

# Transkranielle Magnetstimulation und bildgebende Verfahren des ZNS

A. Conca<sup>1</sup>, W. Hrubos<sup>1</sup>, J. Di Pauli<sup>1</sup>, W. Peschina<sup>3</sup>, P. König<sup>1</sup>, H. Hinterhuber<sup>2</sup>, A. Hausmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Psychiatrie I LKH Rankweil, <sup>2</sup>Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck,

<sup>3</sup>Nuklearmedizinische Abteilung LKH Feldkirch

## Schlüsselwörter

Transkranielle Magnetstimulation, PET, SPECT, Nahinfrarotspektroskopie, MRT, EEG

## Zusammenfassung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS), ein etabliertes diagnostisches Verfahren in der Neurologie, kristallisiert sich derzeit als eine viel versprechende Behandlungsstrategie in der Psychiatrie heraus. In Kombination mit bildgebenden Verfahren wie PET, SPECT und (f)MRT liefert die TMS neuartige Kenntnisse in die Organisation neuronaler Netzwerke. Die Ergebnisse bieten Einblick in die Wirkungsweise der TMS, geben Aufschluss über die Optimierung der Stimulationsspulenplatzierung und vertiefen das Verständnis neurofunktioneller und -anatomischer Zusammenhänge. Die vorliegende Arbeit versucht einen aktuellen Überblick der Ergebnisse aus dem Gebiet der TMS in Kombination mit bildgebenden Verfahren zu geben.

## Keywords

Transcranial magnetic stimulation, PET, SPECT, NIRS, MRI, EEG

## Summary

The transcranial magnetic stimulation (TMS) is a still new and very promising field in neuropsychiatry. Combined with neuroimaging methods as PET, SPECT, and (f)MRI the TMS provides the opportunity to analyze neuronal networks and delivers new insights into the yet not understood functioning of the brain. Thus, the integration of the different imaging strategies and the TMS offers more information on the basic and therapeutic effects of TMS in the brain, enlightens the mechanism also of previous functional neuroimaging results and gives the possibility to deal with the controversial discussed topic of the optimal coil placement. In this paper we present an actual overview of this marked intriguing and rapidly advancing area.

## TMS and neuroimaging

Nervenheilkunde 2003; 22: ■—■

Das zugrunde liegende Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ist die elektromagnetische Induktion; dabei wirken Magnetfeldstärken bis zu 2 Tesla in rasch wechselnder Sequenz von 165 µSekunden auf Neurone frequenzabhängig hemmend oder erregend (27). Mit dieser Technik ist es möglich nicht-invasiv und annähernd schmerzlos sensomotorische wie auch höhere kortikale Funktionen zu untersuchen. Die TMS erweist sich auch als potentielle Behandlungsform bei speziellen neurologischen Erkrankungen wie dem M. Parkinson und bei psychiatrischen Störungen, insbesondere der Depression (10). Bildgebende Verfahren ermöglichen die Darstellung wo,

wann und wie die TMS die Hirnströme, die zerebrale Durchblutung und den zerebralen Metabolismus beeinflusst. Die Ergebnisse bieten Einblick in die Wirkungsweise der TMS, geben Aufschluss über die Optimierung der Stimulationsspulenplatzierung und vertiefen das Verständnis neurofunktioneller und -anatomischer Zusammenhänge (29).

## Positionierung der Spule

In vielen TMS-Studien wird die Platzierung der Spule in Abhängigkeit eines funktionell festgelegten Areals, wie z. B. den kortikalen

motorischen Feldern für den Daumen, bestimmt oder auf eine anatomische Begrenzung bezogen, wie beispielsweise ein definierter Abstand vom lateralen Lidwinkel des Auges. Diese anerkannten Verfahren helfen zwar vergleichbare und reliable Untersuchungsanordnungen durchzuführen, tragen aber der inter- und intraindividuellen Variationsbreite der Gehirnmorphologie und der Neuroplastizität nicht Rechnung (29). Grundsätzlich muss man davon ausgehen, dass eine genaue Positionierung der Spule äußerst schwierig ist (22). Denn selbst bei den Untersuchungen der Pyramidenbahnen und des visuellen Kortex mit Hilfe der TMS, bei denen ein externes Monitoring der TMS-Effekte möglich ist, bleibt die Frage offen, ob die TMS tatsächlich jene Hirnregionen aktiviert, die im Ablauf von definierten Neurofunktionen involviert sind. So konnten erst verschiedene retrospektive Studien zeigen, wie die durch die TMS ermittelten kortikalen motorischen Areale des Daumens mit jenen Hirnregionen übereinstimmen, welche den willkürlichen Bewegungen des Daumens im Rahmen von PET-(Positronen-Emissions-Tomographie-) und fMRT-(funktionelle Magnetresonanztomographie-)Untersuchungen funktionell entsprechen (28, 31, 38). Diese Ergebnisse der kortikalen motorischen Kartierung bestätigen die optimale Spulenplatzierung und weisen zudem auf die neurophysiologische Wirkungsähnlichkeit der TMS hin. Dennoch bleibt die Auflösungskapazität von 2 mm einschränkend, weshalb unklar ist, ob die TMS die Zellkörper oder die Axone stimuliert. Vermutlich ist letzteres der Fall. Es bedarf aber funktionell bildgebender Verfahren mit wesentlich höherer Bildauflösung von weniger als <1 mm, um diese Frage zu klären (30).

### Grundlagen der Kernspintomographie:

Das Grundprinzip des MRT basiert auf der Interaktion von Protonen wie Wasserstoff ( $H^+$ ) und einem magnetischen Feld. Abhängig von der Protonenkonzentration in den Gehirnstrukturen und der Stärke des magnetischen Feldes erfahren die geladenen Teilchen einen Drehimpuls. Normalerweise sind die Protonen in alle Richtungen ausgerichtet; durch den kurzen magnetischen Impuls werden alle  $H^+$ -Atome kurzzeitig parallelisiert, um nach wenigen Sekunden wieder in die Ausgangslage zurückzudrehen. Dabei werden hochfrequente Wellen frei, die von den Empfängern registriert werden. Diese Technik ermöglicht eine dreidimensionale Hirndarstellung mit einer hohen räumlichen Auflösung (21).

### Navigation mittels MRT

Die fokale Stimulation so genannter stummer Areale wie die des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bleiben weiterhin Gegenstand von Studien (14). So konnten Herwig et al. mit Hilfe eines Neuronavigationssystems zeigen, dass nur in 7 von 22 Patienten die Brodmann-Region des DLPFC korrekt stimuliert wurde (14). Die allgemein anerkannte Ausmessung und Positionierung der Spulen in Abhängigkeit des kontralateralen Zielmuskels ist also nicht präzise genug, um den inter-individuellen neuroanatomischen Unterschieden gerecht zu werden. Erwähnenswert ist auch, dass selbst bei der Erkennung der strukturellen Unterschiede die Zuordnung verschiedener Funktionen im Gehirn variiert; d. h. dass selbst die Stimulation identer neuroanatomischer Areale interindividuell nicht automatisch dieselbe neurofunktionelle Reizantwort bedingt und auch umgekehrt. Aufgrund dieser neuroanatomischen und -funktionellen Variabilität bleibt die Bedeutung dieses aufwendigen Navigationsverfahrens für die klinische Anwendung der TMS noch unklar (15).

Von physikalischer Bedeutung ist jedenfalls der Abstand zwischen Kortex und Schädelkalotte respektive Stimulationsspule. Magnetresonanz-(MR-)Bilder ermöglichen diesen Abstand genau zu bemessen.

Während diese Distanz positiv mit zunehmenden Alter korreliert, nimmt das Magnetfeld mit der Entfernung von der Spule logarithmisch ab (20). Dies würde auch erklären, warum die TMS in den Depressionsstudien bei Patienten über 50 Jahren oder mit einer Kortexkalotten-Distanz von mehr als 16 mm keine Wirkung zeigt (4, 7, 20). Die erforderliche Anpassung der Stimulationsintensität ohne Zunahme des epileptogenen Risikos wäre anzunehmen (10, 38).

Bohning et al. entwickelten ein Verfahren, in einem konventionellen MRT-Scanner die intrazerebrale Ausdehnung des von der Spule erzeugten Magnetfeldes darzustellen. Dieses Bild wird Englisch MRI-phase-map bezeichnet (1). So faszinierend diese Bilder sind, ist ihre Aussagekraft wenig relevant, da sich die neurobiologische Wirkung der TMS hauptsächlich durch die induzierten elektrischen Felder erklären lässt. Erst die Weiterentwicklung der MR-Bildgebung wird es ermöglichen, das elektrisch induzierte Feld sichtbar zu machen (35).

## TMS: Wie wirkt sie?

### Studien außerhalb des Scanners

#### Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie:

Die PET liefert Informationen über die Aktivität des Gehirns, nicht aber über dessen Struktur. Zur Messung der Sauerstoffextraktion sowie der Bluthirnschrankenpermeabilität, von Durchblutung, Glukose- und Sauerstoffmetabolismus, Aminosäuren und Enzymaktivitäten werden verschiedene radioaktive Substanzen verwendet. Beim raschen Zerfall dieser Substanzen und dem Auftreffen dabei freier Positronen auf Elektronen des Hirngewebes entstehen jeweils 2 Annihilationsphotonen, die um  $180^\circ$  entgegengesetzt abgestrahlt werden. Die entstehende Gammastrahlung wird mittels in Koinzidenz betriebener Detektoren erfasst, entsprechend der elektronischen Kollimierung. Das Bild entsteht abhängig von der Strahlungsintensität. Da die PET-Kamera aus vielen Strah-

lungsdetektoren rings um den Probanden besteht und die diametralen Photone gleichzeitig detektiert, ermöglicht diese Technik eine gute räumliche Zuordnung der Aktivität im Gehirn (16).

### <sup>18</sup>-Fluorodeoxyglukose-(FDG-)PET

Die FDG-Methode, mit der der Zuckerstoffwechsel des Gehirns gemessen wird, weist verschiedene Limitierungen auf. Selbst die Berechnung der Glukoseaktivitätsveränderungen z. B. zwischen dem Ausgangswert und dem Endwert gestaltet sich als äußerst komplex. Das so genannte Endbild ist ein Summenbild der Hirnaktivität über 20 Minuten. Die so beschriebene TMS-Wirkung spiegelt also die potentielle Dynamik der Glukoseaktivitätszunahme während der Stimulation und einer Aktivitätsabnahme im Intervallzeitraum zwischen den magnetischen Reizimpulsen wider. Zusätzlich werden sämtliche metabolische Veränderungen über die Gesamtanflutungszeit von 20 Minuten ab der Verabreichung des Tracers summarisch abgebildet, sodass auch TMS-unabhängige Faktoren in die Berechnung mit einfließen.

Wassermann et al. berichteten wie die niederfrequente (1 Hz) Stimulation der motorischen Felder des Daumens mit einer verminderten Glukoseaufnahme des ipsilateralen und des kontralateralen motorischen Areals einhergeht (39).

Ergänzend dazu konnten Siebner et al. zeigen, wie eine hochfrequente Stimulation (2 Hz) über dem linken sensomotorischen Kortex (SM1) den Zuckerstoffwechsel aktiviert; die willkürliche Armbewegung führte hingegen zu einer deutlicheren Aktivierungszunahme im selben Areal; auch ein größerer Bereich des supplementären motorischen Areals war während des willkürlichen Bewegungsablaufes aktiver als bei der TMS (31).

Weiterhin berichten Siebner et al., dass eine unerschwellige hochfrequente (5 Hz) Stimulation des motorischen kortikalen Handfeldes zu einer Zunahme der Zuckerstoffwechselaktivität in den motorischen und supplementären motorischen Repräsentationsfeldern beidseitig führt und dass diese die reine Stimulationszeit deutlich überdauert (32).

Kimbrell et al. konnten bei gesunden Probanden nachweisen, wie eine fokale niederfrequente (1 Hz) rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zu einer Aktivitätsabnahme des Glukosestoffwechsel lokal, aber auch in den linken Basalganglien, in den beiden orbitofrontalen Kortizes und dem Kleinhirn führt: ein weiterer Hinweis für die neuroanatomische und -funktionelle Vernetzung dieser Regionen mit dem DLPFC (18, 29).

Anhand einer Fallstudie beschrieben George et al., wie sich der pathologisch veränderte Hypometabolismus eines depressiven Patienten mittels der repetitiven hochfrequenten (20 Hz) TMS über dem linken DLPFC normalisierte. Besonders interessant war dabei, wie sich nicht nur lokal, d. h. in Spulennähe, sondern auch global der Glukosestoffwechsel verbesserte, und dass diese umschriebene und ubiquitäre Aktivierung mit dem klinischen Zustand positiv korrelierte. Obwohl nur eine Kasuistik, zeigte diese Untersuchung, welche Möglichkeiten bildgebende Verfahren bieten, um Einblicke in die Wirkungsweisen von therapeutischen Strategien zu gewinnen (9).

Nach Kimbrell et al. ist die basale Aktivität des Glukosestoffwechsel für die antidepressive Ansprechrate einer TMS-Behandlung prädiktiv. Die klinische Untersuchung zeigte, dass depressive Patienten mit einem basalen Hypometabolismus auf die Therapie mit der hochfrequenten (20 Hz) TMS ansprachen, während bei vorbestehendem Hypermetabolismus die niederfrequente (1 Hz) Stimulation Erfolg versprechender war (19).

## Perfusions-SPECT

### Grundlagen der Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie:

Die SPECT dient vorwiegend zur Messung der Hirndurchblutung, des zerebralen gesamten Perfusionsvolumen und selektiver Rezeptoraktivitäten. Im Gegensatz zur PET werden bei der SPECT nur Einzelphotone detektiert, wofür eine mechanische Kollimierung notwendig ist. Die SPECT-Untersuchung erlaubt nur eine semiquantitative Messung der örtlichen Verteilung von Aktivitätskonzentrationen und

hat trotz Verwendung von Mehrkopfkameras eine schlechte Ortsauflösung von 8-10 mm; im Vergleich dazu hat die PET ein räumliches Auflösungsvermögen von weniger als 5 mm. Auch die Untersuchungsdauer bis zu 60 Minuten, während dessen der Proband ruhig liegen muss, ist limitierend (11). Ihr Vorteil ist aber die rasche Umverteilung des Tracers und die stabile Bindung über 4 Stunden, wodurch »echte« Momentaufnahmen möglich sind.

Mit der SPECT konnten Stalling et al. bei gesunden Probanden nachweisen, wie eine hochfrequente (10 und 20 Hz) TMS über dem linken DLPFC die Gehirndurchblutung unmittelbar im Stimulationsgebiet und auch fern von diesem verändert. Die Perfusion nahm direkt unterhalb der Spule, in den umliegenden linken präfrontalen Regionen, in den vorderen Gyri cinguli und in den vorderen Temporallappen jeweils beidseitig ab. Eine relative Perfusionzunahme korrelierte positiv zur Stimulusanzahl mit einem Rechtsüberwiegen im orbitofrontalen Kortex und Hypothalamus; auch eine beidseitige Aktivitätszunahme im Thalamus konnte beobachtet werden (34).

Teneback et al. untersuchten die Durchblutungsverhältnisse vor und nach einer antidepressiven hochfrequenten (5 und 20 Hz) TMS-Behandlungsserie und beobachteten präfrontale und paralimbische Veränderungen. Die zerebrale Durchblutung nahm in den medialen Temporallappen bilateral, im linken frontalen Kortex und dem linken Ncl. caudatus signifikant zu, während die depressive Symptomatik abnahm. Auch zeigte sich nur bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, im Gegensatz zu den Non-Respondern, eine Perfusionszunahme im orbitofrontalen Kortex (36).

Zheng verfasste eine Arbeit mit einem vergleichbaren Studiendesign, beschrieb aber eine ausschließlich regionale Durchblutungszunahme im anterioren Bereich des Gyri cinguli, relativ fern des Stimulationsortes (■ den DLPFC) (40).

Nahas et al. fanden in ihrer Untersuchung, dass eine hochfrequente (5 und 20 Hz) TMS über dem DLPFC in der Nähe der Spule die Durchblutung frequenzabhängig aktiviert. Im Unterschied zu Zheng wurde eine Durchblutungsabnahme im

vorderen Gyri cinguli und im vorderen Temporallappen fern des Stimulationsortes beobachtet (23).

## Simultane Darstellung der Perfusion und des Glukosestoffwechsels

Conca und Peschina konnten unter Anwendung einer speziellen Untersuchungstechnik nachweisen, wie die bilaterale niederfrequente (0,25 Hz) repetitive TMS über C3-4 und F3-4 (10-20-EEG-System) bei therapieresistenten depressiven Patienten die gliäre und neuronale Aktivität im prä- und -motorischen ■ Kortex steigert, während diese Aktivität präfrontal beidseitig inhibiert wird (4, 26).

## Nahinfrarotspektroskopie

### Grundlagen der IR-Spektrometer:

Im Infrarotbereich (IR) lassen sich mit Hilfe geeigneter IR-Spektrometer Informationen über die Schwingungen einzelner funktioneller Gruppen chemischer Moleküle gewinnen (etwa O-H, N-H, C=O). Aus der physikalischen Wechselwirkung elektromagnetischer Wellen mit der Materie erhält man Spektren. Je nach Wellenlänge – und damit der Strahlungsenergie – unterscheidet man verschiedene Arten von Spektroskopie, die oft sehr unterschiedliche Geräte erfordern. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIR) liefert ähnliche Informationen wie die IR-Spektroskopie, hier sind jedoch Oberschwingungen der Moleküle für das Entstehen der Spektren verantwortlich (5).

Eschweiler et al. (2000) machten sich diese Technik zu Nutze, um hämodynamische Veränderungen im präfrontalen Kortex während neuropsychologischer Testverfahren zu untersuchen. Er und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, dass eine Zunahme der Hämoglobinkonzentration unter Testbedingungen auf ein Nicht-Ansprechen einer antidepressiven TMS-Serie hindeutet. Diese Ergebnisse führten zur Hypothese, dass die antidepressive Wirksamkeit der hochfrequenten (10 Hz) TMS über dem linken DLPFC vom Aktivierungsniveau der Stimulationsregion abhängt (5, 6).

## Studien im Scanner

### 15-O-PET

Da der  $O^{15}$ -Tracer nur 1 Minute zur Aufnahme im Gehirn braucht, ist die 15-O-PET derzeit die bestmögliche Technik zur Erfassung der unmittelbaren Wirkung der TMS auf die Neuronenpopulationen.

Paus et al. konnten bei gesunden Probanden zeigen, dass eine hochfrequente (10 Hz) Stimulation über dem frontalen Augenfeld einen dosisabhängigen (durch Zunahme der Reizserien) Anstieg des Blutstroms lokal und im visuellen Kortex verursacht, während die Reizung der motorischen Rinde unter Anwendung derselben Parameter eine dosisabhängige Abnahme der Hirndurchblutung bewirkt. Letzteres Phänomen könnte einer durch die TMS induzierten Aktivierung von umschriebenen inhibitorischen Mechanismen entsprechen, welche z. B. für die silent periode der motorischen evozierten Potenziale verantwortlich sein könnten (24, 25).

Fox et al. konnten hingegen beobachten, wie eine niederfrequente (1 Hz) TMS über dem motorischen Kortex einen gesteigerten Blutfluss ausgesprochen selektiv unterhalb des Reizortes von 12-20% bewirkte, ohne umliegende inhibitorische Mechanismen auszulösen (8). Hemmende Phänomene wurden aber kontralateral erfasst. Exzitatorische Effekte wurden in den somatosensorischen Feldern und im prämotorischen Kortex ipsilateral sowie im supplementären motorischen Areal kontralateral beschrieben.

Im therapeutischen Anwendungsbereich der TMS konnten Speer et al. zeigen, dass eine hochfrequente (20 Hz) Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex die Durchblutung im frontalen Kortex, in den limbischen und paralimbischen Strukturen aktiviert. Eine niederfrequente (1 Hz) Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex bewirkte dagegen eine signifikante Abnahme des Blutflusses im rechten präfrontalen Kortex und in den linken temporalen, den linken Basalganglien-Regionen ■ sowie in der linken Amygdala. Aufgrund des Cross-Over-Designs der Studie zeigte sich, dass Patienten, die klinisch auf die 20-Hz-Stimulation ansprachen un-

ter der niederfrequenten TMS sich wiederum verschlechterten und umgekehrt (33).

### BOLD-fMRT

#### Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie

Die fMRT liefert dreidimensionale Bilder und ermöglicht die Messung der Aktivität und Beurteilung der Struktur mit einer auch zeitlich sehr guten Auflösung. Bei der funktionellen MRT macht man sich den Umstand zu Nutze, dass eine erhöhte Hirnaktivität in einer bestimmten Region mit einer besseren Durchblutung und einem veränderten lokalen Sauerstoffgehalt einhergeht. Messbare Variable ist die Relaxationszeitänderung in Abhängigkeit des Blutsauerstoffgehalts (Blood-oxygen-level-dependent, BOLD). Die Messzeit beträgt für die Summe der Einzelbilder 6 ms; die geringe Ortsauflösung wird mittels statistischer Berechnung kompensiert. Probleme ergeben sich aus den individuellen Unterschieden der Form, Größe und Lage der Repräsentationsfelder, die die Erfassung und den interindividuellen Vergleich der Aktivitätsänderungen auch klar zuordbarer Funktionen, wie z. B. Bewegungsabläufe mit definierten kortikalen motorischen Feldern, nur ungenügend ermöglichen (13).

Die TMS mit dem Verfahren der BOLD-fMRT zu kombinieren, wurde von Bohning et al. beschrieben (2). Der Vorteil dieser Methode ist die gute räumliche und zeitliche Auflösung. Arbeiten mit dieser Technik zeigen, dass sie sensitiv genug ist, feine Unterschiede des Blutflusses, welche auch durch minimale Veränderungen der TMS-Intensität verursacht wurden, zu erfassen. Mit dieser Untersuchungsmöglichkeit konnte bestätigt werden, dass der Blutstrom im motorischen Kortex ausgelöst durch die TMS (1 Hz) oder durch die willkürliche Bewegung sich beinahe ident verhält. So ist z. B. der Peak der Blutflussveränderung bei der TMS innerhalb von 2 mm derselbe wie bei der normalen Bewegung. Sollte sich diese Untersuchungstechnik bewähren, könnte sie eine exaktere Positionierung der TMS-Spule ermöglichen (3).

Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich. Sicherlich wirken technische

Faktoren, die unterschiedliche Auflösungs-kapazität, die geringe Fallzahl, die Vielfalt der TMS-Parameter und die verschiedensten Fragestellungen limitierend. Auch gilt es unterschiedlichen neuronalen Erregungsniveaus, der direkten Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur durch die TMS und der neuroanatomischen Variationsbreite Rechnung zu tragen. Deshalb können Untersuchungsergebnisse der motorischen Felder nicht eins zu eins auf andere kortikale Felder übertragen werden.

### Das Elektroenzephalogramm

#### Grundlagen des Elektroenzephalogramms:

Die Tätigkeit der Nerven im Gehirn geht mit einer elektrischen Aktivität einher. Diese elektrischen Potenziale lassen sich von außen durch eine Haube mit verschiedenen Elektroden von der Oberfläche des Kopfes ableiten und entsprechend verstärkt in ihrem zeitlichen Verlauf aufzeichnen. Die große Anzahl der Untersuchungselektroden gestattet dabei in gewissem Maße eine topographische Zuordnung der Aktivität. Die Elektroenzephalogramm-(EEG-)Wellen stellen summierte exzitatorische postsynaptische Potenziale vor allem der obersten Rindenschicht dar. Das EEG ist für die Messung der Hirnaktivität wegen seiner besten zeitlichen Auflösung von besonderer Bedeutung (37).

### Wach- und Schlaf-EEG

Die Auswirkung einer einmaligen therapeutischen hochfrequenten (20 Hz) TMS über dem linken DLPFC auf den Schlaf bei gesunden Männern wurde von Graf et al. mittels polysomnographischer EEG-Ableitung untersucht: keine eindeutigen Veränderungen des Schlafmusters und auch keine Verschiebungen in den Frequenzbandbreiten des EEG konnten beobachtet werden. Diese Untersuchungsergebnisse unterstreichen das Sicherheitsprofil der TMS (12).

### Hochauflösendes EEG

Trotz der technischen Hürden ist es der Gruppe um Ilmoniemi gelungen, ein EEG in unmittelbarer zeitlicher Korrelation

**Tab. 1** Überblick zu den PET- und SPECT-Untersuchungen mit TMS

ZR = Zielregion (Stimulationsregion); M1 = primär motorisches Feld; SM1 = primäres sensorisches Feld; SupplM = supplementäre motorische Felder; DLPFC = dorsolateropräfrontaler Kortex; OFC = orbitofrontaler Kortex; BG = Basalganglien; KH = Kleinhirn; Hypo. = Hypothalamus; G.c. = Gyrus cinguli; temp. Reg. = temporale Region; rCBF = regionale zerebrale Durchblutung

Studienpopulation	Stimulationsfrequenz (Hz)	Stimulationsort	Bildgebende Verfahren	Welche Veränderungen?	In welchen Gebieten?	Lit.
Probanden	1	M1	18-F-FDG-PET	Glukose ↓	M1 bds	39
Probanden	2	SM1	18-F-FDG-PET	Glukose ↑	ZR	31
Probanden	5	M1	18-F-FDG-PET	Glukose ↑	Bds M1 + SupplM	32
Probanden	1	DLPFC links	18-F-FDG-PET	Glukose ↓	ZR, BG li, OFC bds, KH	18
Patient	20	DLPFC links	18-F-FDG-PET	Glukose ↑	gesamt	10
Patienten	10/20	DLPFC links	SPECT	rCBF ↓ li DLPFC, G.c. + temp. Reg. bds	rCBF ↑ OFC + Hypo. re>li, Thalamus bds	34
Patienten	5/20	DLPFC links	SPECT	rCBF ↑	temp. Reg. bds, li DLPFC + BG	36
Patienten	20	DLPFC links	SPECT	rCBF ↑	G.c.	40
Patienten	5/20	DLPFC links	SPECT	rCBF ↓	G.c. + tem. Reg.	23
Patienten	0,25	präfrontal M1 bds	SPECT	rCBF ↑ + Glukose ↑ rCBF ↓ + Glukose ↓	M1 + SupplM bds DLPFC bds	4
Probanden	10	front. Augenfeld	15-O-PET	rCBF ↑	ZR + vis. K.	24
Probanden	10	M1	15-O-PET	rCBF ↓	ZR	25
Probanden	1	M1	15-O-PET	rCBF ↑ rCBF ↓	ZR, SM1, SupplM M1 kontralateral	8
Patienten	1	DLPFC links	15-O-PET	rCBF ↓	re DLPFC, BG li	33
Patienten	20	DLPFC links	15-O-PET	rCBF ↑	bds DLPFC, temp. Reg.	33

(Millisekundenbereich) zu einer TMS abzuleiten und die Artefakte, die durch den TMS-Impuls erzeugt werden, zu filtern. Mittels des hochauflösenden EEGs konnten Veränderungen der spektralen Frequenzanalyse in sehr kurzen Zeitepisoden analysiert werden, welche bekannten Regelkreisen zum primären motorischen Kortex zuordenbar sind. Dennoch bleibt der Nachteil dieser Untersuchungstechnik die schlechte räumliche Auflösung (17).

## Zukünftige Anwendungsmöglichkeiten

Die konsequente Verbesserung der einzelnen Untersuchungstechniken bezüglich ihrer Sensitivität und Zuverlässigkeit sind eine absolute Notwendigkeit, um weitere Einblicke in die Neurophysiologie der Sensorik, der kognitiven Leistungen, der psychischen Phänomene und der Verhaltensweisen zu gewinnen. In-vivo-Untersuchungen konnten zeigen, dass die erregenden und hemmenden Eigenschaften der

TMS nicht ausschließlich mit den physikalischen Parametern (Frequenz, Reizintensität, Stimulationsdauer) zu modulieren sind, sondern auch abhängig von dem präexistierenden neuronalen Erregungszustand sind und sich zudem noch regionenspezifisch verschieden auswirken können (Tab. 1). Die Einwirkung der TMS auf psychische und Verhaltensphänomene sind besonders schwer zu erfassen. Trotzdem sollte dem Beobachter gerade durch die komplexen bildgebenden Verfahrenstechniken und den daraus folgenden Darstellungen, wie sich die Aktivität der körperfremden und -eigenen »Botenstoffe« in einzelnen Hirnregionen und im gesamten Gehirn verändert, nicht der Fehler unterlaufen, dem Reduktionismus und dem mechanistischen Grundgedanken linearer Modelle zu verfallen.

## Literatur

1. Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, Speer AM, Vincent DJ, Dannels W, George MS. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuroreport* 1997; 8: 2535-8.

2. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS). *Invest Radiol* 1998; 33: 336-40.
3. Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, Teneback C, Vincent DJ, George MS. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 385-94.
4. Conca A, Peschina W, König P, Fritzsche H, Hausmann A. Effect of chronic rTMS on rCBF and rCMR in drug treatment resistant depressives. *Brief report Neuropsychobiol* 2002; 45: 27-31.
5. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, Buchkremer G. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of rTMS in Major Depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 99: 161-72.
6. Eschweiler GW, Plewnia Ch, Schlotter W, Najib A, Junker A, Ludescher B, Bartels M. Ist die antidepressive Wirksamkeit von präfrontaler rTMS bei Patienten mit kognitiven Defiziten vermindert? *Nervenheilkunde* 2001; 20 (Suppl 3): S91 (332).
7. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S. The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 20-5.
8. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997; 8: 2787-91.
9. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter T A, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-6.
10. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation. Application in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300-11.
11. Geworski L, Munz DL. Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPET) und Positronen-Emissionstomographie (PET). In: Stoppe G, Hentschel F, Munz DI (Hrsg). *Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie*. Stuttgart: Thieme Verlag 2000: 38-67.
12. Graf T, Engeler J, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch HU, Schläpfer TE. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Res* 2001; 107: 1-9.
13. Hentschel F. Radiologische Bildgebung in der Psychiatrie. In: Stoppe G, Hentschel F, Munz DI (Hrsg). *Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie*. Stuttgart: Thieme Verlag 2000: 28-30.
14. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of »standard« coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 58-61.

15. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Kölbl K, Wunderlich A, von Tiesenhausen C, Walter H, Spitzer M. Neuronavigation der TMS anhand funktioneller Magnetresonanztomographie. *Nervenheilkunde* 2001; 20 (Suppl 3): S93 (336).
16. Hoffman JM, Hanson MW, Coleman RE. Clinical PET imaging. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 935-59.
17. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, Katila T. Neuronal response to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; 8: 3537-40.
18. Kimbrell TA, George MS, Danielson A, Dunn RT, Benson BE, Little JT, Herscovitch P, Hallet M, Post RM, Wassermann EM. Changes in cerebral metabolism during transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 108.
19. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive TMS as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603-13.
20. Kozel A, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and the antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 376-84.
21. Krishnan KRR, MacFall JR. Basic principles of magnetic Resonance Imaging. In: Krishnana KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc. 1997: 1-11.
22. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurol* 1992; 85: 17-21.
23. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, Stallings L, Spicer KM, Arana G, Bohning DE, Risch SC, George MS. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 459-70.
24. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178-84.
25. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1102-7.
26. Peschina W, Fritzsche H, Conca A. Simultaneous measurements of 18 F-FDG and 99mTc HMPAO activities with a dual head SPECT camera using a double isotope technique. *NeuroImage* 2000; 11: 458.
27. Post RM, Kimbrell TA, Frye M, George MS, McCann U, Little J, Dunn R, Li H, Weiss SRB. Implication of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrum* 1997; 2: 54-60.
28. Roberts DR, Vincent DJ, Speer AM, Bohning DE, Cure J, Young J, George MS. Multi-modality mapping of motor cortex: comparing echoplanar BOLD fMRI and transcranial magnetic stimulation. *J Neural Transm* 1997; 104: 833-43.
29. Schlösser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Stoeter P. Funktionelle und effektive Konnektivität: neue Analyseansätze für funktionelle bildgebende Verfahren. *Nervenheilkunde* 2001; 21: 351-5.
30. Shastri A, George MS, Bohning DE. Performance of a system for interleaving transcranial magnetic stimulation with steady state magnetic resonance imaging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; Suppl 51: 55-64.
31. Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive TMS. *Neuroreport* 1998; 9: 943-8.
32. Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P. Lasting cortical activation after rTMS of the motor cortex – A glucose metabolic study. *Neurology* 2000; 54: 956-63.
33. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 4: 1133-41.
34. Stallings LE, Speer AM, Spicer KM, Cheng KT, George MS. Combining SPECT and repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS)-Left prefrontal stimulation decreases relative perfusion locally in a dose-dependent manner. *NeuroImage* 1997; 5: 521.
35. Strafella AP, Paus T. Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2624-9.
36. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, Risch SC, George MS. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 426-35.
37. Ulrich G. *Psychiatrische Elektroenzephalographie*. Stuttgart: Fischer Verlag 1994: 19-78.
38. Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *NeuroImage* 1996; 3: 1-9.
39. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of motor cortex excitability by 1 Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1998; 250: 141-4.
40. Zheng XM. Regional cerebral blood flow changes in drug-resistant depressed patients following treatment with transcranial magnetic stimulation: a statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 2000; 100: 75-80.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Andreas Conca  
 Psychiatrie I, LKH Rankweil  
 Vorsitzender der AG für spezielle biologische Verfahren  
 Valdunastr. 16  
 A- 6830 Rankweil, Austria  
 Tel. 00 43 / 55 22 40 3  
 Fax 00 43 / 55 22 40 33 55  
 E-Mail: andreas.conca@lkh.rw