

Neuropsychiatrie : März 2004

Seitenanzahl: 22

Wörter: 3406

Tabellen: 5

**Aspekte der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) in der
Neuropsychiatrie**

Neuropsychiatric aspects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

Walpoth M.¹, Hörtnagl C.¹, Hinterhölzl J.¹, Gasser M.¹,
Conca A.², Hinterhuber H.¹, Hausmann A.¹

¹ Universitätsklinik für Psychiatrie, Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Innsbruck

² Psychiatrische Abteilung des Landeskrankenhauses Rankweil

Korrespondenz an:

Dr. Michaela Walpoth

Labor für Transkranielle Magnetstimulation

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie

Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck

Anichstrasse 35, A – 6020 Innsbruck

Tel: +43-512-504-3623

Fax : +43-512-504-3628

E-mail: michaela.walpoth@uibk.ac.at

Zusammenfassung:

Die Autoren geben in diesem Artikel 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 viel versprechende Feld der nicht invasiven Modulation kognitiver Fähigkeiten durch TMS und rTMS wird erläutert. Die Methode erlaubt reversible „funktionelle Läsionen“ im Kortex zu erzeugen. So kann die kausale und zeitliche Verknüpfung zwischen Stimulus und Kortex mit der entsprechenden Funktion hergestellt werden. In Kombination mit bildgebenden Verfahren wie PET, SPECT und fMRI gibt uns die Transkranielle Magnetstimulation Einblick in die Organisation neuronaler Netzwerke. Neurophysiologische Phänomene wie LTP (longterm potentiation) und LTD (longterm depression) konnten nach Stimulation in präklinischen und klinischen Arbeiten nachgewiesen werden. Diese Phänomene deuten auf Effekte neuronaler Plastizität besteht hin. Andererseits stehen Veränderungen der Plastizität als ein potentieller pathogenetischer Wirkmechanismus psychiatrischer Erkrankungen zur Diskussion. Psychiatrische und neurologische Krankheitsbilder, bei denen bereits Therapieerfahrungen vorliegen, wie affektive Erkrankungen, neurotische Störungen, schizophrene Psychosen und Morbus Parkinson werden im folgenden erörtert.

Schlüsselwörter: Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS), Neuromodulation, LTP, LTD, neurotische Störungen, affektive Störungen, Depression, Manie, Schizophrenie, Mb. Parkinson, Schmerzsyndrome, höhere kognitive Fähigkeiten.

abstract:

The authors review the literature in the field of transcranial magnetic stimulation (TMS). For this purpose a search was performed using PubMed, and Medline. Additional information was gained by cross-referencing from papers found in the data base. 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 non-invasively modulate higher cognitive functions such as learning and memory developed 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 behaviour. RTMS in concert with neuroimaging methods like PET, SPECT or fMRI thus allows to analyse neuronal networks. Longterm potentiation (LTP) and longterm 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 a putative mechanism 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 syndroms, are discussed in the following.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), neuromodulation, LTP, LTD, plasticity, depression, mania, schizophrenia, OCD, anxiety disorder, Parkinson's disease, pain-syndroms, higher cognitive functions

I. Einführung

1. Entwicklung der TMS

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

Neben den Einzelimpuls-Stimulatoren wurden auch sogenannte Doppelimpuls-Stimulatoren mit kurzen Interstimulus-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 diagnostische und therapeutische Anwendungsgebiete der TMS eröffnet wurden. Im Gegensatz zu Einzelimpuls-Stimulatoren mit einer maximalen Stimulationsrate von 0.25 bis 0.33 Hz leisten moderne Repetitiv-Stimulatoren Stimulationsfrequenzen bis zu 60 Hz.

2. 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 circa 1.5 bis 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 zunehmender 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'schen 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 evozierten 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 zu stimulierenden Substrats abhängen. Ein realistischeres Stimulationsmodell als die bisher verwendeten, welches diese unterschiedlichen Einflüsse einfließen lässt, wurde kürzlich publiziert (96).

3. Diagnostischer Einsatz der TMS

3.1. Pyramidenbahn

Um die Pyramidenbahn diagnostisch zu beurteilen, wird die TMS über dem primären Motorkortex (M1) appliziert. Hierzu werden mittels Oberflächenelektroden 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. Die Stimulationen erfolgen mit Bezug auf diese motorische Reizschwelle.

3.2. Mapping

Einzel-Impuls TMS wird im Bereich des "mapping" angewandt (30). Indem man sukzessive unterschiedliche Skalp-Lokalisationen in kurzen Intervallen mit einer fokalen Spule stimuliert, gleichzeitig die evozierten motorischen Potentiale in Funktion der Skalp-Position ableitet und deren Amplituden vergleicht, ist es möglich eine Kartographie des Gehirns zu erstellen (8, 16, 61, 98). So können Untersuchungen über kognitive Vorgänge, wie beispielsweise visuelle Wahrnehmungen, motorische Fähigkeiten und Sprachproduktion durchgeführt werden.

3.3. Doppel-Impuls TMS

Die Doppel-Impuls (paired pulse) Technik (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 unterschwelligen (unterhalb der Motorschwelle) bahnenden Stimulus und einem überschwelligen (oberhalb der Motorschwelle) Test-Stimulus unter besonderer Berücksichtigung des

Interstimulus-Intervalls (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 8-15ms bedingt. 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 primären Motorikortex (M1) supprimiert die MEP innerhalb von Sekunden. Pascual-Leone et al. (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 den Muskeln im Unterarm, den 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.

3.2 Therapeutischer Einsatz der rTMS

Die Möglichkeit mittels rTMS frequenzabhängig an distinkten 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 plastische 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), morphologische Veränderungen z.B. Regenerationsvorgänge (strukturelle Plastizität), und Modifikation der synaptische Übertragungen (funktionelle Plastizität). Grundlage langfristiger plastischer Veränderungen scheinen die sogenannte "long term potentiation" (LTP) respektiv die "long term depression" (LTD) zu sein.

Es ist bekannt, dass eine hochfrequente elektrische Stimulation eine längeranhaltende 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 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 im Menschen hin. Neurophysiologische Phänomene, wie zB. EEG Veränderungen, sowie Veränderungen in der Bildgebung, welche mit dem theoretischen Verständnis neuronal-plastischer 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 im Menschen konnte kürzlich erbracht werden (4). Eine niederfrequente Stimulation am linken Prämotorkortex induzierte ipsilaterale eine Modifikation am Motorkortex. Dies wurde als Veränderungen der MEP Amplitude, der Motorschwelle, sowie der ISI quantifiziert, und konnte bis eine Woche nach der Untersuchung nachgewiesen 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 hinunter regulieren 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).

II. Grundlagenforschung höherer Hirnfunktionen

1. Allgemeines

Derzeitig herrscht rege Tätigkeit auf dem Gebiet der Erforschung höherer Hirnfunktionen mittels TMS/rTMS. Dies spiegelt sich auch in einem in „Science“ publiziertem 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 verschiedenen Hirnregionen induziert werden (80). So kann beispielsweise durch hochfrequente Stimulation des motorischen Sprachareals der dominanten Hirnhälfte die Sprachproduktion 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 auseinander gelegener Zentren, sowie deren neuronalen Verbindungen bedingt zu sein. Positronen Emissions Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) legen eine derartige Konnektivität nahe (36). Trotzdem sind diese Verfahren mit einer methoden-emanenten 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 Funktion herstellen (18). Die rTMS kann kognitive Funktionen in unterschiedlichen abgrenzbaren Arealen modulieren, sodass Topographie und Funktion innerhalb kürzester Zeit korreliert werden können. Insbesondere nach der Einzel-Impuls 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).

2. Modulation kognitiver Funktionen

2.1. 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 ist hier nicht als Therapeutikum im Einsatz, sondern als investigatives Instrument zur Erforschung neuronaler Netzwerke. So stellten Pascual-Leone und Torres (74) fest, daß Braille-Leser eine größere kortikale Repräsentanz für den beim Braille-Lesen 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) studierten später fünf Probanden mit erworbener Blindheit und verglichen diese Ergebnisse mit Daten aus einer Probandengruppe mit kongenitaler oder früh erworbener Blindheit. Diese Untersuchung legte nahe, dass die kreuzmodale plastische Verarbeitung, mit der der visuelle Kortex taktile Stimuli beim Lesen der Braille-Schrift analysiert, auf jene Probanden limitiert ist, welche ihre Sehfähigkeit vor dem 14. Lebensjahr verloren haben.

Visuelle Wahrnehmung sowie zentrale Verarbeitung der visuellen Stimuli veränderten sich nach rTMS-Stimulation über dem okzipitalen Kortex. 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 längeranhaltende Veränderung nachweist. Eine weitere Arbeit, welche die „kausale Chronometrie“ des visuellen Kortex (Area striata und peristriata) während taktile Diskriminationstätigkeit nachweist, wurde von Zangaladze et al. (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. Ereignis-korrelierte Potentiale zeigten die zeitabhängige Involvement des Kortex. Die Einzelimpuls-TMS konnte diese ereignis-korrelierten Potentiale 180 ms nach Präsentation des Stimulus unterdrücken. Die Autoren schlossen daraus, dass zur Informationsverarbeitung 180 ms vom Stimulus bis zum Kortex benötigt werden.

2.2. Plastizität des Motorkortex

In einer ersten Studie konnten Olivieri et al. (68) eine Lateralität 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. Einzelpuls-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 identen 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 im parietalen Kortex reduzierte signifikant die Anzahl der nicht wahrgenommenen elektrischen Fingerstimuli.

Diese Resultate unterstützen die Annahme, dass räumliche Wahrnehmung durch interhemisphärische Competition erklärt werden könnte. Die Competition könnte asymmetrisch sein (52). Dieses Phänomen wurde in Tiermodellen als „Neglect“ beschrieben. So könnte die rTMS durch langanhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit in der Therapie von Neglect-Patienten Bedeutung erlangen.

Nach der einseitigen Amputation einer oberen Extremität zeigten Patienten eine erniedrigte Motorschwelle sowie ein grösseres kortikales Erregungsareal des proximalen Muskels 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 haben Einfluss auf eine schnelle plastische Umorganisation. So wurde bei Probanden eine ischämische Nervenblockade am Vorderarm mit anschliessender kortikaler Stimulation durchgeführt. Die Resultate zeigten, dass eine transiente funktionelle Deafferenzierung peripherer Nerven eine rasche plastische Veränderung der zugehörigen kortikalen Areale zur Folge hat (102).

2.3. Lernen / Gedächtnis

Pascual-Leone et al. (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 Test-Muster, 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 dorsofrontalen Kortex 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 DLPC 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 Überlebenstrategie beim Erkennen von Stimuli aus einer feindlichen Umgebung. Nach hochfrequenter rTMS-Stimulation (5 Hz) beschleunigte sich die Lösungszeit signifikant (6). In Abhängigkeit zum Stimulationsort und den Applikationsparametern sind aber auch Gedächtnisdefizite beschrieben worden (28). Die niederfrequente Stimulation des kontralateralen DLPC verschlechterte das prozedurale Lernen bei Blöcken serieller Reaktionsaufgaben welche Probanden gestellt wurden (78). Eine hochfrequente Stimulation am rechten und linken DLPC verschlechterte die Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden. Eine begleitende Bildgebung durch PET konnte eine signifikante Reduktion des Blutflusses (rCBF) am Stimulationsort dokumentieren (62). Die Wirkung der rTMS auf kognitive Fähigkeiten 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.

III. Klinische Anwendung

1. Die Therapie der Parkinsonkrankheit

Die ersten Behandlungsversuche vom Morbus Parkinson gehen auf Pascual-Leone und Mitarbeiter zurück (77). Sie konnten zeigen, daß eine hochfrequente rTMS (5 Hz) über dem primären motorischen Kortex (M1) zu eine signifikante Verminderung der Reaktionszeit führte. Die Wirkung scheint von der Dopaminfreisetzung im mesolimbischen und mesostriatalen System in Zusammenhang zu stehen. Auch gibt es Veränderungen in der Erregbarkeit des kortikalen inhibitorischen Kreislauf (49). In einer kontrollierten Studie von Siebner et al. (88) konnte eine signifikante Besserung der Bradykinesie nach rTMS festgestellt werden. Diese erreichte aber kaum klinische Relevanz. Obschon es bisher klinische Besserungen der Motorik nach TMS-Behandlung bei Parkinsonpatienten gezeigt wurde, sind die Daten bezüglich der Wirksamkeit nicht einheitlich. Dieselbe Gruppe (90) konnte später ihre Resultate in

einer erweiterten Fallzahl von 11 Patienten bei unerschwelliger Stimulation (5 Hz) nicht replizieren. Eine von Khedr et al. durchgeführte Untersuchung zeigte eine Verbesserung der motorischen Funktionen im Vergleich zur Placebogruppe (51). Die New Yorker Forschungsgruppe um Sackeim erwartete eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, fanden jedoch eine teilweise Verschlechterung in den motorischen Fähigkeiten (7). So ist insgesamt aufgrund der Datenlage derzeit ein routinemässiger klinischer Einsatz nicht anzuraten.

2. Therapie affektiver Störungen

2.1. Therapie der Depression

Mit wenigen Ausnahmen berichten die meisten klinische Studien über antidepressive Effekte (40). In durchgeführten Metaanalysen jedoch kamen die Autoren zum Schluss, dass trotz der Signifikanzen die klinischen Resultate zu wünschen übrig lassen und man derzeit die rTMS in der Behandlung depressiver Zustände nicht empfehlen kann (9). Eine Verlängerung der Behandlung auf mindestens vier Wochen scheint für einen klinischen Erfolg wichtig zu sein (24, 44, 59). So könnten neue Stimulationsparameter, wie eine längerandauernde Stimulationzeit, 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 ungenügender Anzahl von Patienten publiziert wurden. Parallel dazu konnte eine Metaanalyse über Antidepressiva-Studien, mit pro Studie ausreichenden Zahlen von rekrutierten Patienten, welcher der US Food and Drug Administration (FDA) unterbreitet wurde, in 52 Studien zur pharmakologischen Behandlung der Major Depression, in 50% der Fälle keine Signifikanz zu Placebo 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 et al. (9) die Wirksamkeit der rTMS mit der EKT. Sie fanden eine mittlere HDRS Reduktion von 28.94 ± 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 übrig lassen wurden derzeit

auch bei aggressiven Stimulationsparametern keine kognitiven Nebenwirkungen festgestellt (37).

2.2. Therapie der Manie

Grisaru et al. (32) zeigten in einer doppelblinden Studie den Vergleich 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 Vergleich zur linksseitig stimulierten Gruppe. Die Autoren schlossen von einer antidepressiven rTMS über dem DLPC auf den kontralateralen antimanischen Effekt der rTMS über den RDLPC. Kapsan et al. (47) zeigten fünf Jahre später, dass rTMS über dem rechten DLPC nicht wirksamer ist als eine Placebo-Behandlung. 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).

3. Therapie neurotischer Störungen

Die Möglichkeiten der rTMS als Therapie bei Zwangsstörungen werden derzeit am National Institut of Mental Health (NIMH) in Bethesda (31) untersucht. Hochfrequente rechtslaterale präfrontale Stimulation über 20 Minuten mit zwei 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 (cf tab1) 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 et al. (33) stimulierten auf ähnliche Weise 10 Patienten mit PTSD über dem Motokortex und fanden eine Abschwächung der Angstsymptomatik (Tab. 1). Auch in diesem Bereich scheint ein routinemässiger therapeutischer Einsatz in weiter Ferne.

4. Therapie der Schizophrenie

Produktive schizophrene Symptome wie Halluzinationen scheinen, wenn auch nur für kurze Zeit, durch die niederfrequenten rTMS-Therapie beeinflussbar zu sein (19, 43). Ob aber ein klinischer Nutzen erzielt werden kann, ist noch fraglich. Eine Besserung der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten cross-over Studie in der 15 Patienten am LDLPC (20 Hz, 100% MS, 40 x 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 cross-over 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 Lappen. In der aktiv behandelten Gruppe kam es im Vergleich zur placebostimulierten Gruppe zu einer signifikanten Verringerung der Frequenz der akustischen Halluzinationen. Bei 52% der behandelten Patienten hielt der Effekt mindestens 15 Wochen an (Tab 3a und 3b).

5. 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 weiter klinische Studien an. Zwischenzeitlich wurden zwei klinische Studien publiziert. Lefaucheur et al. (55) berichteten über eine TMS-Arbeit in der bei vier von acht Patienten kurzfristig eine signifikante Besserung der chronischen Schmerzsymptomatik erreicht werden konnte. Rollnik et al. (84) berichteten in einer cross-over Studie von 12 Patienten mit chronischer Schmerzsymptomatik über eine Verbesserung der Symptomatik bei einigen der Patienten, wobei allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied (Verum gegen

Placebo) festgestellt werden konnte. Die zu verwendenden Stimulationsparameter sowie der Stimulationsort scheinen in diesem Bereich noch völlig offen zu sein.

IV 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 schizophrener Psychosen wenige Daten vor. Wie auch bei den Arzneimittel-Studien benötigen die vorliegenden Arbeiten die Bestätigung durch unabhängige, prospektive und kontrollierte Studien. Die Erforschung kognitiver 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 nicht invasive magnetische Stimulation könnte sich zu einer vielversprechenden Disziplin entwickeln. Auf Grund 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.

Tab1: 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 et al. (1)	108	Doppelblind, placebo	RDLPC	1	110verum 20 sham	18	21600	nein

Tab2: Therapie der Manie

Autor	n	Design	Ort	Frequenz (Hz)	%MS	Sitzungen	Stimuli	Signifikanz
Grisaru (33)	16	Doppelblind parallel	RDLPC vs. LDPC	20 Hz	80	10	8000	ja
Kaptsan (47)	19	doppelblind placebo	RDLPC vs sham	20Hz	80	10	8000	nein

Tab3a: Therapie der Schizophrenie

Autoren	n	Design	Ort	Frequenz (Hz)	%MS	Sitzungen	Stimuli
Nahas (66)	15	crossover sham	LDLPC	20	100	1	1600
Rollnik (85)	12	doppelblind crossover	LDLPC	20	80	10	8000
Hoffman (43)	12	doppelblind crossover	temporo-parietal links	1	80	4	?
d'Alfonso (19)	9	offen	temporal links	1	80	10	12000
Hoffman (42)	24	doppelblind randomisiert	temporoparietal links	1	90	9	7920

Tab 3b: Therapie der Schizophrenie

Autoren	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 bis 10 Punkten reichenden Skala am 3. und 4. Tag
d'Alfonso (19)	Auf einer standardisierten Halluzinationsskala signifikante Verbesserung nach 1 Woche
Hoffman (42)	Sig. Reduktion der Halluzinationen in der Hallucination Change Scale in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe 75 % der Patienten mit aktiver Stimulation waren responder

Tab 4: Behandlung des Morbus Parkinson

Autor	n	Stim.ort	Intensität	Frequenz (Hz)	Gesamtstimuli	Effektivität
Pascual-Leone (77)	6	M1	90%MS	5		ja
Siebner (88)	12	M1	90%MS	5	2250	ja
Malley (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	1000	nein
Siebner (90)	10	M1	90%MS	5	2250	ja
de Groot (21)	9	M1	90%MS	5	2250	ja
Boylan (7)	10	SMA	100%MS	10	2000	nein
Okabe (67)	85	CZ, Oz	110%MS	0,2	800	nein
Ikeguchi (45)	12	frontal, occipital	700 Volt	0,2	600	nein

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)

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

Referenzen

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(7), 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. Baeumer T., R. Lange, J. Liepert, C. Weiller, H.R. Siebner, J.C. Rothwell, A. Muenchau: 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 worsen complex movements in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 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(5):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(6647), 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, aputations 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, 615-27 (1991).
18. Cracco R.Q., J.B. Craco, P.J. Maccabee, V.E. Amassian: Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *J. Neuroscience 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(1):77-9, (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(6), 1073-1079 (1999).
24. Fitzgerald P.B., T.L. Brown, N.A. Marston, Z.J. Daskalakis, A. De Castella, J. Kulkarni: Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 60(10):1002-8 (2003).
25. Fuhr P., L.G. Cohen, N. Dang, T. Findley, S. Haghighi, J. Oro: Physiological analysis of motor representation following lower limb amputation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 85(1). 53-60 (1992).
26. George M.S., S.H. Lisanby, H.A. Sackeim: 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(4), 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 P, 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. Schlaepfer, M. Altemus et al.: Effect of prefrontal transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am. J. Psychiatry* 154, 867-869 (1997).
32. Grisaru N., B. Chudakov, Y. Yaroslavsky, R.H. Belmaker: Transcranial Magnetic Stimulation in mania. A controlled study. *Am. J. Psychiatry* 155(11), 1608-1610 (1998).
33. Grisaru N., M. Amir, H. Cohen, Z. Kaplan: Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder. a preliminary study. *Biol. Psychiatry* 44, 52-55 (1998).
34. Gustafsson B., H. Wigstrom: Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends. Neurosci.* 11(4), 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). *Psychological Medicine* 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(2), 355-362 (2000).
39. Hausmann A., Kemmler G., Walpoth M., Mechtcheriakov S., Kramer-Reinstadler K., Lechner T., Walch T., Deisenhammer EA., Kofler M., Rupp CI., Hinterhuber H., Conca A. 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(2):320-322 (2004).
40. Hausmann A., M. Walpoth, K. Kramer-Reinstadler, C. Hoertnagl, H. Hinterhuber, A. Conca: Wirkmechanismus und Wirksamkeit der Repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Therapie der Depression. *Neuropsychiatrie* 16(3/4) (2002).
41. Helmuth L.: Boosting brain activity from outside in. *Science* 292(5520), 1284-1286 (2001).
42. Hoffman R.E., K.A. Hawkins, R. Gueorguieva, N.N. Boutros, F. Rachid F, K. Carroll: Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 60(1), 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 (1):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 Neurological Sciences* 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(6), 1435-1441 (1991).
47. Kaptzan 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* 43:101-101 (2002).
50. Kew J.J., M.C. Ridding, J.C. Rothwell, R.E. Passingham, P.N. Leigh, S. Sooriakumaran: Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol.* 72 (5), 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. *European Journal of Neurology* 10:567-572 (2003).
52. Kinsbourne M.: Mechanisms of neglect. Implications for rehabilitation. *Neuropsychiol. 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(5416), 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 non-invasively 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. Dept* 15;57(6):935-40 (1999).
59. Martin J.L., M.J. Barbanoj, T.E. Schlaepfer, 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(2), 131-137 (1994).
62. Mottaghy F.M., B.J. Krause, L.J. Kemmer, 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(3), 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(8), 1806-1812 (1999).
64. Muellbacher W., U. Ziemann, B. Boroojerdi, M. Hallett: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiology* 111:1002-1007 (2000).
65. Mukherjee S., H.A. Sackheim, D.B. Schnur: Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 year's experience. *Am J Psychiatry*; 151 (2): 169-76 (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. *Movement disorders* 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 GB: *Depressions Black and Blue: changing the Zeitgeist* MJA; 179(7):335-336 (2003).
72. Pascual-Leone A., C.M. Houser, K. Reese, L.I. Shotland, 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(3), 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* May; 44(5):892-8 (1994).
78. Pascual-Leone A., J. Valls-Solé, J.P. Brasil-Neto, L.G. Cohen, M. Hallett: Akinesia in parkinsons 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. *Current Opinion in 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. Sciences* 182, 1-4 (2000).
83. Rahmann H., M. Rahmann: *Das Gedächtnis. Neurobiologische Grundlagen.* J.F. Bergmann Verlag, 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(1), 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(18), 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 Neuol.* Sept;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. *Neuro Report* 10, 589-594 (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 posttetanic heterosynaptic depression in the motor cortex of the cat. *Neurosci. Behav. Physiol.* 24(6), 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(1):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 Suppl.* 51:281-8 (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 M: Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephal. 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. *Neuroscience 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, I.G. Cohen: Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J. Neurosci.* 18(3), 1115-1123 (1998).
102. Ziemann U., M. Hallett, L.G. Cohen: Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *Neurosci.* 18 (17), 7000-7007 (1998).