegten Erwartungen an die rTMS, als Ersatz der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zu dienen, konnten sich nicht erfüllen. In einer Metaanalyse verglichen Burt und Mitarbeiter [9] die Wirksamkeit der rTMS mit der EKT. Sie fanden eine mittlere HDRS-Reduktion von $28,94 \pm 23,19\%$ in den rTMS-Studien, im Vergleich zu einer Reduktion von 72% in EKT-Studien mit bilateraler Stimulation. Außerhalb von Studienzentren ist die Verwendung der rTMS in der Therapie der Depression derzeit nicht indiziert [39]. Obschon die antidepressiven Resultate zu wünschen übriglassen, wurden derzeit auch bei aggressiven Stimulationsparametern keine kognitiven Nebenwirkungen festgestellt [37].

Therapie der Manie

Grisaru und Mitarbeiter [32] haben in einer doppelblinden Studie den Vergleich gezeigt zwischen einer Gruppe (n = 9), welche mit einer hochfrequenten Stimulation (20 Hz) über 10 Tage behandelt wurde, mit einer zweiten Gruppe (n = 7), welche dieselbe Stimulation über denselben Zeitraum am RDLPC erhielt. Die medikamentöse antimanische Therapie wurde beibehalten. Es zeigte sich eine signifikante Besserung der Patienten, die rechtsseitig stimuliert wurden im

Tab. 3a. Therapie der Schizophrenie.

Autor	N	Design	Ort	Frequenz	%MS	Sitzungen	Stimuli
Nahas [66]	15	Crossover sham	LDLPC	20	100	1	1.600
Rollnik [85]	12	Doppelblind crossover	LDLPC	20	80	10	8.000
Hoffman [43]	12	Doppelblind crossover	Temporo-parietal links	1	80	4	?
d'Alfonso [19]	9	Offen	Temporal links	1	80	10	12.000
Hoffman [42]	24	Doppelblind randomisiert	Temporo-parietal links	1	90	9	7.920

Vergleich zur linksseitig stimulierten Gruppe. Die Autoren schlossen von einer antidepressiven rTMS über dem LDLPC auf den kontralateralen antimanischen Effekt der rTMS über den RDLPC. Kapsan und Mitarbeiter [47] zeigten 5 Jahre später, daß rTMS über dem rechten DLPC nicht wirksamer ist als eine Placebobehandlung. Im Vergleich zur Voruntersuchung zeigten die Patienten aber mehr psychotische Symptome, und die aktive Stimulation über dem linken DLPFC hat in den ersten Studien durch Verschlechterung der manischen Symptomatik möglicherweise die positiven Ergebnisse verfälscht. Die rTMS scheint auch nicht in der Behandlung von manischen Zustandsbildern den therapeutischen Erfolg zu erzielen, welchen die EKT für sich behaupten kann [65] (Tab. 2).

Therapie neurotischer Störungen

Die Möglichkeiten der rTMS als Therapie bei Zwangsstörungen werden derzeit am National Institute of Mental Health (NIMH) in Bethesda [31] untersucht. Hochfrequente rechtslaterale präfrontale Stimulation über 20 Minuten mit 2-Sekunden-Trains pro Minute verbesserte bereits

nach einer einmaligen Sitzung die Zwangshandlungen (n = 12) für Stunden. Die ursprünglichen Erwartungen mußten auch hier relativiert werden. Die Autoren dieser Studie [1] verwendeten allerdings andere Stimulationsparameter (Tab. 1) und fanden keine Signifikanz in der Abnahme der Zwangshandlungen, wobei sie anmerkten, daß eine leichte Reduktion der Zwangsgedanken zu finden war. McCann und Mitarbeiter [60] berichteten in einer offenen Falldarstellung von 2 Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) von einer Verbesserung der Symptomatik nach niederfrequenter TMS (1 Hz) über

dem rechten frontalen Kortex. Grisaru und Mitarbeiter [33] stimulierten auf ähnliche Weise 10 Patienten mit PTSD über dem Motorkortex und fanden eine Abschwächung der Angstsymptomatik (Tab. 1). Cohen und Mitarbeiter [108] beschreiben in ihrer Arbeit 24 Patienten, welche am rechten lateralen Kortex mit 10 Hz, 1 Hz oder Placebostimulation bei 80% MS behandelt wurden. Patienten, die mit 10 Hz behandelt wurden, zeigten einen Rückgang der Symptome Vermeidung, Wiedererleben und Ängstlichkeit. Schönfelder-Lecuona [109] behandelten einen Patienten mit einer funktionellen Lähmung mit hf-rTMS. Die werktägliche Applikation mit 4.000 Stimuli/Tag erfolgte über 12 Wochen. Die motorischen Funktionen, die Hyposensibilität und die Muskelmasse konnten wiederhergestellt werden. Aber auch im Bereich neurotischer Störungen scheint ein routinemäßiger therapeutischer Einsatz in weiter Ferne.

Therapie der Schizophrenie

Produktive schizophrene Symptome wie Halluzinationen scheinen, wenn auch nur für kurze Zeit, durch die niederfrequente rTMS-Therapie beeinflussbar zu sein [19, 43]. Ob aber

Tab. 3b. Therapie der Schizophrenie.

Autor	Resultate
Nahas [66]	Signifikanz nach 1 Tag in der SANS
Rollnik [85]	Signifikante Besserung der BPRS nach 14 Tagen. Keine Signifikanz bei depressiven Symptomen (BDI) und Angstsymptomen (STAI)
Hoffman [43]	Signifikante Besserung der Symptomatik auf einer von 0 – 10 Punkten reichenden Skala am 3. und 4. Tag
d'Alfonso [19]	Auf einer standardisierten Halluzinationsskala signifikante Verbesserung nach 1 Woche
Hoffman [42]	Signifikante Reduktion der Halluzinationen in der Hallucination Change Scale in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. 75% der Patienten mit aktiver Stimulation waren Responder ale ■

Tab. 4. Behandlung des Morbus Parkinson.

Autor	N	Stimulationsort	Intensität	Frequenz (Hz)	Gesamtstimuli	Effektivität
Pascual-Leone [77]	6	M1	90% MS	5		ja
Siebner [88]	12	M1	90% MS	5	2.250	ja
Mally [58]	49	Cz	wechselnd	1	420	ja
Shimamoto [87]	8	präfrontal	700 Volt	0,2	480	ja
Ghabra [27]	11	M1	90% MS	5	?	nein
Tergau [93]	7	Cz	90% MS	1 – 20	1.000	nein
Siebner [90]	10	M1	90% MS	5	2.250	ja
de Groot [21]	9	M1	90% MS	5	2.250	ja
Boylan [7]	10	SMA	100% MS	10	2.000	nein
Okabe [67]	85	Cz, Oz	110% MS	0,2	800	nein
Ikeguchi [45]	12	frontal, okzipital	700 Volt	0,2	600	nein
Khedr [51]	36	M1	> 100%	5	20.000	ja

SANS = Scale of Assessment of Negative Symptoms [3], PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scale [35], BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale [70], BDI = Beck Depression Inventory [5], STAI = State Trait Anxiety Inventory [121], PANSS = Positive and Negative Symptom Scale [48], HCS = Hallucination Change Scale [123], MS% = Intensität in Prozent der Motorschwelle, M1 = primärer Motorkortex, Cz, Oz = internationales 10 – 20 EEG-System, SMA = supplementary motor area, MS = Motorschwelle.

ein klinischer Nutzen erzielt werden kann, ist noch fraglich. Eine Besserung der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie wurde in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Crossover-Studie, in der 15 Patienten am LDLPC (20 Hz, 100% MS, 40 × 2 sec über 20 Minuten) stimuliert wurden, gesehen. Die Autoren schlossen auf einen modulierenden Effekt des LDLPC auf die Negativsymptomatik [66]. Rollnik und Mitarbeiter [85] stimulierten 12 psychotische Patienten mit Halluzinationen (20 Hz, 80% MS) im Rahmen eines Crossover-Designs am LDPC über 14 Tage. Die "brief psychiatric rating scale" (BPRS) zeigte eine signifikante Besserung der psychotischen Symptome. Hoffman und Mitarbeiter [42] zeigten in einer rezenten Studie eine Verbesserung der akustischen Halluzinationen bei einer niederfrequenten Stimulation mit 90% MS des linken temporoparietalen Lappens. In der aktiv behandelten Gruppe kam es im Vergleich zur plazebestimulierten Gruppe zu einer signifikanten Verringerung der Frequenz der akustischen Halluzinationen. Bei 52% der behandelten Patienten

hielt der Effekt mindestens 15 Wochen an (Tab. 3a,b).

Potentielle Therapiemöglichkeiten bei Schmerz

Symptomatische Schmerztherapie konnte bisher durch spinale, elektrische Stimulation (SCS) oder elektrische Stimulation des Motorkortex durchgeführt werden [10, 94]. Pridmore und Oberoi [82] beschrieben erstmals die Grundannahmen für die potentielle analgetische Wirksamkeit der TMS. Sie postulieren, daß nozizeptive Reize plastische Veränderungen im zentralen Nervensystem auslösen können und daß TMS neuroplastisch auf das ZNS wirken kann. Dadurch könnten die plastischen Veränderungen durch die nozizeptiven Reize kompensiert werden. Sie sahen diese Bedingungen erfüllt und regten weitere klinische Studien an. Zwischenzeitlich wurden 2 klinische Studien publiziert. Lefaucheur und Mitarbeiter [55] berichteten über eine TMS-Arbeit, in der bei 4 von 8 Patienten kurzfristig eine signifikante Besserung der chronischen Schmerzsymptomatik erreicht werden konnte.

Rollnik und Mitarbeiter [84] berichteten in einer Crossover-Studie von 12 Patienten mit chronischer Schmerzsymptomatik über eine Verbesserung der Symptomatik bei einigen der Patienten, wobei allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied (Verum gegen Plazebo) festgestellt werden konnte. Die Arbeitsgruppe um Kanda [110] hat gezeigt, daß TMS am sensorischen Kortex die zentrale Schmerzverarbeitung unterstützt und TMS am sekundären sensomotorischen Kortex die zentrale Schmerzverarbeitung unterdrückt. Dies ist ein erster Ansatz zum Verständnis der Wirkmechanismen und Therapiemöglichkeiten in der Schmerzbehandlung mittels TMS.

Die zu verwendenden Stimulationsparameter sowie der Stimulationsort scheinen in diesem Bereich noch völlig offen zu sein.

Zusammenfassung

Die Applikation der TMS/rTMS ist eine nebenwirkungsarme und sichere Methode und gilt als etabliertes Diagnostikum und in Erprobung stehendes Therapeutikum verschiedenster psychiatrisch-neurologischer Störungen. Im Gegensatz zur Therapie von Depressionen liegen bei der Therapie von Manie, Zwangserkrankungen und schizophrenen Psychosen wenige Daten vor. Wie auch bei den Arzneimittelstudien bedürfen die vorliegenden Arbeiten der Bestätigung durch unabhängige, prospektive und kontrollierte Studien. Die Erforschung der komplexen kognitiven Fähigkeiten mittels TMS, in Kombination mit bildgebenden Verfahren wie PET, SPECT oder fMRI, stellt eine neue Ära der Neuropsychiatrie dar. TMS und rTMS lassen uns das Funktionieren neuronaler Netzwerke verstehen und geben Einblick in die Organisation des Gehirns. Die Verbesserung kognitiver Leistungen insbesondere nach Traumata durch nichtinvasive magnetische Stimulation könnte

sich zu einer vielversprechenden Disziplin entwickeln. Aufgrund ihrer Eigenschaft, ohne invasiven Eingriff von außen, höhere kognitive Fähigkeiten modulieren zu können, ist die TMS ein einzigartiges Forschungsinstrument, welches uns über die Organisation des Gehirns noch nützliche Erkenntnisse liefern wird.

Literatur

- [1] Alfonso P., J. Pujol, N. Cardoner, L. Benlloch, J. Deus, J.M. Menchon: Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 158, 1143-1145 (2001).
- [2] Amassian V.E., L. Eberle, P.J. Maccabee, R.Q. Cracco: Modeling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 85, 9-16 (1992).
- [3] Andreasen N.C.: Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City 1983.
- [4] Bäumer T., R. Lange, J. Liepert, C. Weiller, H.R. Siebner, J.C. Rothwell, A. Münchau: Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 20, 550-560 (2003).
- [5] Beck A.T., C.H. Ward, M. Mendelson: An inventory of measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 53-56 (1961).
- [6] Boroojerdi B., M. Philipps, L. Kopylev, C.M. Wharton, L.G. Cohen, J. Grafman: Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56, 526-528 (2001).
- [7] Boylan L.S., S.L. Pullman, S.H. Lisanby, K.E. Spicknall, H.A. Sackheim: Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* 112, 259-264 (2001).
- [8] Brasil-Neto J.P., L.M. McShane, P. Fuhr, M. Hallett, L.G. Cohen: Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reducibility. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 85, 9-16 (1992).
- [9] Burt T., S.H. Lisanby, H.A. Sackheim: Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5, 73-103 (2002).
- [10] Carroll D., C. Joint, N. Maartens, D. Shlugman, J. Stein, T. Aziz: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 84, 431-437 (2000).
- [11] Catafau A.M., V. Rerez, A. Gironell, J.C. Martin, J. Kulisevsky, M. Estorch: SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res.* 106, 151-160 (2001).
- [12] Chen R., J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E.M. Wassermann, M. Hallett, L.G. Cohen: Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398-1403 (1997).
- [13] Cohen L.G., B.J. Roth, J. Nilsson, N. Dang, M. Panizza, S. Bandinelli, W. Friauf, M. Hallett: Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: technical considerations. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 75, 350-357 (1990).
- [14] Cohen L.G., P. Celnik, A. Pascual-Leone, B. Corwell, L. Falz, J. Dambrosia: Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180-183 (1997).
- [15] Cohen L.G., R.A. Weeks, N. Sadato, P. Celnik, K. Ishii, M. Hallett: Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann. Neurol.* 45, 451-460 (1999).
- [16] Cohen L.G., S. Bandinelli, H.R. Topka, P. Fuhr, B.J. Roth, M. Hallett: Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. In: Levy W.J., R.Q. Cracco, A.T. Barker, J. Rothwell: *Magnetic motor stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*. Elsevier, New York 1991, 36-50.
- [17] Cohen L.G., S. Bandinelli, T.W. Findley, M. Hallett: Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with local magnetic stimulation. *Brain* 114, 615-627 (1991).
- [18] Cracco R.Q., J.B. Craco, P.J. Maccabee, V.E. Amassian: Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Methods* 86, 209-219 (1999).
- [19] D'Alfonso A.A., A. Aleman, R.P. Kessels, E.A. Schouten, A. Postma, J.A. van Der Linden, W. Cahn, Y. Greene, E.H. de Haan, R.S. Kahn: Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 77-79 (2002).
- [20] Day B.L., J.C. Rothwell, P.D. Thompson: Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 112, 649-663 (1989).
- [21] De Groot M., W. Hermann, J. Steffen, A. Wagner, F. Grahmann: Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson patients. *Nervenarzt* 72, 932-938 (2001).
- [22] Epstein C.M., D.G. Schwartzberg, K.R. Davey, D.B. Sudderth: Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670 (1990).
- [23] Epstein C.M., K.J. Meador, D.W. Loring, R.J. Wright, J.D. Weissman, S. Sheppard: Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1073-1079 (1999).
- [24] Fitzgerald P.B., T.L. Brown, N.A. Marston, Z.J. Daskalakis, A. De Castell, J. Kulkarni: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1002-1008 (2003).
- [25] Fuhr P., L.G. Cohen, N. Dang, T. Findley, S. Haghghi, J. Oro: Physiological analysis of motor representation following lower limb amputation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 85, 53-60 (1992).
- [26] George M.S., S.H. Lisanby, H.A. Sackheim: Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 300-311 (1999).
- [27] Ghabra M.B., M. Hallett, E.M. Wassermann: Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 52, 768-770 (1999).
- [28] Grafman J., A. Pascual-Leone, D. Alway, P. Nichelli, E. Gomez-Tortosa, M. Hallett: Induction of a recall deficit by rapid rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 5, 1157-1160 (1994).
- [29] Grafman J., D. Alway, P. Nichelli, M. Hallett: Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology* 44, 494-498 (1994).
- [30] Grafman J., E.M. Wassermann: Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* 37, 159-167 (1999).
- [31] Greenberg B.D., M.S. George, J.D. Martin, J. Benjamin, T.E. Schläpfer, M. Altman et al.: Effect of prefrontal transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am. J. Psychiatry* 154, 867-869 (1997).
- [32] Grisar N., B. Chudakov, Y. Yaroslavsky, R.H. Belmaker: Transcranial magnetic stimulation in mania. A controlled study. *Am. J. Psychiatry* 155, 1608-1610 (1998).
- [33] Grisar N., M. Amir, H. Cohen, Z. Kaplan: Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder.

- der. A preliminary study. *Biol. Psychiatry* 44, 52-55 (1998).
- [34] Gustafsson B., H. Wigstrom: Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci.* 11, 156-162 (1988).
- [35] Haddock G., J. McCarron, N. Tarrier, E.B. Faragher: Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol. Med.* 29, 879-889 (1999).
- [36] Hallett M.: Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147-150 (2000).
- [37] Hausmann A., A. Pascual-Leone, G. Kemmler, C.I. Rupp, T. Lechner, K. Kramer-Reinstadler, M. Walpoth, S. Mechtcheriakov, A. Conca, E.M. Weiss: No deterioration of cognitive performance in an aggressive antidepressant uni- and bilateral "add-on" rTMS trial. *J. Clin. Psychiatry* (in press) (2004).
- [38] Hausmann A., C. Weis, J. Marksteiner, H. Hinterhuber, C. Humpel: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) enhances c-fos in a definite pattern in the parietal cortex. *Mol. Brain Res.* 76, 355-362 (2000).
- [39] Hausmann A., G. Kemmler, M. Walpoth, S. Mechtcheriakov, K. Kramer-Reinstadler, T. Lechner, T. Walch, E.A. Deisenhammer, M. Kofler, C.I. Rupp, H. Hinterhuber, A. Conca: No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression: a prospective, monocenter, randomized, double-blind, sham-controlled "add-on" trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 320-322 (2004).
- [40] Hausmann A., M. Walpoth, K. Kramer-Reinstadler, C. Hörtnagl, H. Hinterhuber, A. Conca: Wirkmechanismus und Wirksamkeit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Therapie der Depression. *Neuropsychiatrie* 16, ■-■ (2002).
- [41] Helmuth L.: Boosting brain activity from outside in. *Science* 292, 1284-1286 (2001).
- [42] Hoffman R.E., K.A. Hawkins, R. Gueorguieva, N.N. Boutros, F. Rachid, K. Carroll: Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 49-56 (2003).
- [43] Hoffman R.E., N.N. Boutros, S. Hu, R. Berman, J.H. Krystal, D.S. Charney: Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355, 1073-1075 (2000).
- [44] Holtzheimer P.E., J. Russo, K.H. Claypoole, P. Roy-Byrne, D.H. Avery: Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 19, 24-30 (2004).
- [45] Ikeguchi M., T. Tetsuo, Y. Nishiyama, H. Takeuchi, S. Kuriyama, M. Ohkawa: Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 209, 41-46 (2003).
- [46] Iriki A., C. Pavlides, A. Keller, H. Asanuma: Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J. Neurophysiol.* 65, 1435-1441 (1991).
- [47] Kaptan A., Y. Yaroslavsky, J. Applebaum, R.H. Belmaker, N. Grisaru: Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disorders* 5, 36-39 (2003).
- [48] Kay S.R., A. Fiszbein, L.A. Opler: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261-276 (1987).
- [49] Keck M.E., T. Welt, M.B. Muller, A. Erhardt, F. Ohl, N. Toschi, F. Holsboer, I. Sillaber: Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43, 101-110 (2002).
- [50] Kew J.J., M.C. Ridding, J.C. Rothwell, R.E. Passingham, P.N. Leigh, S. Sooria-kumaran: Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol.* 72, 2517-2524 (1994).
- [51] Khedr E.M., H.M. Farweez, H. Islam: Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 10, 567-572 (2003).
- [52] Kinsbourne M.: Mechanisms of neglect. Implications for rehabilitation. *Neuropsychol. Rehab.* 4, 151-153 (1993).
- [53] Knecht S., T. Ellger, C. Breitenstein, E.B. Ringelstein, H. Henningsen: Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation can induce sustained disruption of tactile perception. *Biol. Psychiatry* 53, 175-179 (2003).
- [54] Kosslyn S.M., A. Pascual-Leone, O. Felician, S. Camposano, J.P. Keenan, W.L. Thompson: The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 284, 167-170 (1999).
- [55] Lefaucheur J., X. Drouot, B. Pollin, J. Nguyen: Chronic pain treated by rTMS of motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 110, 166 (1999).
- [56] Levy W.J., V.E. Amassian, U.D. Schmid, C. Jungreis: Mapping of motor cortex gyral sites noninvasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. In: Levy W.J., R.Q. Cracco, A.T. Barker, J. Rothwell: Magnetic motor stimulation. Basic principles and clinical experience. Elsevier, New York 1991.
- [57] Maccabee P.J., V.E. Amassian, L.P. Eberle, R.Q. Cracco: Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J. Physiol.* 460, 201-219 (1993).
- [58] Mally J., T.W. Stone: Therapeutic and "dose-dependent" effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J. Neurosci. Res.* 15, 935-940 (1999).
- [59] Martin J.L., M.J. Barbanof, T.E. Schläpfer, S. Clos, V. Perez, J. Kulisevsky: Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD003493 (2002).
- [60] McCann U.D., T.A. Kimbrell, C.M. Morgan, T. Anderson, M. Geraci, B.E. Benson: Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 276-279 (1998).
- [61] Mortifee P., H. Stewart, M. Schulzer, A. Eisen: Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 131-137 (1994).
- [62] Mottaghy F.M., B.J. Krause, L.J. Kemma, R. Topper, L. Tellmann, M. Beu: Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci. Lett.* 280, 167-170 (2000).
- [63] Mottaghy F.M., M. Hungs, M. Brugmann, R. Sparing, B. Boroojerdi, H. Foltys: Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53, 1806-1812 (1999).
- [64] Müllbacher W., U. Ziemann, B. Boroojerdi, M. Hallett: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1002-1007 (2000).
- [65] Mukherjee S., H.A. Sackheim, D.B. Schnur: Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50-year experience. *Am. J. Psychiatry* 151, 169-176 (1994).
- [66] Nahas Z., K. McConnell, S. Collins, M. Molloy, S. Christie, M. Horner: Non-invasive direct brain stimulation suggests that the lateral prefrontal cortex modulates the negative symptoms of schizophrenia. Chicago: 3rd Annual Meeting of the International Society of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS), 10. Mai 2000.
- [67] Okabe S., Y. Ugawa, I. Kanazawa: The effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group: 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to unrealistic

- sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 18, 382-388 (2003).
- [68] *Olivieri M., P.M. Rossini, P. Pasqualetti, R. Traversa, P. Cicinelli, M.G. Palmieri:* Interhemispheric asymmetries in the perception of unimanual and bimanual cutaneous stimuli. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 122, 1721-1729 (1999)
- [69] *Olivieri M., P.M. Rossini, R. Traversa, P. Cicinelli, M.M. Filippi, P. Pasqualetti:* Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage. *Brain* 122, 1731-1739 (1999).
- [70] *Overall J.E., D.R. Gorham:* The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol. Bull.* 24, 97-99 (1988).
- [71] *Parker G.B.:* Depressions black and blue: changing the zeitgeist. *MJA* 179, 335-336 (2003).
- [72] *Pascual-Leone A., C.M. Houser, K. Reese, L.I. Shottland, J. Grafman, S. Sato:* Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 89, 120-130 (1993).
- [73] *Pascual-Leone A., E.M. Wassermann, J. Grafman, M. Hallett:* The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp. Brain Res.* 107, 479-485 (1996).
- [74] *Pascual-Leone A., F. Torres:* Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in braille readers. *Brain* 116, 39-52 (1993).
- [75] *Pascual-Leone A., J. Grafman, M. Hallett:* Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263, 1287-1289 (1994).
- [76] *Pascual-Leone A., J. Valls-Solé, E.M. Wassermann, J.P. Brasil-Neto, L.G. Cohen, M. Hallett:* Effect of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115, 1045-1059 (1992).
- [77] *Pascual-Leone A., J. Valls-Solé, J.P. Brasil-Neto, A. Cammarota, J. Grafman, M. Hallett:* Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44, 892-898 (1994).
- [78] *Pascual-Leone A., J. Valls-Solé, J.P. Brasil-Neto, I.G. Cohen, M. Hallett:* Akinesia in Parkinson's disease I: shortening of simple reaction time with focal single pulse transcranial stimulation. *Neurology* 44, 884-891 (1994).
- [79] *Pascual-Leone A., J.R. Gates, A. Dhuna:* Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697-702 (1991).
- [80] *Pascual-Leone A., V. Walsh, J. Rothwell:* Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry and functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 232-237 (2000).
- [81] *Post R.M., T.A. Kimbrell, U.D. McCann, R.T. Dunn, E.A. Osuch, A.M. Speer, S.R.B. Weiss:* rTMS as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J. ECT* 15, 39-59 (1999).
- [82] *Pridmore S., G. Oberoi:* Transcranial magnetic applications and potential use in chronic pain. *Studies in waiting.* *J. Neurol. Sci.* 182, 1-4 (2000).
- [83] *Rahmann H., M. Rahmann:* Das Gedächtnis. Neurobiologische Grundlagen. Bergmann, München 1988.
- [84] *Rollnik J.D., S. Wustefeld, J. Dauper, M. Karst, M. Fink, A. Kossev:* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain – a pilot study. *Eur. Neurol.* 48, 6-10 (2002).
- [85] *Rollnik J.D., T.J. Huber, H. Mogk, S. Siggelkow, S. Kropp, R. Dengle:* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11, 4013-4015 (2000).
- [86] *Rudiak D., E. Marg:* Finding the depth of magnetic brain stimulation: a reevaluation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 93, 358-371 (1994).
- [87] *Shimamoto H., K. Takasaki, M. Shigemori, T. Imaizumi, M. Ayabe, H. Shoji:* Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol.* 248 (Suppl. 3), III48-53 (2001).
- [88] *Siebner H.R., C. Mentschel, C. Auer, B. Conrad:* Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10, 89-94 (1999).
- [89] *Siebner H.R., J. Rothwell:* Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* 148, 1-16 (2003).
- [90] *Siebner H.R., C. Mentschel, C. Auer, C. Lehner, B. Conrad:* Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 284, 147-150 (2000).
- [91] *Sil'kis I.G., S.S.H. Rapoport, N.V. Veber, A.M. Gushchin:* Neurobiology of the integrative activity of the brain: some properties of long-term postsynaptic heterosynaptic depression in the motor cortex of the cat. *Neurosci. Behav. Physiol.* 24, 500-506 (1994).
- [92] *Spedding M., I. Neau, L. Harsing:* Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 33-40 (2003).
- [93] *Tergau F., E.M. Wassermann, W. Paulus, U. Ziemann:* Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51 (Suppl.), 281-288 (1999).
- [94] *Tsubokawa T., Y. Katayama, T. Yamamoto, T. Hirayama, S. Koyama:* Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.* 78, 393-401 (1993).
- [95] *Valls-Solé J., A. Pascual-Leone, E.M. Wassermann, M. Hallett:* Human motor-evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 355-364 (1992).
- [96] *Wagner T., M. Zahn, A.J. Grodzinsky, A. Pascual-Leone:* Three-dimensional head model stimulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* in press (2004).
- [97] *Wang H., X. Wang, H. Scheich:* LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 7, 521-525 (1996).
- [98] *Wassermann E.M., L.M. McShane, M. Hallett, L.G. Cohen:* Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 1-8 (1992).
- [99] *Wu T., M. Sommer, F. Tergau, W. Paulus:* Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci. Lett.* 287, 37-40 (2000).
- [100] *Zangaladze A., C.M. Epstein, S.T. Grafton, K. Sathian:* Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation. *Nature* 401, 587-590 (1999).
- [101] *Ziemann U., B. Corwell, L.G. Cohen:* Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J. Neurosci.* 18, 1115-1123 (1998).
- [102] *Ziemann U., M. Hallett, L.G. Cohen:* Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *Neuroscience* 18, 7000-7007 (1998).
- [103] *George M.S., Z. Nahas, F.A. Kozol, X. Li, K. Yamanaka, A. Mishory, D.E. Bohning:* Mechanisms and the current state of transcranial magnetic stimulation. *CN Spectr.* 8, 496-514 (2003).
- [104] *Kozel F.A., Z. Nahas, C. DeBrux, M. Molloy, J.P. Lorberbaum, D. Bohning, S.C. Risch, M.S. George:* How coil-cortex distance relates to age, motor threshold and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 12, 367-384 (2000).
- [105] *McConnell K.A., Z. Nahas, A. Shastri, J.P. Lorberbaum, F.A. Kozel, D.E. Bohning, M.S. George:* The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assess-

- ing the distance to cortex. *Biol. Psychiatry* 49, 454-459 (2001).
- [106] *Nikulin V.V., D. Kicic, S. Kahkonen, R.J. Ilmoniemi*: Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur. J. Neurosci.* 18, 1206-1212 (2003).
- [107] *Rami L., A. Gironell, J. Kulisevsky, C. Garcia-Sanchez, M. Berthier, A. Estevez-Gonzalez*: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia* 41, 1877-1883 (2003).
- [108] *Cohen H., Z. Kaplan, M. Kotler, I. Kouperman, R. Moisa, N. Grisaru*: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 161, 515-524 (2004).
- [109] *Schönfeldt-Lecuona C., B.J. Conneemann, M. Spitzer, U. Herwig*: Transcranial magnetic stimulation in the reversal of motor conversion disorder. *Psychother. Psychosom.* 72, 286-288 (2003).
- [110] *Kanda M., T. Mima, T. Oga, M. Matsushashi, K. Toma, H. Hara, T. Satow, T. Nagamine, J.C. Rothwell, H. Shibasaki*: Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin. Neurophysiol.* 114, 860-866 (2003).

Dr. med. M. Walpoth
Labor für
Transkranielle Magnetstimulation
Klinische Abteilung für
Allgemeine Psychiatrie
Universitätsklinik für
Psychiatrie Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck
e-mail: michaela.walpoth@uibk.ac.at