

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

Veränderung der Stimmungslage und der Befindlichkeit
durch niederfrequente repetitive transkranielle
Magnetstimulation:

Untersuchungen zur Hemisphärenlateralisation bei
gesunden Probanden am präfrontalen Kortex

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Daniel Hermelink
aus
Tübingen

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Danck

Priv. Doz. Dr. H.-U. Dodt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Frank Padberg

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:

10. 7. 2003

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	7
1. 1.	Entwicklung und physikalische Grundlagen der TMS	7
1. 2.	Neurophysiologische und neuropsychologische Befunde	8
1. 2. 1.	Motorik	8
1. 2. 2.	Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnis	8
1. 2. 3.	TMS und Bildgebung	9
1. 2. 4.	Einfluß der Stimulationsfrequenz	10
1. 3.	Zur Sicherheit von TMS und mögliche Nebenwirkungen	13
1. 4.	Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der TMS bei psychischen Störungen	16
1. 4. 1.	Affektive Störungen	16
1. 4. 1. 1.	Grundlagen der Anwendung von TMS bei affektiven Störungen	16
1. 4. 1. 2.	TMS-Studien bei Depression	17
1. 4. 2.	Andere klinische Anwendungen von TMS	24
1. 5.	TMS-Untersuchungen zur Stimmungsmodulation bei gesunden Probanden	25
1. 6.	Zur Funktion des präfrontalen Kortex	30
1. 6. 1.	Anatomie	30
1. 6. 2.	Physiologie	31
1. 6. 3.	Neuropsychologie	32
1. 6. 3. 1.	Kognition	33
1. 6. 3. 2.	Motilität	33
1. 6. 3. 3.	Gedächtnis	34
1. 6. 3. 4.	Planungsfähigkeit	34

1. 6. 3. 5.	Exekutive Funktionen	35
1. 6. 3. 6.	Sprache	35
1. 6. 3. 7.	Affekt und Emotionen	35
1. 6. 3. 8.	Präfrontale Syndrome	36
1. 6. 4.	Neurophysiologische Korrelate von Stimmungen und Emotionen	36
1. 6. 4. 1.	EEG-Studien	37
1. 6. 4. 2.	Ergebnisse invasiver neurophysiologischer Untersuchungen und funktioneller Bildgebung bei depressiven Patienten	37
1. 6. 4. 3.	Neuroanatomische Korrelate induzierter Emotionen	40
1. 7.	Allgemeine Modelle menschlicher Emotionsregulation	43
1. 8.	Zusammenfassung	45
1. 9.	Ziel dieser Arbeit	48
2.	Material und Methoden	50
2. 1.	Probanden	50
2. 2.	Untersuchungsdesign	50
2. 3.	Voruntersuchungen zur Bestimmung der motorischen Schwelle und zur Lokalisation der Stimulationspunkte	51
2. 4.	Durchführung der rTMS	53
2. 5.	Psychologische Meßinstrumente	53
2. 5. 1.	Persönlichkeitstests	53
2. 5. 1. 1.	NEO-Five-Factor Inventory	53
2. 5. 1. 2.	Sensation Seeking Scale	54
2. 5. 2.	Stimmungs- und Befindlichkeitstests	56
2. 5. 2. 1.	Die Eigenschaftswörterliste (EWL-G)	57
2. 5. 2. 2.	Die visuellen Analogskalen	58
2. 5. 3.	Durchführung der Tests	59
2. 6.	Statistische Auswertung	60

3.	Ergebnisse	64
3. 1.	Untersuchungen zur Stimmungsveränderungen nach rTMS	64
3. 1. 1.	Individuelle Verläufe der Stimmungsvariablen	64
3. 1. 2.	Vergleich der Zeitverläufe der Stimmungsvariablen	70
3. 1. 2. 1.	Deprimiertheit (EWL-G)	70
3. 1. 2. 2.	Gehobene Stimmung (EWL-G)	71
3. 1. 2. 3.	Stimmung (VAS)	72
3. 1. 2. 4.	Fröhlichkeit (VAS)	74
3. 1. 2. 5.	Lachen (VAS)	75
3. 1. 2. 6.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Zeitverläufe	77
3. 1. 3.	Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung	78
3. 1. 4.	Seitenvergleich der dorsolateralen und anteromedialen Bedingungen	79
3. 1. 5.	Vergleich der dorsolateralen mit den anteromedialen Bedingungen	80
3. 1. 6.	Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Stimmungsskalen	81
3. 2.	Explorative Analyse der Effekte von rTMS auf verschiedene Befindlichkeitsvariablen	82
3. 2. 1.	Individuelle Zeitverläufe	82
3. 2. 2.	Vergleich der Zeitverläufe der Befindlichkeitsvariablen	82
3. 2. 3.	Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung	83
3. 2. 4.	Seitenvergleich der dorsolateralen und anteromedialen Bedingungen	85
3. 2. 5.	Vergleich der dorsolateralen mit den anteromedialen Bedingungen	86
3. 2. 6.	Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Befindlichkeitsskalen	87
3. 3.	Ergebnisse der Schmerzskalen	88
3. 4.	Explorative Ergebnisse der Persönlichkeitstests	89
3. 4. 1.	NEO-FFI	89
3. 4. 2.	Sensation Seeking Scale	91

4.	Diskussion	96
4. 1.	Die Methoden und Ergebnisse dieser Arbeit	96
4. 1. 1.	Methodendiskussion	96
4. 1. 2.	Stimmungseffekte	99
4. 1. 3.	Explorative Befunde bei den Befindlichkeitseffekten	107
4. 1. 4.	Explorative Befunde zum Einfluß von Persönlichkeitsvariablen	113
4. 2.	Weitere Perspektiven	116
5.	Zusammenfassung	121
6.	Literaturverzeichnis	123
7.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	143
8.	Danksagung	145
9.	Eigene Veröffentlichungen zum Thema	146
10.	Lebenslauf	147

1. Einleitung

1. 1. Entwicklung und physikalische Grundlagen der TMS

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) basiert auf dem Prinzip der magnetischen Induktion, das 1831 von Faraday entdeckt wurde (Faraday 1965). Durch eine rasche Änderung eines sehr starken Magnetfeldes wird im Hirngewebe ein elektrisches Feld induziert, das einen Stromfluß erzeugt, das wiederum zur Depolarisation von Neuronen führen kann. Bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde mit der Einwirkung von Magnetfelder auf das Gehirn experimentiert (d'Arsonval 1896; Dunlap 1897; Beer 1902; Thompson 1910), es wurde u.a. das Auftreten von Phosphenen (kurze Lichterscheinungen) beschrieben. 1902 erhielten Pollacsek und Beer in Wien ein Patent zur Behandlung von „Depressionen und Neurosen“; mit Hilfe eines über dem Vertex positionierten Elektromagneten sollte der Schädel in Vibrationen versetzt werden. Ein historischer Überblick findet sich bei Geddes (1991) und George (2000).

Die moderne TMS wurde 1985 von Barker et al. (1985) als eine Methode zur nicht-invasiven, sicheren Stimulation des motorischen Kortex eingeführt. Das Magnetfeld wird durch eine Spule erzeugt mit ca. 8 Windungen, die mit der Hand tangential an den Kopf gehalten wird. Durch einen Stromfluß bis zu 8000 A für die Dauer von ca. 0,25 – 1 ms wird ein Magnetfeld von 1,5 – 2 Tesla erreicht. Das Magnetfeld ist dabei ca. 40000 mal stärker als das Erdmagnetfeld und entspricht in etwa der Stärke, wie sie bei der Magnetresonanztomographie (MRT) verwandt wird. Bei ausreichender Feldstärke und damit ausreichender Stimulation der kortikalen Neuronen kann man so z.B. den motorischen Kortex stimulieren und bei überschwelliger Stimulation eine motorische Antwort, z.B. eine Fingerbewegung oder eine Aktivität im Elektromyogramm (EMG) erhalten. Da die Stärke des magnetischen Feldes logarithmisch zur Entfernung von der Spule abfällt, wird derzeit je nach Konstruktion der Spule eine Eindringtiefe in den cerebralen Kortex von 1,5 – 2 cm erreicht (Epstein et al. 1990; Rudiak und Marg 1994), die maximale räumliche Auflösung beträgt minimal 5 mm (Basil-Neto et al. 1992). Aufgrund der räumlichen Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes parallel zur Oberfläche werden dabei die Interneurone eher als die efferenten Neurone aktiviert (Gottesfeld et al. 1944; Rothwell et al. 1991; George et al. 1996a). Eine größere Eindringtiefe erscheint bei veränderten Spulenkonstruktionen, z. B. durch Einsatz paramagnetischer Spulenkerne möglich (Weissman et al. 1991; Davey et al. 1992). Derzeit werden vor allem offene Spulen in der Form einer Acht verwandt, wodurch eine bessere Fokussierung des Magnetfeldes erreicht wird, auch kommen unterschiedliche Stimulationsparameter zur An-

wendung. Es werden sowohl Einzelimpulse als auch Impulsserien appliziert. Impulsserien umfassen in der Regel Einhundert bis einige Tausend Impulse, sie werden als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet. Je nach der Frequenz der Impulse wird zwischen niederfrequenter (bis 1 Hz) und hochfrequenter (> 1 Hz) rTMS unterschieden (Wassermann 1998). Die Reizstärke orientiert sich an der sog. motorischen Schwelle (motor threshold MT), die Bestimmung erfolgt allgemein nach der „method of limits“ unter elektromyographischer (EMG) Kontrolle (Rossini et al. 1994). Die MT ist hierbei definiert als die minimale Intensität der TMS-Stimuli, bei der in 50 % der Fälle ein maximales Aktionspotential $> 50 \mu\text{V}$ über dem rechten M. abductor pollicis nachgewiesen werden kann.

1. 2. Neurophysiologische und neuropsychologische Befunde

1. 2. 1. Motorik

Von Beginn an wurde TMS in der Neurologie zur Bestimmung der zentralen motorischen Latenz eingesetzt, aber auch als eine Methode des Brain-Mapping, d.h. zur funktionellen Lokalisierung kortikaler Rindengebiete. Die topographische Untersuchung motorischer kortikaler Repräsentationen beschrieben u.a. Wassermann (1992; 1993), Levy (1991), und Classen (1998). Es konnte die Plastizität der motorischen Gehirnfunktionen nach Lernen (Pascual-Leone et al. 1999), nach Schlaganfällen (Giesen et al. 1994), nach Deafferentationen (Fuhr et al. 1992) und bei weiteren angeborenen und erworbenen Hirnveränderungen (Cohen et al. 1991) nachgewiesen werden. Mittels rTMS über der Broca-Region konnte erstmals non-invasiv eine reversible, vollständige Inhibition der Sprachproduktion (speech-arrest) während der Stimulation induziert werden (Pascual-Leone et al. 1991; Epstein et al. 1996). In Studien zur Reaktionsgeschwindigkeit konnten durch TMS die Antwortlatenzen in Abhängigkeit von Lokalisation, Zeitpunkt und Intensität der Stimuli beeinflusst werden. Durch überschwellige Stimulation des motorischen Kortex konnte die Reaktionszeit verlängert, durch schwache Reize verkürzt werden (Pascual-Leone et al. 1992b). Durch Stimulation des rechten oder linken motorischen Kortex konnte auch die Bewegungsvorbereitung unabhängig von der Willensbildung beeinflusst werden. Versuchspersonen bewegten häufiger den kontralateralen Zeigefinger, obwohl sie sich subjektiv frei für jede Seite entscheiden konnten (Brasil-Neto et al. 1992).

1. 2. 2. Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnis

Durch TMS und rTMS kann die Wahrnehmung peripherer elektrischer Stimuli supprimiert werden (Seyal et al. 1992). Amassian et al. untersuchten die primäre und

sekundäre Sehbahn mit TMS, es konnten kurzdauernde Skotomata provoziert werden (Amassian et al. 1989). Mit TMS-Impulsen über dem occipitalen Kortex wurden visuelle Stimuli unterdrückt, bei parietaler TMS konnten selektive Löschungen kontralateraler visueller Stimuli induziert werden (Pascual-Leone et al. 1994a). Durch Einzelimpuls rTMS konnte die zeitliche Verzögerung bei der visuellen Informationsverarbeitung präzise bestimmt werden (Amassian et al. 1993) und weitere Erkenntnisse über die Phänomene des visual masking und backward masking gewonnen werden (Amassian 1993). Durch verschiedene Studien konnte gezeigt werden, daß TMS bei Einzelimpulsen wohl keinen Einfluß auf das Langzeitgedächtnis hat (Bridgers und Delaney 1989; Pascual-Leone et al. 1993; Pascual-Leone und Hallett 1994), die Ergebnisse beim Kurzzeitgedächtnis sind uneinheitlich. Während bei den Untersuchungen von Hufnagel (1993) und Ferbert (1991) kein Effekt auf das Kurzzeitgedächtnis nachgewiesen werden konnte, zeigten sich jedoch in anderen Studien mit überwiegend überschwelliger Stimulation deutliche Effekte auf das Arbeitsgedächtnis sowie auf das visuomotorische prozedurale Lernen (Pascual-Leone und Hallett 1994; Müri et al. 1996). Bei Anwendung von rTMS über dem linken temporalen oder bilateralem dorsofrontalen Kortex kam es zu einem deutlichen Defizit beim recall einer zuvor gelernten Wortliste (Grafman et al. 1994). Stimulation des kontralateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (Pascual-Leone et al. 1996c) bzw. des mesialen frontozentralen Kortex (Gerloff et al. 1997; Gerloff et al. 1998) führte zu deutlich verzögertem Lernen komplexer visuomotorischer Sequenzen.

Umfangreiche Tierversuche ergaben weitere Informationen über die neurophysiologischen Effekte der TMS (vgl. George et al. 1999a). Lisanby (1998) untersuchte an Rhesusaffen die räumliche Ausbreitung des rTMS-induzierten elektrischen Feldes durch intracerebrale Ableitungselektroden. Die Entwicklung des tractus corticospinalis, Aspekte der motorischen Steuerung und Medikamenteneffekte auf die kortikospinale Exzitabilität wurde an Primaten mit TMS-Einzelimpulsen untersucht (Amassian et al. 1990; Edgley et al. 1990; Ghaly et al. 1990; Flament et al. 1992; Baker et al. 1995b; Baker et al. 1995a).

Kammer et al. (1996) beschrieben zusammenfassend Anwendungen der TMS zur Untersuchung höherer Hirnfunktionen. Eine umfassende Übersicht der neurophysiologischen TMS-Studien findet sich bei Ziemann (2000), Grafman (2000), Siebner (1999) sowie bei Lisanby (2000).

1. 2. 3. TMS und Bildgebung

Trotz einiger technischer Probleme sind in den letzten Jahren eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen in Kombination mit TMS veröffentlicht worden. Bei den

ersten Studien wurden Radiotracer verwendet, die außerhalb der Kamera injiziert werden konnten. Wassermann (1997), und Kimbrell (1997) führten mittels Positronen-Emissions-Computertomographie (PET) Messungen des cerebralen Metabolismus mit 18-Fluorodeoxyglucose durch, Stallings (1997), Nahas (1998c) und George (1999b) untersuchten die regionalen Perfusionen mit Single Photon Emission Computertomographie (SPECT). In neueren Arbeiten wurde TMS gleichzeitig mit PET (Fox et al. 1997; Paus et al. 1997b; Paus et al. 1997a; Paus 1999) oder mit funktional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) durchgeführt (Bohning et al. 1998; Bohning et al. 1999; Shastri et al. 1999a). Es konnte nachgewiesen werden, daß TMS nicht nur in dem Gewebe unterhalb der Spule, sondern auch in entfernteren Regionen, vermutlich über transsynaptische Verbindungen, einen physiologischen Effekt hervorruft. Außerdem konnten weitere Informationen über die räumliche Ausdehnung des magnetischen Feldes im Gehirn und über die Wirkungen der verschiedenen Stimulationsparameter gewonnen werden.

Einige Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit MRI-geleiteten Systemen, um eine optimale Spulenposition über einer spezifischen Region zu erreichen. Bohning et al. (1999) gelang eine direkte Darstellung des TMS-Magnetfeldes im MRT-Bild, dabei wurde bestätigt, daß das Magnetfeld nicht durch die Kopfform oder durch den knöchernen Schädel beeinflusst wird. Auch läßt sich mit dieser Technik das resultierende Magnetfeld einer Kombination aus mehreren Spulen darstellen, damit könnten dann auch gezielt tiefere Hirnstrukturen erreicht werden.

1. 2. 4. Einfluß der Stimulationsfrequenz

Pascual-Leone et al. untersuchten die neurophysiologischen Effekte unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen bei der Stimulation des motorischen Kortex (Pascual-Leone et al. 1994e): Niedrige Stimulationsfrequenzen evozierten konsistente motorisch-evozierte Potentiale (MEPs) in der jeweiligen peripheren Zielmuskulatur, oberhalb einer Frequenz von 10 Hz kam es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Stimuli, bei einer Frequenz von 20 Hz fiel jeder zweite Impuls in die Refraktärphase (ca. 100 ms) des vorherigen Impulses, so daß ein hoher Grad an Synchronizität der Impulse im kortiko-spinalen Trakt resultierte, da jeder nachfolgende Impuls wieder auf viele Neuronen traf, die nicht mehr inhibiert waren. In der motorischen Antwort kam es zu einem Alternieren von sehr niedrigen und extrem hohen MEPs (Valls-Sole et al. 1992), (vgl. George et al. 1996a). Ebenfalls im motorischen Kortex wurde gezeigt, daß hochfrequente (5-20 Hz), überschwellige rTMS zu einer Fazilitation der nachfolgenden Stimuli mit einer zunehmenden Erhöhung der MEP-Amplitude und einer Erniedrigung des MEP-Schwellenwertes, die bis zu 4 Minuten anhielt (Pascual-Leone et al. 1994b; Jennum et

al. 1995; Jahanshahi et al. 1997; Berardelli et al. 1998) und zu einer Abnahme der intrakortikalen Inhibition führte (Tergau et al. 1997; Pascual-Leone et al. 1998b). Es gibt aber auch Hinweise darauf, daß hochfrequente (3-5) Hz rTMS kortikale inhibitorische Mechanismen fasziliert mit einer Verlängerung der kortikalen Latenzzeit (Berardelli et al. 1999).

Im Gegensatz dazu kam es nach langen Serien niederfrequenter TMS um ca. 1 Hz zu einer zunehmenden Reduktion der kortikalen motorischen Exzitabilität mit einer supprimierten Antwort auf Test-Stimuli mit einer Abnahme der Amplitude des MEPs, die mindestens 1 – 15 Minuten nach Beendigung der rTMS anhielt (Wassermann et al. 1996; Chen et al. 1997a; Tergau et al. 1997). Siebner et al. zeigte jedoch in einer Behandlungsstudie bei Patienten mit Schreibzwang, daß die Anwendung von 1 Hz unterschwelliger rTMS über 20 Minuten bei diesen Patienten zu einem allmählichen Anstieg der MEP-Amplitude (Siebner et al. 1999a) sowie zu einer Normalisierung der defizitären intrakortikalen Inhibition, einer Verlängerung der kortikalen Latenzzeit und zu einer signifikanten Reduktion des Schreibdrucks führte (Siebner et al. 1999c).

Mark George setzte diese Ergebnisse in Beziehung zu tierexperimentellen Befunden bei der direkten elektrischen Stimulation einzelner Neurone. Hochfrequente elektrische Stimulation kann zu einer langanhaltenden Verstärkung der Effizienz der synaptischen Übertragung zu anderen Neuronen führen, die „long-term potentiation“ (LTP) genannt wurde und die als eine Grundlage für bestimmte Formen des Lernens angesehen werden (vgl. Sastry et al. 1986; Gustafsson und Wigstrom 1988; Iriki et al. 1991). Elektrische Stimulation im Bereich um 1 Hz führte hingegen zu einer langanhaltenden „long-term associative depression“ (LTD) der synaptischen Erregungsübertragung im Bereich des Hippocampus (Artola et al. 1990) und des motorischen Kortex (Sil'kis et al. 1994) was möglicherweise dazu dient, gelernte Assoziationen wieder zu löschen (vgl. George et al. 1996a). Weiss et al. (1995) konnte nachweisen, daß bei Ratten, bei denen durch eine hochfrequente elektrische Stimulation die Anfallsschwelle gesenkt wurde („kindling“), nach einer täglich für 15 Minuten durchgeführte 1-Hz-Stimulation die normale Anfallsschwelle wieder erreicht werden konnte. Die Autoren nannten diesen Prozeß „quenching“. George schloß aus diesen Tierexperimenten, daß auch rTMS in der Lage sein könnte, länger anhaltende kortikale Funktionsänderungen über synaptische Veränderungen hervorzurufen, wobei die Stimulationsfrequenz unterschiedliche, evtl. sogar entgegengesetzte Effekte auslösen könnten.

Die oben von George (1996a) geäußerte Vermutung, daß hochfrequente rTMS exzitatorische physiologische Veränderungen, niederfrequente rTMS dagegen inhibitorische Effekte bewirken, konnte auch durch Studien mit bildgebenden Verfahren bislang nicht eindeutig verifiziert werden; die Ergebnisse sind uneinheitlich: Einige Stu-

dien mit niederfrequenter rTMS über dem motorischen (Wassermann et al. 1997) oder präfrontalen (Kimbrell et al. 1997) Kortex ergaben in den lokalen und entfernteren Arealen eine verminderte Hirnaktivität, andere Studien fanden eine Erhöhung der Aktivität (Fox et al. 1997), (Bohning et al. 1999). Bei Untersuchung mit hochfrequenter (10 Hz) rTMS über dem Augenbereich fanden Paus (1997b) eine erhöhte Perfusion im Gebiet der Stimulation und im visuellen Assoziationskortex, in anderen Untersuchungen (Paus et al. 1997a), (Stallings et al. 1997) fand sich eine dosisabhängige Reduktion des zerebralen Blutflusses. In einer Studie mit kombinierter niederfrequenter rTMS und fMRI konnte gezeigt werden, daß die Veränderungen, die durch rTMS hervorgerufen wurden, den Veränderungen bei willkürlichen Fingerbewegungen sehr ähnlich waren (Shastri et al. 1999b). In zwei neueren Studien behandelten Speer et al. (1998; 2000) 10 medikationsfreie Patienten mit major Depression in einem cross-over Design mit 20 Hz und 1 Hz rTMS über dem linken präfrontalen Kortex, jeweils über 10 Tage. Bei jedem Patienten wurde jeweils vorher und 27 Stunden nach jeder Behandlungsserie der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) mittels $^{15}\text{H}_2\text{O}$ PET gemessen. Die Applikation von 20-Hz rTMS waren ausschließlich mit Erhöhungen des rCBF, und zwar linksbetont im präfrontalen Kortex und im G. cinguli, in der linken Amygdala sowie in der bilateralen Inselrinde, in den Basalganglien, dem Uncus, Hippocampus, Parahippocampus, Thalamus und im Cerebellum assoziiert. 1 Hz rTMS war dagegen ausschließlich mit Erniedrigungen des rCBF in kleinen Arealen des rechten präfrontalen Kortex, linken medialen temporalen Kortex, in den linken Basalganglien und in der linken Amygdala assoziiert. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, daß – zumindest nach 10-tägiger Anwendung von rTMS – eine niederfrequente Stimulation eher inhibitorisch, eine hochfrequente Stimulation dagegen eher exzitatorisch wirkt. Es muß in diesem Zusammenhang jedoch betont werden, daß eine Verminderung des Blutflusses oder des Metabolismus nicht mit einer Inhibition der Neurone gleichgesetzt werden kann, da auch eine Erregung inhibitorisch wirkender Neurone zu einer Netto-Reduktion der Perfusion oder des Metabolismus führen könnte.

Insgesamt muß festgehalten werden, daß die genauen neuronalen Mechanismen jedoch noch unklar sind, darüber hinaus bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Reaktion des motorischen Kortex auf die Applikation von rTMS (Tergau et al. 1997; Pascual-Leone et al. 1998b). Man kann davon ausgehen, daß auch bei Stimulation anderer kortikaler Areale in ähnlicher Weise interindividuelle Unterschiede bestehen. Als möglicher genereller Effekt wird eine vorübergehende Störung der kortikalen Aktivität diskutiert, George (1996a) beschrieb diese als „reversible funktionelle Läsion“.

1. 3. Zur Sicherheit von TMS und mögliche Nebenwirkungen

Die Methode wurde bezüglich der Sicherheit in den vergangenen Jahren durch Tierversuche und Probandenstudien intensiv untersucht. In keiner der zahlreichen bisherigen Studien mit einer Ausnahme waren pathologische Befunde, nachhaltige Veränderungen des zerebralen Blutflusses sowie Umbau- oder Kindlingphänomene nach TMS nachweisbar (Tsubokawa et al. 1989; Sgro et al. 1991; Gates et al. 1992; Counter 1993; Hamano et al. 1993; Counter 1994; Mano et al. 1998). Counter (1993) untersuchte die Auswirkung einer intensiven TMS-Anwendung (1000 Stimuli, 2,0 Tesla) an Kaninchen. Es fanden sich in dieser Studie weder in den kernspintomographischen Untersuchungen, noch in den histopathologischen Untersuchungen am Gehirn nachweisbare strukturelle Schädigungen. Ebenso wenig konnten während der Anwendungen schädliche Auswirkungen auf Vitalparameter wie Herzfrequenz oder Atmung festgestellt werden. Gates (1992) konnte in einer histologischen Untersuchung der resektierten Temporallappen von 2 Patienten mit Epilepsie, die präoperativ ca. 2000 TMS-Stimuli über diesem Gebiet erhalten hatten, keine auf TMS zurückführbare Läsionen feststellen. Kernspintomographische Bilder, die vor und 2 Wochen nach einer rTMS-Behandlung an 30 depressive Patienten angefertigt wurden, zeigten keine Veränderung (Nahas et al. 1998b). Histopathologische Veränderungen wurden lediglich in zwei Veröffentlichungen (Matsumiya et al. 1989; Matsumiya et al. 1992) beschrieben, die Autoren konnten bei Ratten mikrovakuoläre Veränderungen im Neuropil des Kortexschicht III und IV als Folge einer TMS mit hohen Feldstärken (2,8 Tesla) nachweisen, bei niedrigeren Feldstärken (normalerweise werden Feldstärken bis ca. 2 Tesla angewandt) fanden sie jedoch keine Veränderung. Nach Ansicht von George (1999a), sind diese Veränderungen jedoch am ehesten als Artefakte durch mechanische Läsionen aufgrund von Kopfbewegungen während der Stimulation zu deuten.

Pascual-Leone (1992a) untersuchte, ob das akustische Artefakt, das Lautstärken bis zu 120 dB erreichen kann, Gehörschäden verursachen kann. Es zeigte sich bei 20 Probanden, daß es zwar zu einer vorübergehenden Senkung der Hörschwelle kommen kann, zu längerdauernden Hörschäden kam es jedoch nicht. Es wurde deshalb die Anwendung eines gewöhnlichen Gehörschutzes empfohlen.

Sowohl TMS als auch rTMS können – als direkte Wirkung – kognitive Beeinträchtigungen während der Stimulation hervorrufen, die rasch wieder abklingen. Eine nachhaltige Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen wurde bisher jedoch weder im Tiermodell noch beim Menschen festgestellt (Ferber et al. 1991; Hufnagel et al. 1993; Pascual-Leone et al. 1993; Yamada et al. 1995).

Die TMS wird, insbesondere bei höheren Intensitäten und Frequenzen der Stimuli, von den einzelnen Probanden in unterschiedlichem Maß als unangenehm bis schmerzhaft erlebt da gleichzeitig auch oberflächliche Muskeln und sensorische Nervenfasern erregt werden. Dies kann im Einzelfall die Anwendung der TMS limitieren. Je nach Studie wird über ein vorübergehendes Auftreten von Spannungskopfschmerzen mit einer Häufigkeit zwischen ca. 5% bis 20% berichtet (vgl. George et al. 1999a), diese Kopfschmerzen lassen sich jedoch mit ASS gut behandeln.

Über mögliche Langzeitfolgen weiß man bisher wenig, andererseits wird TMS bereits seit über 10 Jahren angewandt, ohne daß Informationen über schädliche Langzeiteffekte bisher bekannt geworden sind. Das Auftreten von Krebserkrankungen bei Personen, die berufsmäßig über längere Zeiträume starken magnetischen Feldern ausgesetzt sind, wie z.B. bei MRI-Assistenten ist nicht erhöht (Baker und DeVos 1996; vgl. George et al. 1999a)

Ein nicht zu vernachlässigendes Risiko ist die Möglichkeit, daß epileptische Anfälle ausgelöst werden können. Tatsächlich wurde TMS auch eingesetzt, um bei Epilepsiepatienten im Rahmen des präoperativen Mappings des Sprachzentrums Anfälle auszulösen (Dhuna et al. 1990; Hufnagel et al. 1990). Der primäre motorische Kortex ist nach der mesialen temporalen Region, die allerdings derzeit mit rTMS nicht erreicht werden kann, die am stärksten epileptogene Region (Gottesfeld et al. 1944; Penfield und Jasper 1954; Ajmone-Marsan 1972; Prince 1987). Der Effekt der rTMS auf die Krampfschwelle ist unterschiedlich und hängt von den Stimulationsparameter und der Dauer der Stimulation ab (vgl. Jennum und Klitgaard 1996; Wang et al. 1996).

Bisher sind weltweit bei mindestens 8 Personen nach rTMS epileptische Anfälle aufgetreten (Wassermann 1998). Die Gesamtzahl der insgesamt durchgeführten TMS-Sitzungen ist unbekannt, sie dürfte jedoch bei mehreren Tausend liegen. Bei Verabreichung von Einzelimpuls-TMS bzw. bei Stimulationsfrequenzen unter 1 Hz sind bei gesunden Probanden bis heute keine Krampfanfälle beschrieben worden (Lorberbaum und Wassermann 2000), allerdings wurden bei einigen Patienten mit kortikalen Läsionen, z.B. nach cerebralen Infarkten auch bei Gabe von Einzelimpulsen Krampfeignisse beobachtet (Hömberg und Netz 1989; Fauth et al. 1992). Pascual-Leone et al. (1993) untersuchten bei 19 Probanden in jeweils 2 Experimenten die Sicherheit der rTMS bei Frequenzen von 5 bis 25 Hz. Bei den hohen Frequenzen fallen die Stimuli z.T. in die refraktäre Periode der stimulierten Rindenareale. Es wurden nur bei einer Versuchsperson, bei der die höchste Stimulusintensität zur Anwendung kam, ein fokaler, sekundär generalisierter Krampfanfall ausgelöst. Bezüglich neurologischer, kognitiver, physiologischer oder endokrinologischer Parameter konnten keine wesentlichen Nebenwirkungen

festgestellt werden. Bei 2 neurologisch gesunden Männern sind nach überschweiliger 3 Hz bzw. 5 Hz rTMS des motorischen Kortex epileptische Krampfanfälle aufgetreten (Wassermann 1998).

Pascual-Leone et al. (1993) schlugen in dieser Studie Sicherheitskriterien für die Anwendung von TMS vor, insbesondere sollten bei den Probanden eine vorbestehende erhöhte Krampfbereitschaft ausgeschlossen werden, es sollten TMS-Anwendungen nur unter ärztlicher Leitung durchgeführt werden wobei adäquate Möglichkeiten zur Behandlung eines evtl. auftretenden Krampfanfalls zur Verfügung stehen müssen. Weiterhin sollte jeweils unter EMG-Kontrolle die individuelle motorische Schwelle bestimmt werden.

Wegen der Gefahr der Erhitzung oder Bewegung dürfen sich keine metallischen Gegenstände im Kopf oder in der Nähe des Kopfes befinden, Probanden mit Herzschrittmachern, Medikamentenpumpen ect. müssen ebenfalls ausgeschlossen werden. In der Folgezeit wurden jedoch noch sechs kasuistische Berichte veröffentlicht, wonach eine nach den Sicherheitskriterien von Pascual-Leone et al. (1993) als sicher geltende rTMS bei fünf gesunden Probanden und einem depressiven Patienten unter Medikation epileptische Anfälle auslöste (Pascual-Leone und Wassermann 1996). Insbesondere ein kurzes Intervall zwischen den Stimulationsserien (< 20 Sekunden) wurde als problematisch eingeschätzt.

In einer internationalen Konsensuskonferenz wurden 1996 umfassende Richtlinien zur Anwendung der rTMS festgelegt (Wassermann 1998). Diese beinhalten ethische Voraussetzungen, Beschränkungen bei der Wahl von Stimulationsparameter (Intensität, Frequenz), physiologisches und neuropsychologisches Monitoring, Voraussetzungen des umgebenden Teams, Sicherstellung eines ausreichenden medizinischen und psychosozialen Managements für mögliche Anfälle und eine Festlegung von absoluten und relativen Kontraindikationen. 1997 wurden noch zusätzliche Richtlinien für eine Mindestdauer der Intervalle zwischen den Serien eingeführt (Chen et al. 1997b). Seither wurden in keiner TMS-Studie generalisierte epileptische Anfälle oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen mehr beobachtet. Auch bei der vorliegenden Studie wurden diese Sicherheitsrichtlinien erfüllt. Eine ausführliche Übersicht über Sicherheitsaspekte bei TMS findet sich bei Lorberbaum und Wassermann (2000).

1. 4. Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der TMS bei psychischen Störungen

1. 4. 1. Affektive Störungen

1. 4. 1. 1. Grundlagen der Anwendung von TMS bei affektiven Störungen

Bereits bei neurologischen TMS-Untersuchungen mit Einzelimpulsen am motorischen Kortex wurden – quasi zufällig – positive Stimmungseffekte bei einzelnen Probanden beschrieben (Bickford 1987). An Tierversuchen wurde mit TMS in der Folgezeit Effekte beschrieben, wie sie auch durch Antidepressiva und durch EKT hervorgerufen werden können, eine Übersicht findet sich bei Belmaker.(2000). So erhöht rTMS die apomorphin-induzierte Stereotypie (Fleischmann et al. 1994) und reduziert die Immobilität im Porsolt'schen Schwimmtest (Fleischmann et al. 1996). Ähnlich wie EKT, induziert rTMS Veränderungen der Monoamine im Gehirn von Ratten, β -adrenerge und 5-Hydroxytryptamin (5HT₂)-Rezeptorcharakteristiken und eine Gen-Induktion (Fleischmann et al. 1994; Fleischmann et al. 1996; Fujiki und Steward 1997; Ben-Shachar et al. 1999). Bei Ratten, die mit TMS behandelt wurden, sank der Dopamin-Gehalt im präfrontalen Kortex um 26%, während er im Hippocampus um 18% und im Striatum um 25 % stieg (Ben-Shachar et al. 1997). Im Hippocampus fand sich ein Anstieg von Serotonin (5-HAT) und von 5-Hydroindolessigsäure (5-HIAA), jedoch nicht in anderen Gehirnregionen (Ben-Shachar et al. 1997). Diese Veränderungen waren ähnlich zu denen, die nach einer EKT Behandlung beobachtet wurden (Glue et al. 1990; Zis et al. 1991; Zis et al. 1992). Levkovitz und Mitarbeiter untersuchten an Ratten den Effekt von TMS auf die neuronale Reaktivität der granularen Zellen des Gyrus dentatus auf Stimulation des Tractus perforans, der die entorhinale Region (Area 28) mit dem Gyrus dentatus des Hippocampus verbindet. Die Stimulation des Tractus perforans produziert in Zellen des Gyrus dentatus ein typisches exzitatorisches postsynaptisches Potential, begleitet von einem typischen Population-Spike (PS), der wiederum durch verschiedene Monoamine, z.B. durch die serotonerge Substanz Fenfluramin (FFA) und durch lokale inhibitorische Netzwerke moduliert werden kann (Levkovitz und Segal 1997). Kurzzeitige Applikation von rTMS führte zu einem deutlichen, aber vorübergehenden Anstieg von PS, ähnlich wie nach Gabe von FFA, nach längerdauernder Applikation von hochfrequenter TMS über 7 Tage kam es zu einer über drei Wochen anhaltenden Verminderung des verstärkenden Effektes von FFA auf den PS nach Stimulation des Traktus perforans (Levkovitz et al. 1999). Bei diesen Tierversuchen ist jedoch anzumerken, daß keine fokale TMS bei Ratten möglich ist, da entsprechend kleine TMS-Spulen nicht verfügbar sind, es wurde jedesmal das gesamte Gehirn stimuliert. Dennoch können diese Tier-

versuche zu einem besseren Verständnis der Wirkung von TMS bei affektiven Störungen beitragen.

1. 4. 1. 2. TMS-Studien bei Depression

Inzwischen gibt es eine Vielzahl von TMS-Studien bei Depression, Die meisten wurden jedoch mit relativ kleinen Probandenzahlen durchgeführt. George (1999a) gibt einen Überblick über die bisherigen Studien (s. Tabelle 1). Als Meßinstrument wurde allgemein die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) eingesetzt.

Die ersten klinischen TMS-Pilotstudien bei depressiven Patienten wurden mit niedrigfrequenter TMS über dem Vertex durchgeführt. Höflich (1993) behandelte 2 Patienten mit einer therapierefraktären Depression an jeweils 10 Tagen mit niederfrequenter (0,3 Hz) motorisch überschwelliger TMS mit insgesamt 2500 Stimuli. Bei dem einen Patienten zeigte die TMS keine klinische Besserung der depressiven Symptomatik, jedoch die anschließende EKT-Behandlung. Bei dem anderen Patienten jedoch war bereits während der TMS-Serie eine klinische Besserung festzustellen. In einer einfachblinden placebokontrollierten Pilotstudie untersuchte Kolbinger (1995) 3 Gruppen mit je 5 Patienten über 5 Tage. Die erste Gruppe erhielt insgesamt 1250 niederfrequente motorisch überschwellige Stimuli über dem Vertex, die zweite Gruppe erhielt ebenfalls 1250 niederfrequente, aber motorisch unterschwellige Stimuli. Die dritte Gruppe wurde nachträglich rekrutiert und erhielt eine Placebo-Stimulation. Interessant war dabei, daß die motorisch unterschwellig stimulierte Gruppe eine stärkere Abnahme der depressiven Symptomatik zeigte (34 % Abnahme des HDRS-Score), als die überschwellig stimulierte Gruppe (15 % Abnahme). In einer offenen Studie an 10 Patienten konnte Grisaru (1994) bereits nach 60 sehr niederfrequenten Stimuli (0,017 Hz) über dem Vertex bei 4 Patienten eine leichte klinische Besserung der Depression erzielen.

Ausgehend von Ergebnissen der Bildgebung über funktionelle Störungen im präfrontalen Kortex bei Depression (vgl. Baxter et al. 1989; George et al. 1993; Pardo et al. 1993; George et al. 1994) und Hinweisen darauf, daß die Effizienz der EKT-Behandlung mit einer Modulation der präfrontalen Funktion verbunden ist (Nobler et al. 1994), vermuteten George et al. (1994), daß eine nichtkonvulsive TMS des präfrontalen Kortex eine stärkere antidepressive Wirkung haben könnte als eine Stimulation über dem Vertex. George et al. (1995b) behandelten 6 therapieresistente depressive Patienten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit einer unterschwelligen, hochfrequenten (20 Hz) TMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Im Ergebnis fiel der HDRS-Score von 23,8 auf 17,5 Punkte.

Übersicht über klinische TMS-Studien bei Major Depression

Untersucher	Jahr	n	Design	Stimulationsort	Intensität	Hz	Dauer einer Serie	Serienintervall	Serien pro Sitzung	Anzahl der Sitzungen	Gesamtanzahl der Impulse	Verbesserung (in % des HDRS-Scores)	Anmerkungen
Hoflich et al.	1993	2	Offen	Vertex	105%-130%	0.3	?	?	?	10	2500	?	Kein therapeutischer Effekt
George	1995	6	Offen	linker DLPFC	80%	20	2 s	60 s	20	≥5	>2500	26	Reduktion des HDRS score von 23.8 auf 17.5
Grisaru	1995	10	Offen	Vertex	2 T	0.017	?	?	?	1	60	?	4 leicht verbessert, 1 schlechter, 5 unverändert
Kolbinger	1995	5	Offen	Vertex	0.3 T über MT	0.25-0.5	?	?	?	5	1250	15	
	1995	5	Offen	Vertex	0.3 T unter MT	0.25-0.5	?	?	?	5	1250	34	
Conca	1996	24	Offen	Linker DLPFC	1.9 T	<0,17	?	?	?	10	400	59	rTMS als add-on zur Medikation (SSRI)
Pascual-Leone	1996	17	Blind, crossover	Linker DLPFC	90%	10	10 s	>50 s	20	5	10 000	45	HDRS score Erniedrigung von 25.2 auf 13.8
George	1997	12	Blind, crossover	Linker DLPFC	80%	10	2 s	>58 s	20	10	8000	17	rTMS besser als sham, aber nur geringe Abnahme bei den Depressions-Ratings
Epstein	1998	32	Offen	Linker DLPFC	110%	10	5 s	30 s	10	5	2500	52	Alter <65 J, 4 dropouts, Abnahme des HDRS scores < 10 bei 50% der Patienten
Figiel	1998	56	Offen	Linker DLPFC	110%	10	5 s	30 s	10	5	2000	?	Stichprobenüberlappung mit der Epstein-Studie, aber zusätzlich Patienten über 65 J.
Klein	1998	14	Offen	?	1 T, 0.1 ms	1	60 s	180 s	2	10	1200	31	
Klein	1998	70	Blind, parallel	Rechter DLPFC	1 T, 0.1 ms	1	60 s	180 s	2	10	1200	50	HDRS score sinkt von 26 auf 13; bei sham Bedingung von 26 auf 20.
Loo	1998	18	Blind, parallel	Linker DLPFC	110%	10	5 s	25 s	30	20	15 000 0000	23	Signifikanter Abfall des HDRS score nach 10 Sitzungen; aber kein Unterschied zur sham-Bedingung.
Nahas	1998	30	Blind, parallel	Linker DLPFC	100%	5 / 20	8 / 2 s	28 s	40	10	16 000	44 / 28	6 von 10 / 3 von 10 / 0 von 10 Responder nach 2 Wochen.
Pridmore	1998	22	Offen	Linker DLPFC	110%	10					8000	75	4 Tage rTMS als add-on nach einer EKT Sitzung pro Woche. Ebenso effektiv wie 2 Wochen EKT links unilateral.
Padberg	1999	18	Blind, parallel	Linker DLPFC	90%	10 / 0,3	5 / 7,5 s	30 s	5 / 10	5	1250	6 / 19	Nichtsignifikante Reduktion des HDRS score nach 10 Hz, signifikante Reduktion nach 0.3 Hz rTMS, keine Änderung bei sham. Verbale Gedächtnisleistung signifikant erhöht bei 10 Hz rTMS.
Greene	1999	32	Offen	Linker DLPFC	110%	10	5 s	25 s	20	10	10 000		40% ≥ 50 % Reduktion des HDRS scores.
Grunhaus	2000	20	Offen	Linker DLPFC	90%	10	2 / 6 s	?	20	20	8000 / 24000		Vergleich mit EKT: 9 von 20 Responder bei rTMS, 16 von 20 bei EKT; bei nichtpsychotischen Patienten kein signifikanter Unterschied.
Berman	2000	20	Blind, parallel	Linker DLPFC	80%	20	2 s	58 s	20	10	8000	37	Reduktion des HDRS score von 37 auf 23; bei sham Stimulation Reduktion um 0.2 Punkte.
George	2000	30	Blind, parallel	Linker DLPFC	100%	5 / 20	8 / 2 s	22 / 28 s	40	10	16 000	44.9 / 26.4	6 von 10 Responder bei 5 Hz rTMS, 3 von 10 Responder bei 20 Hz rTMS. 5 Hz rTMS signifikant überlegen im Vergleich zu sham nach 2 Wochen

Tabelle 1: klinische rTMS-Studien, nach George (1999a) und Nahas (1999b), modifiziert. Abkürzungen s. Text

In einem etwas anderen Design verglichen Conca et al. (1996) in einer offenen Studie 2 Gruppen mit je 12 depressiven Patienten, von denen die eine Gruppe nur die klassische pharmakologische antidepressive Behandlung mit einem SSRI erhielt, die andere Gruppe erhielt zusätzlich eine niederfrequente TMS an 10 aufeinanderfolgenden Tagen über 4 Stimulationsorten (präfrontal, präzentral, temporal und parietal) erhielt. Die Patienten mit einer kombinierten Therapie zeigten einen signifikant besseren Therapieerfolg.

Die älteren TMS-Studien waren alle offene Studien ohne Placebo-Bedingung. Eine saubere Durchführung einer Placebo-Bedingung ist bei der TMS-Versuchsplanung noch immer ein großes Problem (vgl. Lisanby et al. 1998), da die Applikation einer TMS immer auch einen leichten Schmerzreiz verursacht. In der Folgezeit versuchten die meisten Autoren eine sham-Bedingung durch Kippung der Spule herzustellen. Das akustische Artefakt ist dabei zwar ebenfalls hörbar, jedoch ist der Schmerzreiz zwangsläufig geringer. Es ließ sich bei einigen Standard-sham-Bedingungen sogar eine neuronale Stimulation nachweisen, so daß die Kriterien für eine ideale sham-Bedingung nicht erreicht wurden (Lisanby et al. 1998; Loo et al. 2000). In der Praxis muß daher immer ein Kompromiß zwischen einer effektiven Blindung und einer wirklich inaktiven Bedingung gefunden werden. Eine doppelblinde Untersuchung ist darüber hinaus kaum durchführbar, da der TMS-Untersucher immer die Untersuchungsbedingungen kennt.

Die erste verblindete Studie wurde von Pascual-Leone (1996b) in einem multiple-crossover-Design durchgeführt. Die Autoren untersuchten 17 Patienten mit einer pharmakoresistenten Depression an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wurden die Stimulationsorte Vertex, rechter und linker präfrontaler Kortex verglichen. Als sham-Bedingungen wurden der rechte und der linke präfrontale Kortex mit gekippter Spule behandelt. Die Untersuchungen wurden in einem Zeitraum von insgesamt 5 Monaten durchgeführt. Die Patienten erhielten dabei eine sehr hohe Zahl von insgesamt 10000 Stimuli. Obwohl in einem crossover-Design carry-over-Effekte nicht ganz auszuschließen sind, ergaben sich Hinweise, daß die hochfrequente Stimulation links präfrontal allen anderen Bedingungen überlegen war. Bei dieser Bedingung zeigte sich ein deutlicher antidepressiver Effekt, bei 11 der 17 Patienten kam es zu einer Reduktion des HDRS-Scores um mehr als 50 %. Dieser Effekt übertrifft damit auch die Ergebnisse, die durch Medikation oder mit EKT zu erwarten wären (Segman et al. 1995; Nobler et al. 1997), allerdings waren in dieser Untersuchung die Patienten nicht medikamentenfrei.

Ebenfalls in einer blinden crossover-Studie (George et al. 1997) konnte bei 12 medikamenten-resistenten depressiven Patienten eine durchschnittliche Abnahme

des HDRS-Scores um 26 % bzw. 5 Punkte der 21-Item-Skala erreicht werden. Es wurde eine unterschwellige (80% MT), hochfrequente (20 Hz) rTMS über dem linken DLPFC mit insgesamt 8000 Stimuli durchgeführt. Die Ergebnisse waren gegenüber der sham-Bedingung signifikant. In einer offenen Studie an 56 Patienten, die meisten mit einer medikamenten-resistenten Depression konnte Figiel et al. (1998) zeigen, daß insgesamt 42% der Patienten respondierten. Die Stimulation wurde mit 110% MT und einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz mit insgesamt 2000 Stimuli über dem linken DLPFC durchgeführt. Als Responder wurden nach den Kriterien von Sackeim (1987) die Patienten klassifiziert, die eine Reduktion des HDRS-Scores von mindestens 60 % aufwiesen und nach der Behandlung einen Score von höchstens 16 Punkten hatten. Die post-treatment-Messung erfolgte 48 Stunden nach der Stimulation. Interessanterweise zeigte sich eine Altersabhängigkeit: Von den über 65-jährigen Patienten kam es bei nur bei 23 % zu einem Response, während in der Altersgruppe bis 65 Jahren 54 % der Patienten respondierten. Relative geringe Responderaten zeigten sich auch bei der Untergruppe der Patienten mit psychotischer Depression (25%) und Demenz (1 von vier Patienten). 6 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, über die aufgetretenen passageren Nebenwirkungen wird ausführlich berichtet. In einer randomisierten Blindstudie von Berman et al. (2000) bei 20 therapieresistenten depressiven Patienten kam es nach 2 Wochen Behandlung mit 20 Hz rTMS über dem linken DLPFC bei einem von 10 Patienten in der aktiven Gruppe zu einer vollen Remission (Abfall des HDRS von 47 auf 7 Punkte) bei drei anderen zu einer Reduktion von 40 – 45 % des HDRS-Scores. Bei der sham-Bedingung kam es bei keinem Patienten zu einer wesentlichen Änderung. Grunhaus et al. (2000) verglich bei je 20 depressiven Patienten die Wirkung von elektrokonvulsiver Therapie (EKT) mit 10 Hz rTMS über drei Wochen. In der EKT-Gruppe respondierten 16 von 20 Patienten, in der rTMS-Gruppe 9 von 20 Patienten. Bei nichtpsychotischen Patienten waren die Ergebnisse bei EKT und rTMS nicht signifikant verschieden, bei psychotischen Patienten war jedoch EKT signifikant überlegen. Diese positiven Resultate werden jedoch etwas relativiert durch die Ergebnisse von Loo et al. (2000)., diese Gruppe fand in einer parallelen Blindstudie bei der aktiven Bedingung (10 Hz rTMS über dem linken DLPFC) zwar einen schwachen, signifikanten Abfall des HDRS-Scores um 23 %, gegenüber der sham-Bedingung ergab sich aber keine signifikante Differenz

Aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsparameter (Spulenarten, Stimulationsort, Intensität, Frequenz, Dauer und Anzahl der Sessions, Länge der Pausen) und der verschiedenen Studiendesigns (offen/blind, crossover/parallel) ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse erschwert. Einige Studien überprüften daher den Einfluß verschiedener Stimulationsfrequenzen, Reizstärken und Regionen (vgl. Abb. 1):

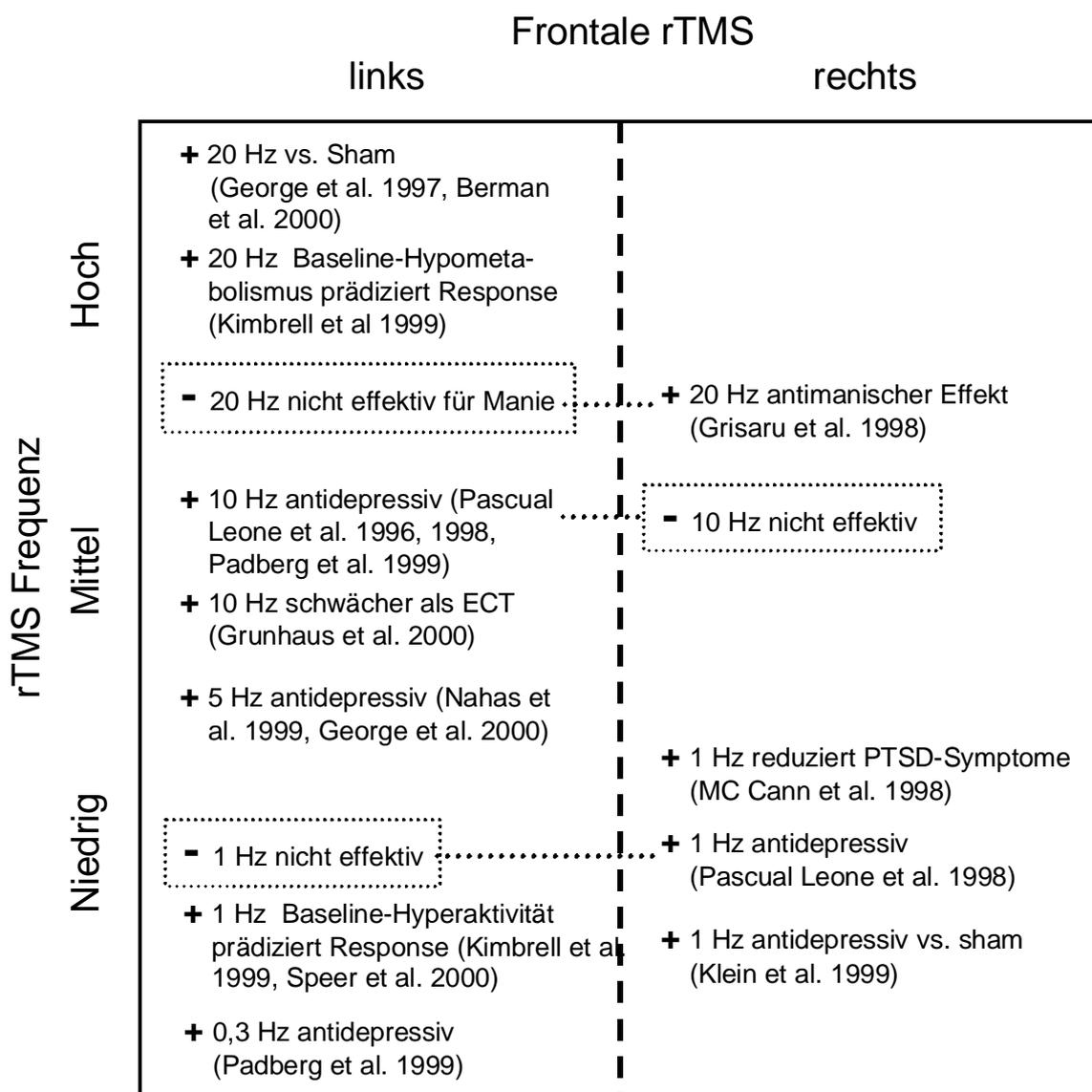


Abb. 1: Wirkung von TMS in Abhängigkeit von Stimulationsfrequenz und Stimulationsort, modifiziert nach Post (2000)

Klein et al. (1999) randomisierten 71 depressive Patienten in 2 Gruppen, die eine Gruppe erhielt über 14 Tage eine niederfrequente (1 Hz) Stimulation über dem rechten präfrontalen Kortex mit einer runden, weniger fokussierenden Spule an 10 Sitzungen mit insgesamt 1200 Stimuli, bei der anderen Gruppe wurde eine Shambedingung eingesetzt. Die Reizstärke lag bei 110 % des MT. Bei der aktiven Gruppe repondierten 41 % der Patienten mit einer HDRS-Abnahme von mindestens 50 %, bei der Placebo-Gruppe waren es 17 % Responder. Allerdings wurden die meisten Patienten der Studie gleichzeitig auch medikamentös antidepressiv behandelt. Mit dieser Studie wird die bisherige Ansicht der meisten Autoren in Frage gestellt, daß eine links präfrontale Stimulation bei depressiven Patienten am wirksamsten sei. Außerdem wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse der frühen TMS-Studien gestützt, daß auch eine

niederfrequente Anwendung der TMS antidepressive Effekte aufweisen kann. Ein wesentliches Argument für die Anwendung niederfrequenter rTMS ist, daß diese besser toleriert wird und Vorteile bietet hinsichtlich der Gefahr des Auslösens epileptischer Anfälle. Nahas et al. (1998a) und George et al. (2000b) verglichen die Response-Rate (Reduktion des HDRS-Score um > 50%) bei depressiven Patienten bei einer Stimulation mit 5 bzw. 20 Hz und einer sham-condition über dem linken DLPFC. Nach 2 Wochen und einer Applikation von insgesamt 16000 Stimuli respondierten 6 von 10 Patienten bei einer Stimulationsfrequenz von 5 Hz, 3 von 10 Patienten respondierten bei einer Stimulationsfrequenz von 20 Hz.

Padberg et al. (1999) untersuchten in einem doppelblinden parallelen Design 18 pharmakotherapie-refraktäre depressive Patienten, die in drei randomisierten Gruppen mit Stimulationsfrequenzen von 10 Hz bzw. 0,3 Hz und mit einer sham-condition über fünf aufeinanderfolgende Tage mit je 250 Stimuli über dem linken DLPFC behandelt wurden. Bei der niederfrequenten Stimulation zeigte sich eine statistisch signifikante Zeit- und Gruppen-Interaktion mit einer Abnahme des HDRS-Scores um 19 % gegenüber baseline. Die MADRS-Scores ergaben lediglich einen statistischen Trend. Die Ergebnisse bei dieser Untersuchung ergaben aufgrund der zu geringen Stichprobengröße keine eindeutigen Hinweise darauf, ob eine niederfrequente Stimulation mit 0,3 Hz einer hochfrequenten Stimulation mit 10 Hz überlegen ist. Die Autoren betonen jedoch, daß die Ergebnisse im Trend erkennen lassen, daß eine niederfrequente Stimulation mit höheren Stimulusintensitäten für weitere Forschungen erfolgversprechend sein könnten.

Kimble et al. (1999) untersuchten die Frequenzabhängigkeit der antidepressiven Wirkung einer 10 Hz rTMS über dem linken präfrontalen Kortex in Beziehung zur vorher ermittelten Höhe des zerebralen Glucose-Metabolismus (CMRglu). Sie gingen von der Arbeitshypothese aus, daß hochfrequente rTMS, analog zu den in-vitro durchgeführten elektrischen Stimulationen des Hippocampus (Malenka 1994; Malenka und Nicoll 1997) und der Amygdala (Li et al. 1998), die synaptische Effizienz steigert und niederfrequente rTMS, analog zu LTD, die synaptische Effizienz senkt. Die Autoren fanden eine negative Korrelation der antidepressiven Wirkung nach einer 1 Hz Stimulation im Vergleich zu einer 20 Hz rTMS. Darüber hinaus war eine bessere antidepressive Wirkung einer 20 Hz Stimulation assoziiert mit dem Ausmaß des baseline-Hypometabolismus, umgekehrt fanden sie einen Trend dafür, daß eine bessere antidepressive Wirkung bei 1 Hz mit einem Glucose-Hypermetabolismus assoziiert sein könnte. Aufgrund der geringen Stichprobengröße müssen diese Ergebnisse sicherlich als vorläufig betrachtet werden. Auch wurde in dieser Studie nicht die CMRglu nach jeder rTMS-Phase überprüft. Die Autoren gehen davon aus, daß eine klinische Besserung der

Depression mit einer Normalisierung der CMRglu verbunden sein könnte. Diese Hypothese wird gestützt durch die Ergebnissen von George (1995b) und Speer (1999), die über eine Normalisierung des baseline-Hypometabolismus bzw. der baseline-Hypoperfusion nach einem Response auf 20 Hz rTMS bei 2 depressiven Patienten berichteten. In einer weiteren Studie verglichen Speer et al. die unterschiedlichen Effekte von hoch- und niederfrequenter rTMS über dem linken DLPFC auf den regionalen Blutfluß (rCBF) und auf die Stimmung bei 10 depressiven Patienten mittels $^{15}\text{H}_2\text{O}$ PET Wasser (Speer et al. 2000). Nach 20 Hz rTMS zeigten sich ausschließlich Erhöhungen des rCBF, nach 1Hz rTMS über dem ausschließlich Erniedrigungen des rCBF (s.o.). Die Stimmungsänderungen nach den zwei unterschiedlichen Frequenzen waren signifikant negativ korreliert: Patienten, die bei der einen Frequenz eine Stimmungsverbesserung zeigten, verschlechterten sich nach Stimulation mit der anderen Frequenz. McCann (1998) beobachtete eine Verminderung eines Hypermetabolismus und eine klinische Verbesserung nach einer längerdauernden rTMS des rechts präfrontalen Kortex bei zwei depressiven Patienten mit einer komorbiden posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD). Diese Ergebnisse erscheinen auch vereinbar mit den Befunden von Ketter et al. (1996b), die über eine unterschiedliche Responsivität nach Gabe der Stimmungsstabilisatoren Carbamazepin und Nimodipin bei depressiven Patienten mit baseline-Hyper- bzw. Hypometabolismus berichteten.

Es gibt noch kaum Untersuchungen, die sich mit dem systematischen Vergleich unterschiedlicher Stimulusintensitäten beschäftigten. Die offene Studie von Figiel (1998) ergab eine Response-Rate von 56 % bei einer Stimulation von 110 % der motorischen Schwelle. Andere Untersuchungen mit unterschwelliger Intensität (80 % der MT) zeigten niedrigere Response-Raten (George et al. 1997; Berman et al. 2000). In Kombination mit fMRI konnte bei überschwelliger Stimulation (110 % der MT) eine stärkere Änderung des Blutflusses beobachtet werden als bei Stimulation mit 80 % der MT (Bohning et al. 1999). Erste direkte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Stimulusintensität und der Wirksamkeit ergeben sich in einer Studie von Zwanzger et al. (2000). In einem doppelblinden, placebokontrollierten Paralleldesign verglichen die Autoren den Effekt unterschiedlicher Stimulusintensitäten bei 30 depressiven Patienten. Eine Gruppe erhielt 10 Hz rTMS bei 90% der MT, die andere 10 Hz bei 100% der MT. Die Gruppe mit der höheren Stimulusintensität zeigte die deutlicheren Stimmungsverbesserungen (Zwanzger et al. 2000).

Insgesamt muß festgehalten werden, daß die Frage der optimalen Stimulationsparameter noch nicht eindeutig geklärt ist. So ergaben sich Hinweise, daß auch mit niederfrequenter rTMS antidepressive Effekte erzielt werden können, möglicherweise

sind diese Effekte umgekehrt lateralisiert im Vergleich zu denen bei hochfrequenter rTMS (vgl. Post und Speer 2000, s. Abb.1). Analog zu den Phänomenen von long-term depression versus long-term potentiation und kindling, wie sie bei elektrophysiologischen Untersuchungen seit langem bekannt sind, scheint durch die bildgebenden Untersuchungen auch bei rTMS die Annahme zu bestätigen, daß niederfrequente rTMS zu einem lokal erniedrigten, hochfrequente rTMS zu erhöhten cerebralen Blutfluß und Stoffwechsel führen kann (Post und Speer 2000), auch wenn die Ergebnisse diesbezüglich noch nicht konsistent sind.

Durch die bisherigen Ergebnisse wird auch die Annahme gestützt, daß bei dem klinischen Bild der Depression auf neurophysiologischer Ebene unterschiedliche Störungsmuster vorliegen können.

1. 4. 2. Andere klinische Anwendungen von TMS

Ausgehend von konsistenten Ergebnissen der neurofunktionellen Bildgebung, in denen bei Patienten mit unbehandelter Zwangsstörung (OCD) ein präfrontaler Hypermetabolismus oder eine Hyperperfusion gefunden wurde (Hoehn-Saric und Benkelfat 1994), die durch eine neurochirurgische Behandlung normalisiert werden konnte (vgl. Mindus et al. 1994), untersuchten Greenberg et al. (1997) die Wirkung präfrontaler rTMS auf die Symptomatik von Patienten mit OCD. 12 Patienten, von denen allerdings 8 mit SSRI medikamentös behandelt wurden, erhielten randomisiert 20 Hz rTMS über dem rechten bzw. linken lateralen präfrontalen Kortex und occipital als sham-Bedingung. Die Zwangsimpulse reduzierten sich signifikant im Zeitraum von 8 Stunden nach Stimulation des rechten lateralen präfrontalen Kortex, nach linksseitiger Stimulation kam es nur zu einer kurzdauernden, milden Reduktion der Zwangssymptomatik. Die Stimmung verbesserte sich kurzzeitig nach der rechtsseitigen Stimulation. Kein Effekt fand sich bei der Angstsymptomatik und bei Zwangsvorstellungen. Dieselbe Forschungsgruppe berichtete auch über eine verminderte interkortikale Hemmung bei Patienten mit OCD (Cora-Locatelli et al. 1998; Greenberg et al. 1998; Greenberg und Rauch 2000). Ähnliche Mechanismen wurden auch bei Patienten mit Tourette-Syndrom gefunden (Ziemann et al. 1997; Ingham et al. 2000). McCann (1998) berichtete in einer Fallstudie über Verbesserungen durch 1 Hz rTMS bei 2 Patienten mit PTSD. Auch Grisaru (1998a) stimulierte 10 Patienten mit PTSD über dem motorischen Kortex und konnte eine Reduktion der Symptomatik erzielen. In einer ersten Studie bei akuter Manie randomisierten Grisaru et al. (1998b) 17 Patienten, die links oder rechts präfrontale hochfrequente rTMS erhielten, zusätzlich zur Standardmedikation. Nach zwei Wochen zeigte die Gruppe, die rechts präfrontal stimuliert wurden, einen stärkeren Abfall der manischen Symptomatik als die

Gruppe, die linksseitig stimuliert wurden. Dieses Ergebnis unterstützt auch die Annahme einer lateralisierten Organisation der Stimmungsregulation. Einen Überblick zur Anwendung der TMS bei bipolaren Störungen findet sich bei Grisaru et al. (2000). Erste Ergebnisse wurden auch bei der Modulation von hypokinetischer Symptomatik, z.B. beim Parkinson-Syndrom veröffentlicht (Pascual-Leone et al. 1994c; Pascual-Leone et al. 1994d; Sommer et al. 1998; Siebner et al. 1999b), diese Effekte waren jedoch nicht anhaltend und konnten in anderen Studien nicht repliziert werden (Chen et al. 1997a; Ghabra et al. 1999; s.a. Sommer et al. 2000).

Überraschenderweise gibt es bisher noch kaum TMS-Untersuchungen bei Schizophrenie (Nahas et al. 2000). Feinsod (1998) untersuchte in einer offenen Studie depressive und schizophrene Patienten mit niederfrequenter rTMS und konnte eine Reduktion der Angst erzielen. Geller (1997) führte rTMS bei 10 depressiven und bei 10 schizophrenen Patienten durch; bei 3 depressiven und bei 2 schizophrenen Patienten kam es zu vorübergehenden Verbesserungen. In ersten, vorläufigen Ergebnissen wurde eine Reduktion von akustischen Halluzinationen nach niederfrequenter Stimulation über der linken temporo-parietalen Region erzielt (Hoffman et al. 1999). Weitere Studien berichteten über eine Verlangsamung der motorischen Leitungsgeschwindigkeit (Puri et al. 1996). Nahas et al. (1999a) fanden bei sieben Patienten mit vorwiegend negativer Symptomatik nach hochfrequenter rTMS des linken DLPFC im Vergleich zur sham-Bedingung eine geringfügig verbesserte Negativsymptomatik und verbesserte kognitive Leistungen.

1. 5. TMS-Untersuchungen zur Stimmungsmodulation bei gesunden Probanden

Es gibt inzwischen mehrere TMS-Studien bei gesunden Probanden. Eine Übersicht findet sich bei Mosimann (2000), vgl. Tabelle 2): Pascual-Leone (1996a) untersuchte in einem crossover Design die Effekte von 10 Hz rTMS auf die Stimmungslage bei 10 gesunden freiwilligen Versuchspersonen an verschiedenen Positionen, rechts lateral präfrontal, links präfrontal und frontal in der Mittellinie. Bei keiner Versuchsperson fand sich ein klinisch relevanter Effekt. Im Vergleich zur mittfrontalen und rechts präfrontalen Stimulation zeigte sich bei der links präfrontalen Stimulation vorübergehend ein signifikanter Anstieg im Selbstrating für Traurigkeit („tristeza“) und eine signifikante Abnahme des Ratings für Fröhlichkeit („alegria“) in den visuellen Analogskalen.

Übersicht über TMS-Studien bei gesunden Probanden

	Pascual-Leone et al. 1996	George et al. 1996	Dearing et al. 1997	Nedjat et al. 1998	Cohrs et al. 1998	Mosimann et al. 1999	Padberg et al. 2001	Grisaru et al. 2001
Variablen	Fröhlichkeit, Traurigkeit, Angst, Müdigkeit, Schmerz	Stimmung, Hormone, Reaktionszeit	Stimmung (2 Spulenformen)	Stimmung	REM-Schlaf, Stimmung	Fröhlichkeit, Traurigkeit, Angst, Müdigkeit, Schmerz	Stimmung, Lachen, Angst, Aktiviertheit, körperlicher Zustand, Selbstwahrnehmung, allgemeines Befinden. Mimik: Lachhäufigkeit, emotionale Reaktionszeit, Geschwindigkeit	Traurigkeit, Fröhlichkeit, Irritabilität, Angst
Design	Cross-over	Cross-over	Cross-over	parallel	Cross-over	Cross-over	Cross-over	Cross-over
n	10	10	9	50	12	25	9	18
Geschlecht (m : f)	6 : 4	6 : 4	5 : 4	*	13 : 0	25 : 0	5 : 4	7 : 11
Alter	22 - 27	35 ± 8.1	33 ± 7	*	26.9 ± 2,3	22.4 ± 1,9	29,8 ± 4,0	40,5 ± 11,6
Händigkeit	*	rechts	rechts	*	*	rechts	rechts	rechts
Stimulationsorte	RPFC / LPFC / mittfrontal	RPFC / LPFC / mittfrontal / occipital / Cerebellum	RPFC / LPFC	LPFC	RPFC / LPFC / rechts und links inferior parietal / mitt-occipital	LPFC	DLPFC rechts und links	RPFC / LPFC
Sham-Stimulation	keine	keine	RPFC, Spule gedreht um 45° / 90°	keine	Vertex, Spule gedreht um 90°	LPFC, Spule gedreht um 90°	keine	inaktive Spule + aktive Spule, gedreht um 90°
Stim.-Orte pro Sitzung	6	1	4	*	1	1	2	1
Spulenform	8-Form	8-Form	8-Form / Tropfenform	8-Form	8-Form	8-Form	8-Form	8-Form
Intensität (% der MT)	110	120	80	80	120	100	110	110
Frequenz	10	5	20	10 und 20	20	20	10	1
Anzahl der Serien	10	10	20	20	160	40	10	1
Dauer einer Serie (s)	5	10	2	5 und 2	0,25	2	5	500
Intervall-Dauer (s)	25	120	58	60	8	30	30	
Impulse pro Stim.-Ort	500	500	800	1000 und 800	800	1600	500	500
Meßinstrumente:	VAS	NIMH mood scale	VAS	VAS	VAS	VAS	VAS, Computergestützte Mimikanalyse mit Ultraschallmarker	VAS
Zeitpunkte der Stimmungsmessung (t_{Minuten})	t ₀ , t ₁	t ₀ , t ₃₀ , t ₆₀ , t ₉₀ , t ₁₈₀ , t _{>480} , t ₁₄₄₀	*	t ₀ , t ₁ , t ₁₄₄₀	t ₁	t ₀ , t ₂₀	t ₀ , t ₁ , t ₁₅	t ₀ , t ₅ , t ₃₀ , t ₂₄₀
Relativer Effekt bei Stimulation des LPFC	Fröhlichkeit ↓ Traurigkeit ↑	Fröhlichkeit ↓ Traurigkeit ↑	Fröhlichkeit ↓ Traurigkeit ↑			Fröhlichkeit ↑ Traurigkeit ↓	Traurigkeit ↑, Aktiviertheit, Körperl. Zustand, Gesamtbefinden ↓ (VAS)	
Relativer Effekt bei Stimulation des RPFC	Fröhlichkeit ↑ Traurigkeit ↑	Fröhlichkeit ↑ Traurigkeit ↓					Aktiviertheit, Gesamtbefinden ↓ (VAS)	
Ergebnis (p < 0.05) (Unterschied zur jeweiligen Kontrollbedingung)	rTMS über LPFC: Fröhlichkeit ↓ Traurigkeit ↑	rTMS über LPFC: Fröhlichkeit ↓	rTMS über LPFC: Fröhlichkeit ↓	Keine Stimmungseffekte	Keine Stimmungseffekte	Keine Stimmungseffekte	rTMS über LPFC: Keine Stimmungseffekte (VAS); Lachhäufigkeit ↑, emot. Reaktionszeit ↓ (Mimik)	Keine Stimmungseffekte

Tabelle 2: Übersicht TMS-Studien bei gesunden Probanden, (nach Mosimann et al. 2000, modifiziert) * nicht berichtet; LPFC: linker präfrontaler Kortex; RPFC: rechter präfrontaler Kortex; MT: motorische Schwelle; VAS: visuelle Analogskala; s: Sekundento; t: Stimmungsmessung bei baseline, t₁: Stimmungsmessung unmittelbar nach Stimulation, t_{Minuten}: Stimmungsmessung in Minuten nach der Stimulation

Diese ersten Ergebnisse konnte durch George (1996b) im Wesentlichen bestätigt werden. An fünf verschiedenen Tagen wurden randomisiert der rechte präfrontale, der linke präfrontale, der mittfrontale, der occipitale Kortex und das Cerebellum mit einer überschwelligem, 5 Hz rTMS stimuliert. Die Stimmung wurde mit einer modifizierten Version der NIMH mood scale mit expliziten Fragen nach Traurigkeit und Fröhlichkeit und mit visuellen Analogskalen gemessen. Sowohl bei der Skala "Fröhlichkeit" als auch bei „Traurigkeit“ fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Regionen oder zwischen den einzelnen Zeitpunkte im Gesamtvergleich aller Regionen.

Im direkten Vergleich zwischen der links präfrontalen und der rechts präfrontalen Region ergaben sich bei den NIMH-Skalen signifikante Unterschiede: Bei der links präfrontalen Stimulation beschrieben sich die Probanden als trauriger und weniger fröhlich, nach der rechts präfrontalen Stimulation wurde eine geringere Traurigkeit und erhöhte Fröhlichkeit registriert. Die visuellen Analogskalen erwiesen sich als weniger sensitiv gegenüber Veränderungen, so daß sich hierbei keine signifikanten Veränderungen fanden. Auffallend ist bei diesen Ergebnissen, daß bei gesunden Probanden eine linksseitige präfrontale Stimulation zu einer Stimmungsverschlechterung führte, während bei den meisten Untersuchungen an depressiven Patienten (u.a. George et al. 1995b; Conca et al. 1996; Pascual-Leone et al. 1996b; George et al. 1997; Figiel et al. 1998; Loo et al. 1999; Padberg et al. 1999) an diesem Stimulationsort antidepressive Effekte beobachtet wurden (s.o.). Als Erklärung für dieses Phänomen wird diskutiert, daß bei depressiven Patienten eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex besteht, während bei gesunden Probanden Traurigkeit mit einer links präfrontalen Überaktivität assoziiert erscheint (vgl. Pardo et al. 1993; George et al. 1995a, s. u.).

Bei den Messungen verschiedener Hormone konnte George (1996b) in derselben Untersuchung einen signifikanten Anstieg des Serum-TSH bei allen präfrontalen Regionen, am stärksten bei der linksfrontalen Region, nachweisen. Der Serum-Cortisol-Spiegel stieg im Mittel nach der rechts und links präfrontalen Stimulation nach 30 Minuten leicht, aber signifikant an und fiel danach wieder ab. Nach mittfrontaler und cerebellarer Stimulation kam es zu einem leichten, nach occipitaler Stimulation zu einem raschen, signifikanten Abfall. Die Cortisol-Veränderungen korrespondierten in etwa mit den subjektiven Schmerzempfindungen, so daß hier möglicherweise ein streßinduziertes Epiphänomen vorliegt. Die Messungen des Serum-Prolaktins ergaben keine signifikanten Veränderungen. Die Hormonveränderungen lassen jedoch den Schluß zu, daß rTMS auch zu Veränderungen in tiefer gelegenen Hirnregionen führen und so z.B. die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflussen kann.

Die Ergebnisse der ersten beiden Studien konnten in späteren Arbeiten nicht mehr repliziert werden (s. Tabelle 2). Dearing et al. (1997) untersuchten bei neun Probanden in einem crossover-Design den Einfluß von 20 Hz rTMS auf den rechten und linken präfrontalen Kortex. Im Unterschied zu den bisherigen Untersuchungen wurde eine sham-Bedingung mit gekippter Spule über dem rechten präfrontalen Kortex eingesetzt. Bei Stimulation des linken präfrontalen Kortex konnten die früheren Ergebnisse bestätigt werden, es fand sich eine Erhöhung von Fröhlichkeit und eine Erniedrigung von Traurigkeit. Bei rechtsseitiger Stimulation konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. In einem parallelen Design verglich Nedjat (1998) die Wirkung von 10 Hz rTMS mit 20 Hz rTMS in einer großen Stichproben von 50 Probanden. Stimuliert wurde lediglich der linke präfrontale Kortex, eine sham-Bedingung fehlte. Weder direkt nach der Stimulation noch nach 24 Stunden konnten signifikante Stimmungsänderungen gegenüber der baseline nachgewiesen werden.

Cohrs (1998) untersuchte 12 gesunde Männer mit hochfrequenter 20 Hz Stimulation über dem rechten und linken präfrontalen, dem rechten und linken inferioren parietalen Kortex und über dem mittoccipitalen Kortex. Als sham-Bedingung wurde die Region über dem Vertex mit einer gekippten Spule gewählt. Auch hier konnten keine signifikanten Stimmungseffekte direkt nach der Stimulation gegenüber der sham-Bedingung festgestellt werden, eine baseline-Messung wurde nicht durchgeführt. Allerdings fanden die Autoren eine Verzögerung der REM-Latenz.

Mit der bisher höchsten Stimulusanzahl untersuchten Mosimann et al. (2000) 25 rechtshändige Männer bei 20 Hz rTMS-Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex. Der rechte präfrontale Kortex wurde nicht einbezogen. Bei den Stimmungsmessungen durch visuelle Analogskalen (Fröhlichkeit, Traurigkeit, Müdigkeit, Schmerz) 20 Minuten nach der Stimulation fanden die Autoren keine signifikanten Effekte, lediglich bei Angst ergab sich eine Reduktion, die fast die Signifikanzgrenze erreichte. Es wurde bei dieser Untersuchung darauf Wert gelegt, daß die einzelnen visuellen Analogskalen separat präsentiert wurden, um mögliche Interaktionseffekte zu vermeiden. Die früheren Ergebnisse von Pascual-Leone (1996a) und George (1996b) stellen die Autoren in Frage und interpretieren diese eher als Auswirkung einer Interaktion der zwei unterschiedlichen präfrontalen Stimulationsorte und weniger als ein spezifischer Effekt der links präfrontalen Stimulation.

In einem innovativen, randomisierten cross-over Design untersuchten Padberg und Juckel bei neun Probanden den Effekt von 10 Hz rTMS über dem rechten und linken DLPFC auf subjektive Stimmung und emotional induzierte Mimik (Padberg et al. 2001). Der Einsatz der Mimikanalyse basiert auf der Idee, daß Veränderungen der Mi-

mik, die vorwiegend unbewußt gesteuert werden, direkt und objektiv meßbare Indikatoren innerer emotionaler Zustände darstellen und von den Probanden nur in geringem Maße bewußt verfälscht werden können. Zur Mimikanalyse benutzten die Autoren ein computergestütztes System, das mittels Ultraschallmarker, die auf dem Gesicht der Probanden angebracht wurden, eine zeitlich und räumlich hochauflösende dreidimensionale Analyse der Mimik ermöglicht. Vor und nach jeder Stimulation wurden verschiedene kurze, lustige Filme („Mr. Bean“) gezeigt. Vor, unmittelbar nach und 15 Minuten nach der Stimulation erfolgte eine Messung der subjektiven Befindlichkeit mittels 8 visueller Analogskalen in den Bereichen (1) Stimmung 1 (gut/schlecht), (2) Stimmung 2 (fröhlich/traurig), (3) Emotion (Lachen/Weinen) (4) Angst (sicher/ängstlich), (5) Aktivität (aktiv/träge), (6) körperliches Befinden (gut/schlecht), (7) Selbstwahrnehmung (vertraut/fremd), (8) Allgemeiner Zustand (gut/schlecht). Die Ergebnisse der Selbstratings ergaben keine signifikanten lateralisierten Stimmungseffekte. Einzelne Skalen zeigten jedoch im Vergleich zur Baseline signifikante Veränderungen. Nach links präfrontaler Stimulation kam es zu einer Zunahme der Traurigkeit und Abnahme der Aktivität, tendenziell zu einer Abnahme von Lachen, Verschlechterung der körperlichen Befindlichkeit und des allgemeinen Zustandes, nach rechts präfrontaler Stimulation fand sich ebenfalls eine Abnahme der Aktivität, und des allgemeinen Zustandes, im Trend auch eine Verschlechterung der körperlichen Befindlichkeit. Die Mimikanalyse ergab hingegen lateralisierte Effekte, so kam es nach links präfrontaler rTMS zu einer signifikanten Zunahme der Lachhäufigkeit, die im direkten rechts-links-Vergleich hochsignifikant war, außerdem zu einer signifikanten Verkürzung der emotionalen Reaktionszeit des rechten Mundwinkels, im Trend auch des linken Mundwinkels. Nach rechts präfrontaler rTMS war die emotionale Reaktionszeit des rechten Mundwinkels nicht signifikant verlängert, der linke Mundwinkel zeigte einen Trend zur Verlängerung der Reaktionszeit. Auch hier ergab sich im rechts-links-Vergleich sich eine signifikante Differenz. Sicherlich sind bei dem Untersuchungsdesign mögliche carry-over Effekte zu berücksichtigen, auch könnte das Zeigen von emotionalen Stimuli sich auf den präfrontalen Baseline-Metabolismus und auf die emotionale Reagibilität auswirken. Dennoch stellt die Kombination von rTMS und Mimikanalyse einen vielversprechenden Ansatz für die weitere Untersuchung der Emotionsregulation im menschlichen Kortex dar.

Der Effekt niederfrequenter rTMS auf die Stimmung wurde bei gesunden Probanden bislang nicht systematisch untersucht. In einer neuen Studie (Grisaru et al. 2001) wurden der rechte und der linke präfrontale Kortex bei 18 Probanden mit je 500 Impulsen in einer Frequenz von 1 Hz stimuliert, auf beiden Seiten wurde zusätzlich eine neuartige sham-Bedingung angewandt. Mittels visuellen Analogskalen wurden die Variablen Depression, Fröhlichkeit, Irritabilität und Angst in einem Zeitraum bis zu vier Stun-

den nach Stimulation gemessen. Die Autoren fanden jedoch keine signifikanten Veränderungen der Stimmungslage, auch der Nachtschlaf war nicht beeinflusst.

1. 6. Zur Funktion des präfrontalen Kortex

1. 6. 1. Anatomie

Der präfrontale Kortex erfuhr im Laufe der Evolution eine zunehmende Expansion und erreichte beim Menschen die größte relative Ausformung. Dabei entwickelten sich die dorsalen und lateralen Strukturen noch später und mit einer größeren Differenziertheit als die medialen und ventralen Felder. Er wird am besten definiert als die Region im Kortex, der Projektionsfasern vom mesiodorsalen Thalamuskern erhält. Eine frühe anatomische Beschreibung und Klassifikation der Gehirnregionen stammt von Brodmann (1909; 1912). Einen aktuellen Überblick über Anatomie, Physiologie und Neuropsychologie des präfrontalen Kortex gibt Fuster (1997):

Architektonisch ist der Kortex der präfrontalen Region in der typischen 6-Schichten-Struktur aufgebaut. Afferente Fasern kommen aus dem Zwischenhirn, dem Mittelhirn und vom limbischen System. Zusätzlich zum medialen dorsalen Thalamuskern projizieren auch andere Thalamuskern in den präfrontalen Kortex. Diese weisen wiederum eine hohe Konnektivität mit dem Hirnstamm, Cerebellum und limbischen Strukturen auf. Zusätzlich wurden auch direkte Afferenzen vom Hypothalamus, dem Mittelhirn, den Amygdala und dem limbischen Kortex nachgewiesen, außerdem erreichen Fasern aus verschiedenen neokortikalen sensorischen Gebieten den präfrontalen Kortex. Insgesamt erhält der präfrontale Kortex kortikale Afferenzen, die aus visuellen, auditorischen, somatischen, olfaktorischen und gustatorischen Quellen stammen. Fast alle präfrontale Verbindungen sind reziprok, die Basalganglien erhalten direkte Faserprojektionen. Die verschiedenen Substrukturen des präfrontalen Kortex haben unterschiedliche Verbindungen: Der orbitale präfrontale Kortex ist vor allem verbunden mit dem medialen Thalamus, Hypothalamus, dem ventromedialen Nucleus caudatus und den Amygdalae, der DLPFC ist dagegen vor allem verbunden mit dem lateralen Thalamus, dem dorsalen Nucleus caudatus, dem Hippocampus und dem übrigen Neocortex. Beim Affen wurden topographisch organisierte neokortikale Verbindungen zwischen dem DLPFC und verschiedenen Regionen der superioren temporalen und intraparietalen sulci nachgewiesen. Im Frontallappen des Primaten kann eine Hierarchie miteinander verknüpfter motorischer Funktionen, mit dem primär motorischen Kortex, dem prämotorischen und an der Spitze dem präfrontalen Kortex, unterschieden werden, die alle über den lateralen Thalamus in einer Rückkopplungsschleife mit den Basalganglien verbun-

den sind, wobei der Thalamus wahrscheinlich auch Einflüsse aus dem Cerebellum aufnimmt.

Basierend auf tierexperimentellen Daten und Ergebnissen anderer Forschungsgruppen postulierte Alexander und Mitarbeiter ein neues Modell der Verschaltung von frontalem Kortex und subkortikaler Strukturen mit bisher fünf Regelkreisen (Alexander et al. 1990). Er unterschied den frontalen, oculomotorischen, dorsolateralen präfrontalen, lateralen orbitofrontalen und den mediofrontalen limbischen Schaltkreis. Bestimmte Neuronen in spezifischen frontalen kortikalen Feldern sind jeweils mit bestimmten Neuronen in umschriebenen Arealen der Basalganglien verbunden. Von dort wird die Erregung zu Neuronen im Thalamus und zurück zu den Neuronen des ursprünglichen frontalen kortikalen Areals geleitet. Die Funktionsschleifen laufen parallel und weitgehend getrennt voneinander. Der Austausch untereinander findet hauptsächlich über kortiko-kortikale Verbindungen statt. Die Berücksichtigung der Anatomie dieser Verschaltungen leistet einen neuen Beitrag zum Verständnis verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen (Kischka et al. 1997). Weitere Einzelheiten über präfrontale kortikale und subkortikale Verschaltungen finden sich bei Holstege (1996).

1. 6. 2. Physiologie

Im präfrontalen Kortex sind, ebenso wie im gesamten Neokortex, eine Vielzahl von Transmittersystemen vertreten (vgl. Fuster 1997): Drei monoaminerge Systeme mit Ursprungszellen im Hirnstamm innervieren den präfrontalen Kortex über aufsteigende Bahnen, die den Thalamus umgehen: ein coeruleocortikales noradrenerges (NE) System, ein dopaminerges (DA) System vom ventralen Tegmentum und ein serotonerges (5-HT) System von den Raphe-Kernen. Während das NE-System den Neokortex diffus innerviert (mit einem Maximum im somatosensorischen Kortex) und das 5-HT-System vor allem sensorische, insbesondere visuelle Gebiete innerviert, wird der präfrontale Kortex vor allem vom kortikalen DA-System innerviert. Die terminale DA-Innervation konzentriert sich vor allem in den tieferen kortikalen Schichten (V und VI). Die relativ hohe DA-Konzentration in präfrontalen Gebieten läßt eine Rolle von DA in den höheren kognitiven und integrativen Funktionen vermuten, die der Organisation des motorischen Verhaltens dienen. Studien mit elektrischer Selbststimulation des präfrontalen Kortex bei Ratten zeigen, daß das präfrontale DA-System auch an der Verarbeitung von emotionalen Belohnungssignalen beteiligt zu sein scheint. Beim Affen hat nur die Selbststimulation von bestimmten Arealen des orbitofrontalen Kortex eine belohnende Wirkung. Auch hier ist dieser Effekt gegenüber pharmakologischer Manipulation des Dopaminsystems empfindlich.

Veränderungen des DA-Systems spielen auch eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie bei der Schizophrenie, es wurden hier eine Überaktivität und ein Überschuss von DA-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten nachgewiesen. Obwohl Serotonin (5-HT) im präfrontalen Kortex unterrepräsentiert ist, spielt das präfrontale 5-HT-System auch eine Rolle bei Schizophrenie und bei Stress.

Die Neurotransmitter GABA (γ -Amino-Buttersäure), Glutamat und Aspartat sind ebenfalls reichlich im präfrontalen Kortex vertreten. Der inhibitorische Transmitter GABA wird in kortikalen non-pyramidalen Zellen gebildet, Glutamat und Aspartat haben exzitatorische Effekte und wurden vor allem in präfronto-striatalen und präfrontothalamischen Axonen gefunden. Der spezielle Glutamat-Rezeptor NMDA, der im präfrontalen Kortex reichlich vorkommt, ist vermutlich auch bei der Bildung des motorischen Gedächtnisses beteiligt. Bestimmte neuromodulatorisch wirkende Neuropeptide (Somatostatin, Substanz P und Cholezystokinin) und inhibitorische Calcium-bindende Proteine wurden ebenfalls reichlich im präfrontalen Kortex gefunden.

1. 6. 3. Neuropsychologie

Bereits seit langer Zeit wurden die Auswirkungen von Läsionen des präfrontalen Kortex untersucht. Die wichtigsten Quellen hierfür waren Traumata, insbesondere Kriegsverletzungen, Erkrankungen, z.B. Tumore, vaskuläre, infektiöse, degenerative Prozesse, aber auch Fälle nach psychochirurgischen Eingriffen. Eine häufig zitierte historische Quelle ist der Fall des Eisenbahnarbeiters Phineas Gage, der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts während seiner Arbeit von einer spitzen Eisenstange getroffen wurde, die durch die linke Orbita hindurch in den Schädel eindrang und den linken orbitomedialen präfrontalen Kortex zerstörte. Der Mann überlebte, sein weiteres Schicksal wurde ausführlich beschrieben (Harlow 1848; Harlow 1868; Damasio et al. 1994): Gage war nach seiner Genesung ein anderer Mensch. Am auffälligsten war sein maßloses profanes Verhalten, seine Unschlüssigkeit, Launenhaftigkeit, er war kaum mehr imstande zu planen und zeigte eine unkontrollierte Impulsivität. Er war fortan ein „Kind in seiner Intellektualität und ein starker Mann in seinen Leidenschaften“ (Harlow 1868). Viele weitere detaillierte Fallberichte über Patienten mit frontalen Läsionen sowie Literaturübersichten sind seit 1923 veröffentlicht worden (z.B. Feuchtwanger 1923; Brickner 1934; Kleist 1934; Rylander 1939; Denny-Brown 1951; Ajuriaguerra und Hécaen 1960; Luria 1966; Hécaen und Albert 1975; Hécaen und Albert 1978; Stuss und Benson 1986). Methodologische Überlegungen und Kritik hierzu finden sich u.a. bei Hebb (1945), Reitan (1964), Teuber (1964) und Kertesz (1994). In Abhängigkeit von der Lokalisation und

dem Ausmaß der Schädigung ergeben sich typische Störungen im Bereich der Kognition, des Verhaltens und der Affekte (Fuster 1997):

1. 6. 3. 1. Kognition

Bei allen Formen präfrontaler Schädigungen kommt es zu Störungen der Aufmerksamkeit. Diese können sich auf unterschiedliche Weise manifestieren: 1.) vermindertes Interesse an der Umwelt und erniedrigter Antrieb (alertness), 2.) sensorischer Neglect, 3.) Erhöhte Ablenkbarkeit und Irritierbarkeit, Unvermögen, sich auf das Wesentliche zu konzentrieren, 4.) Störungen des visuellen Suchverhaltens und der Blickkontrolle, die visuelle Bilderfassung wird unsystematisch und träge (Luria 1966), 5.) Schwierigkeit, die Aufmerksamkeit auf eine Aktion oder auf innere Gedanken länger aufrechtzuerhalten, 6.) Erhöhte Störungsanfälligkeit durch innere Repräsentationen oder innere Impulse, 7.) Erniedrigte motorische Aufmerksamkeit und Störungen des motorischen Gedächtnisses bzw. der Handlungsvorbereitung („set“). Zielgerichtete komplexe Handlungen können schlecht durchgeführt werden und sind sehr störanfällig. Diese Störungen lassen sich in zwei übergreifende Kategorien zusammenfassen: (a) Defizite in der Fähigkeit, motorische oder sensorische Aufmerksamkeit zu fokussieren, dies tritt vor allem nach Läsionen im dorsolateralen oder medialen präfrontalen Kortex auf, und (b) Defizite in der Fähigkeit, externe oder interne Störungen zu unterdrücken, dies vor allem bei Läsionen des orbitofrontalen Kortex. Beide Störungen können gemeinsam auftreten, beide können auch die Wurzel für Störungen anderer kognitiven Fähigkeiten sein.

Zusätzlich bestehen häufig Störungen der Wahrnehmung in der Weise, daß die Fähigkeit, die räumliche Beziehung zur Umgebung zu spüren, beeinträchtigt ist und daß externe Wahrnehmungssignale schlecht in die Planung, Antizipation und Durchführung komplexer Handlungen integriert werden können (vgl. Teuber 1964).

1. 6. 3. 2. Motilität

Patienten mit einer frontalen Störung, besonders wenn der dorsolaterale und der mediale präfrontale Kortex betroffen ist, leiden meist an einem Mangel an Initiative bzw. an „Aspontaneität“ (Kleist 1934) bis hin zu einem akinetisch-abulischen Syndrom mit Mutismus (Luria 1966; Stuss und Benson 1986). Orbitofrontale Läsionen führen dagegen meist zu einem hyperkinetischen Bild, meist begleitet von Hyperreaktivität, Triebenthemmung, Irritabilität und einer überschießenden oder unangemessenen Reaktion auf äußere Stimuli. Viele Patienten neigen auch zu regressivem Verhalten mit der Unfähigkeit, neues und angepaßtes Verhalten auszuführen, was sich meist in Form von Perseverationen äußert (vgl. Fuster 1997).

1. 6. 3. 3. Gedächtnis

Präfrontale Läsionen beeinträchtigen in der Regel nicht das Langzeitgedächtnis, sie führen jedoch fast immer zu einer Störung des aktiven Kurzzeitgedächtnisses bzw. des sog. Arbeitsgedächtnisses, das für alle prospektiven Aktionen notwendig ist. Darüber hinaus kann der frontale Patient aus Mangel an Initiative und Interesse „vergessen, sich zu erinnern“ (Hécaen und Albert 1978) bzw. die Quelle des eigenen Wissens („source memory“, Janowski et al. 1989) oder die Fähigkeiten des eigenen Gedächtnisses („Metagedächtnis“, Shimamura et al. 1991) vergessen. Das Defizit beim Arbeitsgedächtnis kann durch eine Vielzahl von Tests nachgewiesen werden: Bei Verzögerungsaufgaben (delay tasks) mit sprachlichen, räumlichen, visuellen, auditorischen oder kinästhetischen Stimuli schnitten frontale Patienten wesentlich schlechter ab (Ghent et al. 1962; Milner 1964; Milner und Teuber 1968; Lewinsohn et al. 1972; Freedman und Oscar-Berman 1986; Dubois et al. 1995). In temporal order and recency tests (Milner 1971; Milner 1982; Shimamura et al. 1990; Kesner et al. 1994) konnte gezeigt werden, daß Patienten mit links-frontalen Läsionen die meisten Schwierigkeiten mit verbalen Items, Patienten mit rechts-frontalen Läsionen dagegen mit nonverbalen Items hatten. Ein weiterer häufig eingesetzter sensitiver Test für präfrontale Läsionen ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), der von Grant (1948) entwickelt wurde. Milner (1963) zeigte als erster, daß Patienten mit dorsolateralen präfrontalen Läsionen den Test nicht korrekt durchführen können. Aber auch Patienten mit orbitomedialen Läsionen schneiden schlecht ab, was die verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber Interferenzen widerspiegeln kann (Stuss et al. 1982).

1. 6. 3. 4. Planungsfähigkeit

Über kaum ein präfrontales Symptom wurde so übereinstimmend berichtet wie über die mangelnde Planungsfähigkeit, die bereits bei Phineas Gage erkannt wurde (vgl. Harlow 1848; Walsh 1978, u.a.; Eslinger und Damasio 1985). Die Störung wird aufgefaßt als Mangel eines „Gedächtnisses der Zukunft“ (Ingvar 1985) oder eines „prospektiven Gedächtnisses“ (Dobbs und Rule 1987). Die Patienten zeigen ein charakteristisches Defizit im Entwurf und in der Ausführung mentaler Handlungspläne („schemas“), vor allem bei Läsionen des linken DLPFC (Fuster 1997). Dieses Planungsdefizit kann mit mehreren neuropsychologischen Tests objektiviert werden, z.B. mit dem sog. „Tower of London“-Test (Shallice 1982). Die Störungen der Intelligenz sind im Vergleich zu den anderen kognitiven Störungen relativ gering ausgeprägt.

1. 6. 3. 5. Exekutive Funktionen

Die meisten Patienten mit frontalen Schädigungen sind, unabhängig von der Lage der Läsion, nicht in der Lage, zielgerichtete Handlungen zu initiieren und durchzuführen. Als Grundlage hierfür wird eine Störung der zeitlichen Integration aufgrund der Defizite bei der Planung, beim Kurzzeitgedächtnis und der Kontrolle von Interferenzen angesehen (vgl. Fuster 1997).

1. 6. 3. 6. Sprache

Dorsolaterale und medial-frontale Verletzungen, vor allem der dominanten Hemisphäre führen zu Schwierigkeiten bei der gesprochenen Sprache. Die präfrontale Aphasie ist gekennzeichnet durch eine Aspontaneität des Sprechens, Verminderung des verbalen Ausdrucks und Verlust der verbalen Flüssigkeit. Läsionen der Broca-Region führen zu den schwerwiegendsten sprachlichen Veränderungen, anteriore präfrontale Läsionen führen zu subtileren Einbußen, prämotorische Läsionen resultieren in mäßiggradigen Störungen beim Satzbau (vgl. Fuster 1997).

1. 6. 3. 7. Affekt und Emotionen

Große Läsionen von dorsolateralen aber auch medialen präfrontalen Gebieten führen häufig zu Affektverflachung, Initiativlosigkeit und Apathie (Holmes 1931; Stuss und Benson 1986; Cummings 1993). Die Apathie des Patienten mit frontaler Schädigung wurde auch als Pseudodepression bezeichnet (Blumer und Benson 1975) und darf klinisch nicht mit der depressiven Störung verwechselt werden, die aber auch sekundär auftreten kann. Eine echte Depression kann aber dennoch nach präfrontalen Läsionen auftreten, insbesondere wenn die anterioren, polaren Regionen betroffen sind (Stuss und Benson 1986; Starkstein und Robinson 1991), einige Autoren vertraten die Auffassung, daß linksseitige Läsionen eher zu einer Depression führen (Gainotti 1972; Robinson und Benson 1981; Sackeim et al. 1982; Morris et al. 1996). Robinson (1984) substantiierte in umfangreichen Untersuchungen die depressive Symptomatik bei linksseitiger polarer Pathologie.

Euphorie ist ein häufiges Symptom bei umschriebenen Läsionen des orbitofrontalen Kortex unabhängig von der Seite (Holmes 1931; Kleist 1934; Grafman et al. 1986), andere Autoren (Sackeim et al. 1982) ordnen dieses Symptom jedoch mehr der rechten Seite zu. Die Euphorie tritt häufig inkonstant auf, mit nervöser, irritabler, manchmal paranoider Qualität und mit einem flachen, kindlichem Humor (Witzelsucht). Bei allen präfrontal bedingten affektiven Veränderungen, vor allem aber bei der Euphorie kommt es zu schweren psychosozialen Beeinträchtigungen, die im Falle der Euphorie

nicht zuletzt aus der Enthemmung, Impulsivität und häufig auch aus dissozialem und kritikgemindertem Verhalten resultieren (vgl. Fuster 1997).

1. 6. 3. 8. Präfrontale Syndrome

Trotz vielerlei inkonsistenter Ergebnisse in Einzelfallstudien werden in der Literatur drei Syndrome beschrieben (vgl. George et al. 1994; Fuster 1997):

Das dorsolaterale Syndrom (Teile von Brodmann Area 8, 9, 10, und Area 46) ist vor allem durch die eingeschränkte Fähigkeit charakterisiert, Aufmerksamkeit zu fokussieren und aufrechtzuerhalten, es besteht ein Mangel an Initiative, Entscheidungsfähigkeit, Unfähigkeit zu planen und die Pläne auch auszuführen. Es besteht ein schwaches Arbeitsgedächtnis und eine erniedrigte Flüssigkeit im Sprechen. Affektiv ist eine Apathie oder eine Depression vorherrschend. Bei Läsion der dominanten Seite sind diese Störungen ausgeprägter.

Beim orbitalen Syndrom (Brodmann Area 11 und 13), imponieren Impulsivität, Hypermotilität, Ablenkbarkeit, triebhafte Enthemmung, Irritabilität, Euphorie, Perseveration und ein Mangel an moralischer Beherrschung.

Das mediale/anteriore cingulare Syndrom (Teile von Brodmann Area 8-10, Area 12, 24 und 32) ist gekennzeichnet durch ein Mangel an Initiative, Hypokinesie oder Akinesie, Apathie und Mutismus.

1. 6. 4. Neurophysiologische Korrelate von Stimmungen und Emotionen

Bereits 1872 formulierte Darwin (1872) in seiner Studie „The Expression of Emotion in Man and Animals“ sein Konzept der primären Emotionen, die er als genetisch determiniert ansah und dazu dienten, das Überleben des Individuums und der Rasse zu sichern. Dieses Konzept wurde im letzten Jahrhundert durch Tomkins (1962), Izard (1971), Plutchik (1980) und anderen weiterentwickelt. Die transkulturelle Universalität bestimmter Grundemotionen, die nicht erlernt seien, wurde durch die Arbeit von Ekman (1971) unterstützt. Entwicklungspsychologische Studien zeigten, daß Kinder bereits im ersten Lebensjahr in ihrem Gesichtsausdruck Gefühle von Wut, Angst, Fröhlichkeit, Traurigkeit, Überraschung und Ekel zeigen (Izard 1994). Diese Beobachtungen unterstützten die Hypothese, daß spezifische neuronale Netzwerke für die unterschiedlichen primären Emotionen im Menschen existieren.

In einer Vielzahl von Tierexperimenten wurden einige grundlegende neurophysiologische Mechanismen von Emotion charakterisiert (vgl. u.a. Holstege et al. 1996; LeDoux 1996; Davidson und Sutton 1998). Durch neurofunktionelle Bildgebung konnte

in den letzten Jahren konnte auch am Menschen wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden (vgl. u.a. George et al. 1994; Davidson et al. 1999; Davidson und Irwin 1999; Lane et al. 2000).

1. 6. 4. 1. EEG-Studien

Die meisten EEG-Studien befaßten sich mit der Untersuchung der charakteristischen Schlafprofile bei Depression, ansonsten gibt es nur wenige Studien über psychopathologische Syndrome (vgl. Davidson 1998a; Davidson 1998b). Bruder et al. (1997) fanden bei einer Stichprobe von 13 Frauen und 12 Männern mit Major Depression mit komorbider Angststörung eine rechtsbetonte Aktivierung, nicht jedoch bei 19 depressiven Patienten ohne Angststörung, bei diesen ergab sich eine symmetrische anteriore Aktivierung wie bei Gesunden. Reid et al. (1998) fanden bei Frauen mit Major Depression ein Muster von mehr rechts als links anteriorer Aktivierung bei frontolateralen, nicht jedoch bei mittfrontalen Arealen. Dieser Befund zeigte sich jedoch nur während der ersten 2 Minuten des baseline-Protokolls. In einer anderen Stichprobe fanden die Autoren hingegen keine asymmetrische Aktivität. Gotlib et al. (1999) konnte in einer Gruppe depressiver Frauen ebenfalls eine rechtsbetonte frontale Aktivierung nachweisen.

1. 6. 4. 2. Ergebnisse invasiver neurophysiologischer Untersuchungen und funktioneller Bildgebung bei depressiven Patienten

Bereits 1980 stellte Mathew et al. (1980) einen linkshemisphärisch erniedrigten Blutfluß bei depressiven Patienten fest. In einer Vielzahl weiterer PET- und SPECT-Studien wurde ein verminderter Metabolismus oder Blutfluß im präfrontalen Kortex, vor allem aber im linken anterolateralen präfrontalen Kortex, sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Depression gefunden (Baxter et al. 1985; Baxter et al. 1989; Martinot et al. 1990; Mayberg et al. 1990; Austin et al. 1992; Bench et al. 1992; Dolan et al. 1992, u.a.). Eine Übersicht hierzu findet sich bei George (1994), Ketter (1996a) und Goodwin (1997). Sackeim et al. (1990) berichtete, daß depressive Patienten eine globale Abnahme des kortikalen Blutflusses und einige regionale Änderungen des CBF, u.a. einen erniedrigten Fluß zu inferioren frontalen Regionen aufweisen würden. Uitdenhoef et al. (1983) fanden bei depressiven Patienten in Ruhe einen größeren links anterioren Blutfluß als bei der Kontrollgruppe. Silferskiöld et al. (1989) fanden hingegen keine signifikante Änderungen des CBF bei Depression. In einer Untergruppe depressiver Patienten mit familiärer unipolarer Depression identifizierte Drevets et al. (1992) jedoch einen größeren Blutfluß im linken präfrontalen Kortex. Hurwitz et al. (1990) hingegen fanden einen rechtsbetonten Glucose-Hypometabolismus bei depressiven Patienten. Diese In-

konsistenzen sind sicherlich z.T. durch methodische Unterschiede der Studien bzw. durch unterschiedliche Patienten-Subgruppen erklärbar.

Auch die Rolle des anterioren Gyrus cinguli, des subgenualen präfrontalen Kortex und der Amygdala fand in den letzten Jahren vermehrte Beachtung. So berichtete Hirono (1998) über einen engen Zusammenhang zwischen einer Depression und einer verminderten Aktivität im linken Gyrus cinguli bei Alzheimer-Patienten. In einer klinischen Studie von Buchsbaum et al. (1997) wurde gezeigt, daß der anteriore Gyrus cinguli die einzige Region war, deren Metabolismus mit einer Veränderung im HDRS nach einer Behandlung mit Sertralin korrelierte, eine klinische Verbesserung der Depression ging mit einem erhöhten Stoffwechsel einher. Dieser Befund wurde von Mayberg et al. (1997) bestätigt, die fanden, daß Antidepressiva-Responder eine höhere Aktivität im anterioren Gyrus cinguli aufwiesen als Non-Responder. Drevets et al. (1997) fanden in drei Stichproben bipolar und in einer Stichprobe unipolar depressiver Patienten einen konsistent erniedrigten Blutfluß bzw. Metabolismus im Bereich des subgenualen präfrontalen Kortex, der nur zum Teil durch das ebenfalls erniedrigte Volumen in dieser Region erklärbar war. Vier der bipolaren Patienten wurden später in einer manischen Phase erneut untersucht, dabei war die Aktivität in diesem Gebiet im Vergleich zur depressiven Phase wieder erhöht. Bei Affen hat der subgenuale präfrontale Kortex umfangreiche Verbindungen zur Amygdala, dem lateralen Hypothalamus, dem N. accumbens und zu den serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Kernen im Hirnstamm (Carmichael und Price 1995).

Eine erhöhte Amygdala-Aktivität bei Depression (Drevets et al. 1992; Bench et al. 1993) und während Symptom-Provokation bei Patienten mit PTSD (Rauch et al. 1996; Shin et al. 1997), wurde bereits in früheren Untersuchungen nachgewiesen. Konsistent mit diesen Ergebnissen erscheinen neuere Untersuchungen von Abercrombie et al. (1998). Die Autoren konnten zeigen, daß bei depressiven Patienten eine positive Korrelation besteht zwischen der Höhe der Glucose-Stoffwechselaktivität in der rechten Amygdala und der Schwere des dispositionalen negativen Affekts (gemessen mit dem Positive and Negative Affect Schedule, Negative Affect Scale-Trait Version), bei depressiven Patienten vorhergesagt werden kann. In einer SPECT-Studie bei depressiven Patienten fanden Galynker et al. (1998), daß der Blutfluß im linken DLPFC und im linken anterioren temporalen Kortex positiv korreliert ist mit der Schwere der negativen Symptomatik. Es ist daher anzunehmen, daß auch diese Areale bei der Generierung positiver Affekte, Motivation und Zielsetzung eine Rolle spielen und die Inaktivierung zu einer negativen affektiven Symptomatik führt (Davidson et al. 1999). Baker (1997) und Elliott (1997; 1998) untersuchten Veränderungen des Blutflusses bei der Durchführung kogniti-

ver Planungsaufgaben bei depressiv gestimmten Gesunden und bei unipolar Depressiven. Im Gegensatz zu den Gesunden zeigte die Patientengruppe keine Erhöhung des Blutflusses in den Bereichen des frontalen Kortex, des Gyrus cinguli, der Basalganglien oder des Thalamus. Bei Patienten mit major Depression ergab eine 10-wöchige, placebokontrollierte Behandlung mit Sertralin Stoffwechselerhöhungen bilateral im Bereich der frontalen Gyri und des medialen Frontallappens (Buchsbaum et al. 1997). Bremner et al. (1997) untersuchten mittels PET die cerebrale Metabolismusrate während Tryptophan-Depletion. Im Vergleich zu Placebo kam es unter einer Tryptophan-Depletion zu einer Abnahme des cerebralen Metabolismus im DLPFC, Thalamus und im orbitofrontalen Kortex, jedoch nur bei den Patienten, die einen Rückfall erlitten. Diese Patienten wiesen darüber hinaus auch einen erhöhten basalen (oder Ruhe-) Metabolismus in verschiedenen Regionen (u.a. im DLPFC, orbitofrontalen Kortex, Hippocampus und Amygdala) auf.

Einige Studien befaßten sich mit der funktionalen Konnektivität der unterschiedlichen Hirnregionen: Mallet et al. (1998) untersuchten Unterschiede in den Korrelationen zwischen den Regionen bei einer Kontrollpopulation und drei verschiedenen Patientengruppen (Depression, Zwangsstörung und Schizophrenie). Jede Gruppe zeigte Differenzen in der funktionalen Konnektivität im Vergleich zur Kontrollgruppe, alle drei Patientengruppen wiesen eine reduzierte Koppelung (d.h. Korrelation der regionalen Stoffwechselraten) zwischen dem rechten und linken Frontallappen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Bei remittierten depressiven Patienten ließ sich dagegen keine Verminderung der frontalen Koppelung beobachten. In einer ähnlichen Untersuchung zeigten Abercrombie et al. (1996) Unterschiede in der Korrelation der Metabolismusrate zwischen dem Frontallappen und der Amygdala bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. Die Kontrollgruppe zeigte eine linksbetonte negative Korrelation, während bei den depressiven Patienten die negative Korrelation rechtsbetont war. Untersuchungen zur Beziehung zwischen der kortikalen alpha-Power im EEG und der thalamischen metabolischen Aktivität ergaben eine negative Korrelation bei gesunden Kontrollen (Larson et al. 1998). Dies stützt die Hypothese, daß der Thalamus als neuronaler Oszillator der kortikalen alpha-Aktivität dient. Diese negative Korrelation ist bei depressiven Patienten aufgehoben (Lindgren et al. 1999), möglicherweise ist dies eine Hinweis darauf, daß bei depressiven Patienten ein Defizit in der thalamo-kortikalen Konnektivität besteht (vgl. Davidson et al. 1999).

In einer neuen Übersicht über Ergebnisse bildgebender Studien bei Depression unterscheidet Drevets (2000) zwischen eher state-abhängigen Veränderungen in verschiedenen Regionen des orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, der Amygdala und Teilen des Striatum und des Thalamus und persistierenden Abnormalitäten des orbi-

talen und medialen präfrontalen Kortex mit Reduktionen des kortikalen Volumens und histopathologische Veränderungen. Die Ergebnisse versucht er dabei in einem umfassenden Modell neuronaler Schaltkreise zu integrieren.

1. 6. 4. 3. Neuroanatomische Korrelate induzierter Emotionen

Weiteren Aufschluß über die neuronalen Substrate der Affektverarbeitung und der Affektregulation ergaben PET- und fMRI-Untersuchungen des Gehirns nach Induktion bestimmter Affekte. Diesen Untersuchungen liegt die Annahme zugrunde, daß auch kurzdauernde Affekte mit lokalen Änderungen der neuronalen Aktivität einher gehen, die mittels funktioneller Bildgebung lokalisierbar und quantifizierbar sind. Grundsätzlich können die Affekte von außen, d.h. z.B. durch Präsentation von Filmen, Bildern oder Pharmaka, die bestimmte Emotionen auslösen sollen, oder intern, d.h. z.B. durch intensive Vorstellung eines früher erlebten emotionalen Ereignisses induziert werden. Von den so gemessenen regionalen Aktivierungen des CBF werden die regionalen Aktivierungen, die in einer Kontrollbedingung gemessen werden, subtrahiert, die Differenzen werden dann innerhalb der Versuchsgruppe gemittelt.

Pardo et al. (1993) induzierte bei je sieben gesunden Männer und Frauen Traurigkeit, indem diese gebeten wurden, sich an traurige Situationen zu erinnern bzw. traurige Gefühle zu spüren und jegliche anderen Gefühle möglichst zu vermeiden. Im Vergleich zur Kontrollsituation beobachteten die Autoren signifikante Unterschiede des regionalen CBF. Bei Frauen zeigte sich eine bilateral inferiore und orbitofrontale Aktivierungen, bei den Männern fanden sich vorwiegend linksseitige Erhöhungen der cerebralen Aktivität in diesen Regionen. George et al. (1995a) untersuchten Fröhlichkeit („happiness“) und Traurigkeit („sadness“) bei 11 gesunden Frauen, wobei die Autoren interne und externe Induktion der Emotionen kombinierten. Die Probandinnen sollten sich an entsprechende emotionale Lebensereignisse erinnern, gleichzeitig wurden ihnen Bilder mit einem entsprechenden emotionalen Gesichtsausdruck gezeigt. Im Vergleich zur Kontrollbedingung war vorübergehende Traurigkeit assoziiert mit signifikant erhöhten Aktivitäten bilateral in limbischen und paralimbischen Strukturen (Gyrus cingulatus anterior, medialen präfrontalen und mesialen temporalen Kortex), aber auch im Hirnstamm, Thalamus und N. caudatus/Putamen. Vorübergehende Fröhlichkeit war dagegen assoziiert mit einer verminderten Aktivität v.a. in rechtsseitigen präfrontalen und bilateralen temporo-parietalen Regionen, nicht jedoch mit Aktivitätserhöhungen. Als wesentliche Schlußfolgerungen betonen die Autoren, daß bei vorübergehender Fröhlichkeit und Traurigkeit verschiedene Hirnregionen in unterschiedliche Richtungen alteriert werden, und nicht nur entgegengesetzte Aktivitäten in identischen Hirnregionen auftreten. Es

scheinen daher verschiedene neuronale Netzwerke an der Regulation valenzdifferenter Affekte beteiligt sein.

Mit dieser Studie werden auch die Ergebnisse früherer Arbeiten bestätigt, die nach Morphin- und Kokain-induzierter Euphorie ähnliche bilaterale Aktivitätsminderungen gemessen haben (London et al. 1990; London et al. 1991). Ketter et al. (1993) hingegen fanden nach Procain-induzierter Euphorie deutliche mesial-paralimbische Aktivitätserhöhungen, v.a. im anterioren Gyrus cingulatus und einen Hypometabolismus im sekundären Assoziationskortex. Auch Breiter (1997) et al. wiesen nach Kokain-induzierter Euphorie fMRI-Signalerhöhungen in Strukturen nach, die bei Belohnungsvorgängen („reward“) alteriert werden, so v.a. im N. accumbens/subkalloser Kortex, basalen Vorderhirn, ventralen Tegmentum, aber auch im N. caudatus, Putamen, Thalamus, mediale temporale Regionen und paralimbische Regionen, in der Pons und in neokortikalen Regionen wie im lateralen präfrontalen, lateralen temporalen, parietalen und occipitalen Kortex. Craving (Suchtverlangen) war assoziiert mit Veränderungen im Bereich des N. accumbens/subkalloser Kortex und rechter Parahippocampus, eine negative Korrelation fand sich im Bereich der Amygdala.

Reiman et al. (1997) untersuchten an 12 gesunden Frauen die unterschiedlichen Auswirkungen intern und extern generierter emotionaler Zustände von Fröhlichkeit, Traurigkeit und Ekel. Bei beiden Arten der Stimmungsinduktion ergaben sich im Vergleich zu neutralen Stimuli signifikant erhöhte Aktivitäten im Bereich des medialen präfrontalen Kortex und des Thalamus. Film-generierte Emotion war assoziiert mit signifikanten Erhöhungen der Aktivität bilateral im occipito-temporo-parietalen Kortex, lateralem Cerebellum, Hypothalamus und in einer Region, die den anterioren temporalen Kortex, die Amygdala und den Hippocampus umfaßt. Intern generierte Emotionen ergaben nur bei der erinnerten Traurigkeit signifikant erhöhte Aktivitäten im Bereich der vorderen Inselrinde. In einer weiteren Arbeit wurden diese Daten von Lane et al. (1997a) spezifisch für diese drei Gefühlsqualitäten ausgewertet, wobei alle Qualitäten mit Erhöhungen der Aktivität der anterioren und posterioren temporalen Strukturen assoziiert waren, vor allem, wenn die Gefühlsqualitäten durch Filme induziert wurden. Fröhlichkeit unterschied sich von Traurigkeit durch eine größere Aktivität im Bereich des ventralen mesialen frontalen Kortex. In einer weiteren Studie (Lane et al. 1997b) wurden 12 gesunden Frauen Fotos mit emotional angenehmen, unangenehmen und neutralen Inhalt präsentiert. Sowohl die angenehmen als auch die unangenehmen emotionalen Bedingungen unterschieden sich von der neutralen Bedingung durch einen signifikant erhöhten regionalen kortikalen Blutflusses (rCBF) in der Umgebung des medialen präfrontalen Kortex (Area 9 nach Brodmann). Die unangenehme Bedingung unterschied sich von den anderen zwei

Bedingungen durch Aktivierung des bilateralen occipito-temporalen Kortex und Cerebellum, des linken Gyrus parahippocampalis, des Hippocampus und der Amygdala. Die angenehme Bedingung unterschied sich durch eine Aktivierung des linken Caudatuskopfes. Aus beiden Untersuchungen schließen die Autoren, daß es ein gemeinsames Substrat für das Auftreten von Emotionen geben muß, daß es darüber hinaus aber auch weitere neuronale Netzwerke gibt, die für die unterschiedliche Valenz und das Arousal von Emotionen wesentlich sind, welche mit den appetitiven und aversiven motivationalen Systemen verknüpft sind.

In einer ähnlichen Studie (Paradiso et al. 1999) bei 17 gesunden Probanden waren die Präsentation von Bildern mit emotional angenehmen Inhalt assoziiert mit einem erhöhten Blutfluß im dorsolateralen, medialen und orbitalen frontalen Kortex im Vergleich zu emotional unangenehmen Bildern, und im Vergleich zur neutralen Bedingung mit einem erhöhten Blutfluß im Gyrus cinguli, im Praecuneus (einer medialen parietalen Struktur zwischen dem Sulcus cinguli und dem Sulcus parieto-occipitalis) und im visuellen Kortex. Unangenehme Stimuli aktivierten die Amygdala, den visuellen Kortex und das Cerebellum im Vergleich zur angenehmen Bedingung, im Vergleich zur neutralen Bedingung wurden der N. accumbens, der Praecuneus und der visuelle Kortex aktiviert. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse dahingehend, daß es zum einen ein archaisches, subkortikales System zur Erkennung von Gefahren, zum anderen ein phylogenetisch jüngeres System gibt zur Erkennung von angenehmen Situationen und Ereignissen, das im präfrontalen Kortex angesiedelt ist. Mayberg et al. (1999) untersuchte sowohl gesunde Probanden nach induzierter Traurigkeit als auch depressive Patienten mit 2 PET-Techniken. Nach induzierter Traurigkeit fanden die Autoren Erhöhungen im limbisch-paralimbischen Blutfluß (subgenualer Gyrus cinguli, anteriore Inselrinde) und einen reduzierten Blutfluß im DLPFC und im inferioren Parietallappen. Nach Remission einer Depression konnte ein umgekehrtes Muster beobachtet werden. Die Autoren postulieren eine grundlegende, reziproke funktionelle Interaktion zwischen diesen Regionen für die Regulation von Stimmung und Aufmerksamkeit.

George et al. (1994) wiesen jedoch darauf hin, daß, im Gegensatz zu der bei Gesunden auftretenden Aktivierung medialer präfrontaler und limbischer Strukturen bei vorübergehender Traurigkeit, der bei vielen depressiven Patienten zu beobachtende Hypometabolismus in diesen Strukturen bei vulnerablen Menschen als ein Kompensationsmuster für vorausgegangene Hyperaktivität erklärbar sein könnte, ähnlich wie bei dem Phänomen des postiktalen Hypometabolismus.

Durch die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren wird auch die Annahme gestützt, daß bei dem klinischen Bild der Depression auf neurophysiologischer Ebene

unterschiedliche Störungsmuster vorliegen können. Dadurch könnte das unterschiedliche Ansprechen von Patienten auf eine Behandlung mit rTMS z.T. erklärt werden.

1. 7. Allgemeine Modelle menschlicher Emotionsregulation

Emotion wurde aus kognitiver Sicht definiert als „das Ergebnis einer Auswertung des Ausmaßes, inwieweit die eigenen Ziele mit der Umgebung in Einklang gebracht werden können“ (vgl. Ortony et al. 1988; Lane et al. 2000). Die Modulare Theorie geht bereits auf Wundt (Wundt 1903) zurück, der die Dimensionen Qualität, Aktivität und Erregung beschrieb. Aus heutiger neuroanatomischer und neurophysiologischer Sicht werden drei Hauptmodule beschrieben (Frijda 1987): Valenz (angenehm vs. unangenehm), Arousal (Erregung) und motorische Aktivierung (Annäherungs- und Vermeidungsverhalten).

Ausgehend von den Ergebnissen der split-brain Experimente (Sperry et al. 1969; Sperry 1974), nach der die linke Hemisphäre vorwiegend abstrakt, logisch und auf der verbalen Ebene, die rechte Hemisphäre dagegen eher ganzheitlich, räumlich und bildhaft arbeite, wurden bislang verschiedene Modelle vorgeschlagen, wie das menschliche Gehirn Emotionen verarbeitet: 1.) Alle Grundemotionen würden in der rechten Hemisphäre verarbeitet werden (Tucker 1981). 2.) Das Gehirn organisiere Emotion unterschiedlich als Funktion der Valenz: positive Emotionen würden in der linken, negative Emotionen in der rechten Hemisphäre verarbeitet (Valenzmodell nach Sackeim et al. 1982). 3.) Die Funktionen der linken Hemisphäre seien ordnend und würden solche Formen der Organisation von Informationen schaffen, die eine logische Struktur ergeben, ebenso würden sie akzeptierbare rationale Erklärungen für die eigenen Motive und Handlungen schaffen. Die rechte Hemisphäre würde die Welt mit all ihren Widersprüchlichkeiten und negativen Komponenten wahrnehmen. Daneben würde sie das Szenarium heftiger und erschreckender Motive konstituieren, die vom Bewußtsein nicht akzeptiert werden würden und in Bilder eingebaut seien (Rotenberg 1982). 4.) Im vierten Modell wird die Hypothese aufgestellt, daß die Emotionen lateralisiert seien auf der Grundlage der sie begleitenden motorischen Reaktionen. Nach diesem Modell würde das Annäherungsverhalten („approach“), z. B. „Fröhlichkeit“ über die linke, das Rückzugsverhalten („withdrawal“), z.B. „Ekel“ über die rechte Hemisphäre reguliert (Davidson et al. 1990; Davidson 1998a). Herabgesetzte Aktivität in der linken Hemisphäre würde so zu einem Defizit im Annäherungsverhalten und zu entsprechenden Emotionen z.B. „Traurigkeit“ führen. Bilateral herabgesetzte Aktivität würde mit einer Anhedonie assoziiert sein. Eine erhöhte rechts präfrontale Aktivierung könnte zu bestimmten Formen der Angst mit einer erhöhten Wachsamkeit führen.

Unter Einbeziehung der bisherigen klinischen und neurophysiologischen Befunde lassen sich in Anlehnung an Lane (2000), Reiman (1997) und Fuster (1997) folgende funktionale Zentren der Emotionsregulation grob vereinfacht umreißen:

- **Parietallappen:** Rechts: mediiert arousal response, links: inhibiert arousal response.
- **Thalamus:** Allgemeine Beteiligung unabhängig von der Art der Emotion, grobe Unterscheidung zwischen global positiven und global negativen Zuständen. Mitwirkung bei dem integrierten Ausdruck von Emotionen (anteriorer Thalamus).
- **Amygdala:** rechts: unmittelbare, unbewußte Verarbeitung exterozeptiver aversiver Stimuli, links: ist aktiviert eher bei bewußter Verarbeitung exterozeptiver aversiver Stimuli, Aktivierung von Angstreaktion.
- **Basalganglien:** Mitwirkung bei automatisiertem emotionalen Verhalten und bei der unbewußten Gestik.
- **Kleinhirnwurm:** Mitwirkung bei der Verhaltensantwort auf Streßsituationen (Gesichtsausdruck, Muskelspannung, Handlungsbereitschaft), evtl. Beteiligung an kognitiven Angstaspekten.
- **Ventrales Striatum / N. accumbens:** wird aktiviert durch appetitive oder belohnende Stimuli, ist selbst efferent aktiv bei erwarteten Belohnungen, Verarbeitung von motivational relevanter Informationen aus dem limbischen System.
- **Anteriore Inselrinde:** Wird aktiviert bei der Verarbeitung enterorezeptiver Stimuli (viszerale, körperliche Informationen, Aufrufen emotionaler Erinnerungen, v.a. negativen Inhalts. Internes Alarmzentrum.
- **Anteriorer Gyrus cinguli:** Bewußte primäre Wahrnehmung von Emotion, v.a. Angst und Schmerz, Aktivierung von Aufmerksamkeit, motorischer Funktionen, mütterlichen Verhaltens und autonomer Funktionen, Verarbeitung viszeraler Information (über anteriore Inselrinde), Durchführung komplexer visueller Diskrimination, wahrscheinlich mit Vergleich von Erinnerungen des emotionalen episodischen Gedächtnisses (rechter Temporal-Pol), Regulierung autonomer Antworten (ventraler G. cinguli). Enge Verbindung zum medialen präfrontalen Kortex.
- **Medialer präfrontaler Kortex:** Beteiligt am Arbeitsgedächtnis, sekundäre differenziertere Wahrnehmung der Emotionen unabhängig von Typ, Valenz oder Ursprung, Repräsentation der Wahrnehmung des eigenen Selbst und der sozialen Situation, kognitive Bewertung der Emotion, Entscheidungsfindung und Handlungsinitiierung, Modulation von Emotion und Hemmung von überschießenden Reaktionen unter Be-

rücksichtigung der sozialen Anpassung, starke wechselseitige negative Rückkopplung mit der Amygdala. Moduliert die Aktivität des N. accumbens.

- **Orbitaler präfrontaler Kortex:** Modulation des Annäherungs- und Vermeidungs-/Rückzugsverhaltens unter Berücksichtigung früherer Erfahrungen und der sozialen Situation, Repräsentation von verhaltensverstärkenden Kontingenzsystemen des Arbeitsgedächtnisses.
- **Dorsolateraler präfrontaler Kortex:** Repräsentation von Zielvorstellungen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses, Organisation, Planung und Ausführung von zielgerichteten Handlungen (zur Erlangung von Belohnungen und zur antizipierten emotionalen Zufriedenheit).

Es bleibt insgesamt festzuhalten, daß noch kein einheitliches, umfassende Modell zur Stimmungsregulation und zur Depression beim Menschen existiert. Die bisherigen neurophysiologischen Befunde sind noch z.T. inkonsistent und oft nur an geringen Stichprobengrößen ermittelt. Gerade bei den bildgebenden Untersuchungen nach induzierten Emotionen existieren eine Reihe von Fehlerquellen und Beschränkungen bei der Interpretation (vgl. George et al. 1994; Reiman 1997). Die neueren hypothetischen neuronalen Modelle zur Depression gehen davon aus, daß nicht die Störung einzelner Zentren, sondern vielmehr eine komplexe Störung neuronaler Schaltkreise mit einer gestörten Konnektivität und Interaktion zwischen kortikalen, paralimbischen, limbischen, striatalen und thalamischen Kompartimenten (Mayberg et al. 1999; Drevets 2000) sowie eine beeinträchtigte interhemisphärische Konnektivität (Mallet et al. 1998) entscheidend sind. Offen bleibt dabei weiterhin die Frage, inwieweit die Veränderungen bei Depression eine primäre Pathophysiologie darstellen oder selbst als adaptive Alterationen in Folge andauernder Streßeinwirkung, veränderten Verhaltens, chronischen Verlaufes oder medikamentöser Behandlung anzusehen sind.

1. 8. Zusammenfassung

Die bisherigen Untersuchungen über die Stimmungseffekte von TMS bei Patienten ergaben deutliche Hinweise auf antidepressive Effekte, wobei sich die meisten Studien auf eine links dorsolaterale präfrontale Stimulation beschränkten. Bei gesunden Probanden wurden bei einigen Untersuchungen mit hochfrequenter rTMS lateralisierte Effekte auf die Stimmung nachgewiesen, die das Valenzmodell von Sackheim zu unterstützen scheinen. In weiteren Studien, ebenfalls mit hochfrequenter Stimulation, konnten diese Ergebnisse jedoch nicht mehr eindeutig verifiziert werden. Aus den bisherigen elektrophysiologischen Untersuchungen und TMS-Untersuchungen bei Patienten ergaben sich Hinweise darauf, daß die lateralisierten Effekte in ihrer Qualität möglicher-

weise frequenzabhängig sind, bzw. daß hoch- und niederfrequente Stimulation entgegengesetzte Effekte auf die neuronale Exzitabilität und auf die Stimmung haben. Bislang wurde nur eine Studie mit niederfrequenter rTMS des rechten und linken PFC an gesunden Probanden veröffentlicht (Grisaru et al. 2001), die keine Stimmungseffekte ergab. Trotz dieses negativen Ergebnisses bleibt dennoch die Frage, ob sich auch mit niederfrequenter rTMS an gesunden Probanden die früheren Ergebnisse von Pascual-Leone (1996a) und George (1996b) verifizieren lassen oder ob sich möglicherweise inverse Effekte erzielen lassen.

Die Ergebnisse neurophysiologischer Untersuchungen und der funktionellen Bildgebung bei Depression und induzierter Stimmung sind insgesamt noch inkonsistent. Sie zeigen aber, daß die Stimmungsregulation ein äußerst komplexes Geschehen ist und eine Vielzahl von kortikalen, paralimbischen, limbischen und thalamischen Strukturen mit Verbindungen zu neurotransmitter-regulierenden Kernen im Hirnstamm und zum Cerebellum einbezieht. Lateralisierte funktionelle Veränderungen wurden nur bei einem Teil der Untersuchungen gefunden. Im präfrontalen Bereich ergaben sich am häufigsten Veränderungen im Bereich des anterioren G. cinguli und des medialen und orbitofrontalen präfrontalen Kortex. Dies führte zu der Fragestellung, ob auch durch eine anteromediale Stimulation Stimmungseffekte erzielen kann. Eine anteromediale Stimulation wurde bislang noch nicht systematisch untersucht, lediglich in der Studie von George (1996b) wurde eine mitt-frontale Stimulationsbedingung einbezogen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die links und rechts anteromediale Stimulation als zusätzliche Bedingungen hinzu genommen.

Wie die Untersuchungen zur Funktion des präfrontalen Kortex gezeigt haben, werden im präfrontalen Kortex eine Vielfalt von komplexen kognitiven und emotionalen Funktionen gesteuert und moduliert. Im Vordergrund hierbei stehen insbesondere die Generierung und Planung komplexer Handlungsentwürfe und Konstituierung eines kohärenten Selbstbildes mit Einbeziehung von Aspekten der Vergangenheit und der Zukunft und ihre Integrierung in den subjektiven emotionalen und situativen Kontext. In den bisherigen TMS-Studien an gesunden Probanden wurden bislang nur in den Studien von Pascual-Leone (1996a) und Mosimann (2000) neben den affektiven Stimmungsqualitäten Fröhlichkeit, Traurigkeit zusätzlich auch Müdigkeit und Angst, bei Grisaru (2001) Irritabilität und Angst untersucht. In Anbetracht der komplexen Funktion des präfrontalen Kortex wäre jedoch auch die Frage interessant, ob nicht auch andere, nichtaffektive Befindlichkeitsqualitäten, Emotionen oder Eigenschaften durch den präfrontalen Kortex moduliert sein könnten. Zu denken wäre hierbei insbesondere auch an aversive Emotionen wie z.B. Wut, Ärger, handlungsorientierte Befindlichkeitsqualitäten wie z.B. Aktiviert-

heit oder Konzentriertheit oder sozial orientierte Befindlichkeitsqualitäten bzw. Eigenschaften wie z.B. Extravertiertheit, Introvertiertheit oder Selbstsicherheit. Diese Befindlichkeitsqualitäten sind bislang noch in keiner TMS-Studie untersucht worden. In den klinischen Studien an depressiven Patienten wurde überwiegend die Hamilton Depressionsskala als einziges Meßinstrument eingesetzt, das die verschiedensten klinisch relevanten Aspekte der depressiven Symptomatik lediglich innerhalb eines Gesamtscores erfaßt.

In dieser Untersuchung soll dagegen versucht werden, neben der in den bisherigen TMS-Untersuchungen üblichen weitgehenden Beschränkung auf die Erfassung der affektiven Stimmungslage Traurigkeit und Fröhlichkeit, die mögliche Wirkung der TMS auf ein breites Spektrum anderer Befindlichkeitsqualitäten wie Aktiviertheit/Desaktiviertheit, Konzentriertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extravertiertheit/Introvertiertheit, Selbstsicherheit, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit, innere Ruhe, Verträumtheit und Vertrautheit zu untersuchen.

In den bisherigen Untersuchungen zur TMS zeigte es sich immer wieder, daß nur ein Teil der Probanden bzw. Patienten ansprachen. Eine weitere Frage war deshalb, ob Persönlichkeitseigenschaften wie z.B. eine Neigung, besondere Erlebnisse zu suchen, das Ergebnis der Stimulation beeinflussen kann bzw. ob bestimmte Persönlichkeitstzüge für ein besonders starkes Ansprechen oder Nicht-Ansprechen eine Rolle spielen können.

1. 9. Ziel dieser Arbeit

Es soll der Einfluß von niederfrequenter TMS auf die Stimmungslage gesunder Probanden untersucht werden. Ziel ist die Formulierung differenzierender Aussagen über Stimmungs- und Befindlichkeitsveränderungen nach niederfrequenter rTMS in Abhängigkeit von den Stimulationsorten rechter und linker DLPFC, rechter und linker anteromedialer präfrontaler Kortex (AMPFC) und occipitaler Kortex.

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

1. Können bei den verschiedenen Stimulationsorten im Zeitverlauf signifikante Stimmungsänderungen in den Qualitäten Fröhlichkeit und Traurigkeit nachgewiesen werden ?
2. Ist die gewählte occipitale Stimulationsbedingung als sham-Bedingung geeignet ? In diesem Fall dürften sich auch bei der occipitalen Bedingung keine signifikanten Stimmungsänderungen zeigen.
3. Ergeben sich Unterschiede der einzelnen präfrontalen Stimulationsbedingungen zur occipitalen Kontrollbedingung ?
4. Ergeben sich signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer dorsolateraler Stimulation, die die früheren Ergebnisse von Pascual-Leone (1996a) und George (1996b) an gesunden Probanden bestätigen ?
5. Ergeben sich signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer anteromedialer Stimulation ?
6. Kann die von Post (2000) formulierte Vermutung, daß sich bei niederfrequenter rTMS im Vergleich zur hochfrequenten Stimulation inverse lateralisierte Effekte beobachten lassen, auch bei Untersuchung an gesunden Probanden gestützt werden ?
7. Ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von rechts dorsolateraler Stimulation und rechts anteromedialer Stimulation ?
8. Ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von links dorsolateraler Stimulation des präfrontalen Kortex und links anteromedialer Stimulation ?

In einem zweiten Schritt soll explorativ untersucht werden, ob sich bei den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen Änderungen anderer Befindlichkeitsqualitäten ergeben. Im einzelnen sollen die Befindlichkeitsqualitäten Aktiviertheit/Desaktiviertheit, Konzentriertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extravertiertheit/Introvertiertheit,

Selbstsicherheit, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit, innere Ruhe, Verträumtheit, Vertrautheit und Schmerz einbezogen werden. Da diese Befindlichkeitsqualitäten mit Ausnahme von Müdigkeit, Angst und Schmerz bisher noch nicht untersucht worden sind, wird in dieser Untersuchung auf die Formulierung von speziellen Hypothesen verzichtet und ein explorativer, hypothesengenerierender Ansatz verfolgt.

Schließlich soll untersucht werden, ob bestimmte Persönlichkeitseigenschaften mit TMS-induzierten Stimmungs- oder Befindlichkeitsänderungen assoziiert sind. Auch hierzu wird aufgrund des Fehlens entsprechender Voruntersuchung auf die Formulierung spezieller Hypothesen verzichtet.

2. Material und Methoden

2. 1. Probanden

Es wurden 16 rechtshändige, gesunde Probanden (8 Frauen, 8 Männer, Alter 21-53 Jahre, im Durchschnitt 28,45 Jahre) rekrutiert, eine Aufwandsentschädigung wurde bezahlt. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Studie, es erfolgte eine umfassende Aufklärung. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Entsprechend den Sicherheitskriterien von Wassermann (1998) wurden Probanden mit organischen Gehirnerkrankungen (insbesondere Epilepsie), Herz- Kreislauf-erkrankungen, aber auch mit Schrittmachern, Metallimplantaten oder implantierten Medikamentenpumpen nicht in die Studie aufgenommen. Alle Probanden waren frei von psychotroper Medikation, in einer Voruntersuchung wurden auch sonstige psychiatrisch relevante Erkrankungen, insbesondere auch Suchterkrankungen ausgeschlossen. Zum Ausschluß einer latenten Linkshändigkeit wurde ein Händigkeitstest durchgeführt. Zehn Probanden befanden sich in einer Berufsausbildung, vorwiegend Medizin- oder Psychologiestudium, sechs Probanden waren berufstätig. Vierzehn Probanden waren deutscher Nationalität, ein Proband war aus Polen, schon lange in Deutschland lebend, eine Probandin war Russin. Beide hatten ausgezeichnete deutsche Sprachkenntnisse, so daß ein Verständigungsproblem weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

2. 2. Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Probandenuntersuchung, in der verschiedene rTMS-Bedingungen in randomisierter Reihenfolge verglichen wurde. Die Probanden waren gegenüber der TMS-Methode naiv und darüber informiert, daß verschiedene Untersuchungsbedingungen mit einer evtl. Auswirkung auf die emotionale Befindlichkeit miteinander verglichen werden sollten. Die Probanden wurden an fünf verschiedenen Tagen mit einer niederfrequenten (0,5 Hz), überschwellig (120 % der motorischen Schwelle) über fünf kortikalen Regionen stimuliert. Folgende Untersuchungsbedingungen wurden gewählt: 1.) Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC); 2.) Stimulation des rechten DLPFC; 3.) Stimulation des linken anteromedialen präfrontalen Kortex (AMPFC); 4.) Stimulation des rechten AMPFC; 5.) Stimulation des linken occipitalen Kortex (Kontrollbedingung). Vor der ersten Stimulation wurde die individuelle motorische Schwelle bestimmt. Es wurden zwei Persönlichkeits-tests durchgeführt: 1.) Der NEO-FFI Persönlichkeitsfragebogen (NEO-Five-Factor-Inventory mit 60 Items); 2.) Die Zuckerman's Sensation Seeking Scale (SSS). Die Stim-

mungsmessung erfolgte mit der Eigenschaftswörterliste EWL-G (Globalform mit 15 Subskalen) sowie mit 8 visuellen Analogskalen (VAS). Die Meßzeitpunkte waren 1.) unmittelbar vor jeder TMS-Bedingung (baseline t 0); 2.) unmittelbar nach jeder TMS-Bedingung (t 1); 3.) nach 15 Minuten und 4.) nach 45 Minuten. Nach jedem Selbstrating erfolgte eine kurze Befragung des subjektiven Befindens, die auf Video aufgenommen wurde. Zum Schluß erfolgte eine mündliche Nachbesprechung mit Erfragung eventueller Nebenwirkungen, die Probanden schätzten auf zwei visuellen Analogskalen die subjektiv empfundene Schmerzintensität während und nach der TMS-Untersuchung ein. Einen Überblick über das Untersuchungsschema gibt Abb. 2:

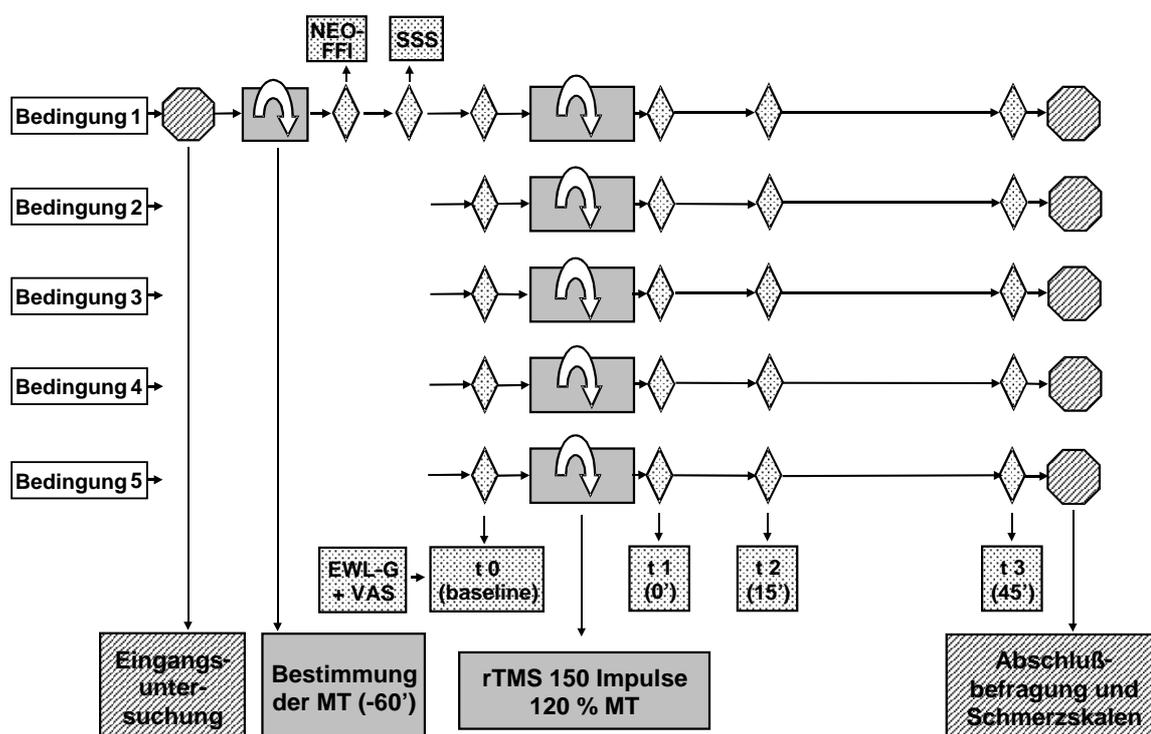


Abb. 2: Schema des Untersuchungsablaufs (Abkürzungen siehe Text)

2. 3. Voruntersuchungen zur Bestimmung der motorischen Schwelle und zur Lokalisation der Stimulationspunkte

Als erster Schritt wurde für jeden Probanden in der ersten Sitzung die individuelle motorische Schwelle bestimmt. Die Bestimmung der motorischen Schwelle (motor threshold MT) erfolgte nach der allgemein üblichen „method of limits“ (Pascual-Leone et al. 1996b) unter EMG-Kontrolle des Aktionspotentials des M. abductor pollicis brevis. Die MT ist hierbei definiert als die minimale Intensität der TMS-Stimuli, bei der von 10 aufeinanderfolgenden Einzelstimuli in mindestens 50 % der Stimuli ein motorisches Aktionspotential von mindestens 50 μ V über dem rechten M. abductor pollicis nachgewiesen

werden kann. Jedem Probanden wurde eine enganliegende Haube aus einem elastischen Gewebe angepaßt, die mediale Scheitellinie wurde eingezeichnet und der Abstand des vorderen Randes zum Nasion gemessen. So wurde sichergestellt, daß die Kappe auch bei den weiteren durchgeführten Untersuchungen jeweils wieder mit der gleichen Lage aufgesetzt werden konnte.

Für die Magnetstimulation wurde ein Magstim Rapid Stimulator (The Magstim Company Ltd., Whitland, UK) mit einer fokalen, 8-förmigen 70 mm Spule mit leicht angewinkelten Spulenflügeln benutzt. Zur Aufzeichnung des motorischen Antwortpotentials wurde ein Amplaid EMG 14 Gerät (Fa. Micromed, Freiburg, Germany) eingesetzt.

Zur Bestimmung der motorischen Schwelle wurde die TMS-Spule dann tangential auf den Schädel oberhalb des motorischen Rindenfeldes aufgesetzt, dabei wurde die Spule um 45 Grad gegenüber der mittleren sagittalen Linie nach rostral gedreht. Unter Gabe von Einzelimpulsen und schrittweisem Versetzen der Spule wurde der Punkt der optimalen Stimulation des rechten M. abductor pollicis brevis aufgesucht und die Stimulusintensität so lange reguliert, bis die motorische Schwelle nach den oben angegebenen Kriterien erreicht wurde. Es wurden jeweils 10 motorische Antwortpotentiale aufgezeichnet und der gefundene Punkt auf der Kappe markiert.

In einem weiteren Schritt wurde – ebenfalls unter EMG-Kontrolle - das Rindenfeld zur optimalen Stimulation des rechten M. tibialis anterior aufgesucht und markiert. Nach Erreichen der motorischen Schwelle wurden ebenfalls 10 Antwortpotentiale aufgezeichnet. Die Ausrichtung der Spulenachse war hierbei parasagittal. Es zeigte sich, daß die MT für das Gebiet des M. tibialis anterior deutlich höher lag als für das Gebiet des M. abductor pollicis brevis, wohl bedingt durch die tiefere Lage des Rindenfeldes aufgrund der Faltung des Gehirns durch die Fissura longitudinalis.

Der individuelle linksseitige dorsolaterale Stimulationspunkt wurde in einer Entfernung von 5 cm parasagittal rostral vom Stimulationspunkt des rechten M. abductor pollicis brevis festgelegt, wie er auch von George (1995b) und Pascual-Leone (1996b) nach den Koordinaten des Talairach Hirnatlas (Talairach und Tournoux 1988) vorgeschlagen wurde. Dieser Punkt wurde seither in allen TMS-Studien auf diese Weise bestimmt. Der rechtsseitige dorsolaterale Stimulationspunkt wurde vom linksseitigen Stimulationspunkt aus kontralateral ausgemessen.

Der individuelle linksseitige anteromediale Stimulationspunkt wurde entsprechend des Talairach Hirnatlas mit 13 cm rostral vom Stimulationspunkt für den rechten M. tibialis anterior festgelegt. Bei zwei Probandinnen mußte aufgrund eines sehr kleinen

Schädelumfanges dieser Abstand um 2 cm verkürzt werden. Der rechtsseitige antero-mediale Stimulationspunkt wurde ebenfalls vom linksseitigen Stimulationspunkt aus kontralateral ausgemessen.

Der individuelle links occipitale Stimulationspunkt wurde entsprechend des Talairach Hirnatlas mit 10 cm caudal vom Stimulationspunkt für den rechten M. tibialis anterior festgelegt. Dieser Punkt wurde als Kontrollbedingung benutzt (sham condition).

2. 4. Durchführung der rTMS

Die Stimulusintensität lag bei 120 % der individuellen motorischen Schwelle, die Stimulusfrequenz betrug 0,5 Hz. Die Stimuli wurden manuell als Einzelimpulse in einem Durchgang gegeben. Die Gesamtzahl der Stimuli lag bei 150 pro Versuchsbedingung, die Dauer der einzelnen Stimulations-Sitzungen betrug ca. 5 Minuten. Die Gesamtzahl der Stimuli pro Proband betrug für alle fünf Bedingungen 750 Stimuli ohne Berücksichtigung der benötigten Stimuli zu Bestimmung der motorischen Schwellenwerte.

Die motorische Schwelle und die Bestimmung der Stimulationspunkte wurden bei jedem Proband einmalig beim ersten Termin bestimmt. Die individuelle Haube mit den aufgezeichneten Markierungen der verschiedenen Stimulationspunkte wurde für alle Stimulationsbedingungen des jeweiligen Probanden verwandt. Bis zur Durchführung der ersten Versuchsbedingung wurde jeweils eine Pause von ca. 1 Stunde eingehalten um eine mögliche Beeinflussung der weiteren Messungen zu minimieren.

2. 5. Psychologische Meßinstrumente

2. 5. 1. Persönlichkeitstests

2. 5. 1. 1. NEO-Five-Factor Inventory

Das NEO-Five-Factor Inventory (NEO-FFI) ist ein von Costa und McCrae entwickeltes, universell einsetzbares Testinstrument zur schnellen Erfassung der wesentlichen Persönlichkeitseigenschaften (Costa und McCrae 1992), deutsche Adaption von Borkenau (1993). Es soll „einen groben, aber vollständigen Überblick über die Ausprägung der Probanden auf den wichtigsten Dimensionen individueller Persönlichkeitsunterschiede“ eröffnen (Borkenau und Ostendorf 1993). Der Test spiegelt den aktuellen Stand der faktorenanalytischen Grundlagenforschung in der differentiellen Psychologie wider. Die Autoren gelangten zum Ergebnis, daß fünf Faktoren die angemessene Mi-

schung zwischen Varianzmächtigkeit und Ökonomie auf der einen sowie Differenzierungsgrad auf der anderen Seite sei. Der Test ist als Selbstbeurteilungsfragebogen konzipiert und hat wegen seiner ökonomischen Anwendbarkeit und seiner vergleichsweise ordentlichen Gütekriterien (vgl. Amelang und Zielinski 1994) eine weite Verbreitung gefunden. Er besteht aus 60 fünfstufigen Items, die Auswertung erfolgt in fünf Skalen mit je 12 Items. Die Skalen bzw. Faktoren sind wie folgt beschrieben (Borkenau und Ostendorf 1993):

1. **Neurotizismus:** Tendenz, nervös, ängstlich, traurig, unsicher und verlegen zu sein, sich Sorgen um die Gesundheit zu machen, unrealistische Ideen zu verfolgen. Unfähigkeit, die Bedürfnisse zu kontrollieren und auf Streßreaktionen angemessen zu reagieren.
2. **Extraversion:** Probanden mit hohen Werten sind gesellig, aktiv, gesprächig, sozial, herzlich, optimistisch; sie suchen Anregungen und Aufregungen.
3. **Offenheit für Erfahrung:** Wertschätzungen für neue Erfahrungen, Bevorzugung von Abwechslung; Probanden mit hohen Werten sind wißbegierig, kreativ, phantasiereich und unabhängig in ihrem Urteil.
4. **Verträglichkeit:** Neigung, altruistisch, mitfühlend, verständnisvoll und wohlwollend zu sein, zwischenmenschliches Vertrauen, Kooperativität und Nachgiebigkeit zu zeigen; Harmoniebedürfnis.
5. **Gewissenhaftigkeit:** Die Skala unterscheidet ordentliche, zuverlässige, disziplinierte, ehrgeizige, pünktliche, penible, hart arbeitende Personen von nachlässigen und gleichgültigen.

2. 5. 1. 2. Sensation Seeking Scale

In den 60er Jahren beschäftigte sich Zuckerman mit der Erforschung interindividueller Unterschiede in der Reaktion auf sensorische Deprivation. In Anlehnung an Eysencks Konzept der Abhängigkeit eines optimalen hedonischen Tonus von einem bestimmten Arousal-Niveau entwickelte Zuckerman (1979) die Vorstellung, daß es systematische interindividuelle Unterschiede im Bedürfnis nach Stimulation gibt, die notwendig sind, um sich wohl zu fühlen (hedonischer Tonus), so daß Personen unterschiedlich stark nach solcher Stimulation suchen. Entscheidend seien nicht die Stärke der Stimulationen an sich, sondern die Sinneseindrücke, die positiven Verstärkungswert für die Individuen haben. Dieser Verstärkungswert hänge also nur zum Teil von der Stärke der Stimulation ab, zu einem Großteil jedoch von ihrer Komplexität, Ungewöhnlichkeit oder Neuheit. Diese Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ bezieht sich demnach

auf die Tendenz, relativ neue, stimulierende Situationen aufzusuchen und sie zu erkunden (Zuckerman 1979; vgl. Amelang und Bartussek 1990). Die Sensation Seeking Scale (SSS) nach Zuckerman (Zuckerman et al. 1978) ist eine Selbstbeurteilungsskala; faktorenanalytisch ergaben sich vier Faktoren, die im Test als Subskalen mit jeweils 10 bipolaren Items enthalten sind. Diese vier Faktoren wurden wie folgt benannt und beschrieben (vgl. Amelang und Bartussek 1990):

1. **Thrill and Adventure Seeking:** Die Neigung, Spannung und Abenteuer durch riskante, aufregende Tätigkeiten wie z.B. bestimmte Sportarten, schnelles Fahren und dergleichen zu erleben.
2. **Experience Seeking:** Die Tendenz, neue Erfahrungen machen zu wollen, die sich z.B. in einem nonkonformistischen Lebensstil ausdrückt.
3. **Disinhibition:** Die Tendenz, sich Stimulation durch soziale Aktivitäten und durch Enthemmung mit Hilfe sozialen Trinkens zu verschaffen.
4. **Boredom Susceptibility:** Die Anfälligkeit durch Langeweile, die sich in einer Abneigung gegenüber monotonen Situationen und durch Ruhelosigkeit in solchen Situationen ausdrückt.

Die vier obigen Subskalen der SSS korrelieren miteinander zwischen 0.3 und 0.6. Aus diesem Grund werden die Punktwerte der vier Subskalen zu einem Gesamtpunktwert (**General Score**) als globales Sensation-Seeking-Maß aufaddiert. Zuckerman berichtet für den Gesamtpunktwert eine interne Konsistenz von 0.85 und eine Retest-Reliabilität von 0.94. Die internen Konsistenzen der Subskalen liegen zwischen 0.6 und 0.8. Es bestehen Korrelationen des SSS-Gesamtpunktwertes mit Verhaltensweisen wie sexueller Aktivität, illegalem Drogenkonsum und mit dem Interesse an riskanten, gefährlichen Aktivitäten. In gefährlichen Berufen wie bei Feuerwehrleuten oder Rennfahrern finden sich deutlich mehr „Sensation Seeker“ (SS) als in Vergleichsgruppen vgl. (Amelang und Bartussek 1990).

Zuckerman bemühte sich, eine biologisch fundierte Theorie zum Sensation Seeking aufzustellen, so zitiert er Befunde über einen Zusammenhang zwischen Sensation Seeking und dem psychophysiologisch definierten Persönlichkeitsmerkmal „Augmenting-Reducing“, d.h. der individuellen kortikalen Schutzhemmung ab einer bestimmten Reizstärke, die in Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Potentialen nachgewiesen werden kann. Es zeigt sich hierbei einen deutlichen positiven Zusammenhang zwischen dem kortikalen Augmenting und Sensation Seeking, v.a. der Disinhibition-Skala, d.h. SS zeigen eher Augmenting, sie können intensive Stimulation gut aushalten, während nicht-SS eher mit kortikalen Hemmungsprozessen reagieren (Zuckerman 1984; Amelang und

Bartussek 1990). Als weiteres Indiz wird von Zuckerman der in mehreren Untersuchungen gefundene negative Zusammenhang zwischen Sensation Seeking und der Konzentration von Monoamino-oxidase (MAO) im Blut angeführt (Amelang und Bartussek 1990). In seiner aktuellen Theorie zum Sensation Seeking postuliert Zuckerman, daß SS entweder eine zu geringe Noradrenalin-Aktivität im limbischen Gehirn aufweisen, oder daß ihr noradrenerges System unempfindlicher gegenüber Stimulation ist (Zuckerman 1984). Um eine als angenehm empfundene, mittlere Aktivität des noradrenergen Systems zu erreichen, suchen Sensation Seeker Stimulation, um die zu niedrige noradrenerge Aktivität zu kompensieren. Eine kritische Würdigung des Sensation-Seeking-Konstruktes findet sich bei Amelang (1990).

2. 5. 2. Stimmungs- und Befindlichkeitstests

Zur Auswahl geeigneter Meßinstrumente zur Erfassung der Stimmung und der Befindlichkeit wurden verschiedene Skalen in eine Vorauswahl einbezogen. Die vor allem im anglo-amerikanischen Sprachraum weitverbreitete „klassische“ Selbstbeurteilungsskala für die Erfassung von Befindlichkeit und Stimmung ist das Profile of Mood States (POMS, McNair und Lorr 1964), die ursprünglich 65 Items in sechs Subskalen umfaßte. Eine deutsche Kurzform der Skala liegt mit 35 Items und vier Subskalen („Niedergeschlagenheit“, „Müdigkeit“, „Tatendrang“, „Mißmut“) vor (Biehl et al. 1986). Auch im deutschen Sprachraum sind eine Reihe von Tests zur Erfassung von Befindlichkeit entwickelt worden, so z.B. die weit verbreitete „Befindlichkeitsskala Bf-s“ von Zerssen (1976), die allerdings nur eine eindimensionale Auswertung erlaubt, die „Adjektiv-Skalen zur Einschätzung der Stimmung“ (SES) von Hampel (1977), die „Befindlichkeitsskalen“ (BFS) von Abele-Brehm (1986), der „Mehrdimensionale Stimmungsfragebogen“ von Hechteljen (1973), die „Eigenzustandsskala“ (Nitsch 1976) und die „Eigenschaftswörterliste“ (Janke und Debus 1978). Nicht alle dieser Skalen sind jedoch gut untersucht, hohe Skaleninterkorrelationen sind häufig. Eine Übersicht findet sich bei Becker (1988), Stieglitz (1988) und Steinacher (1998).

Für die vorliegende Studie mit kurz aufeinanderfolgenden Meßzeitpunkten benötigten wir ein gut untersuchtes Meßinstrument, das schnell durchführbar ist, und dennoch eine hohe Aussagekraft besitzt. Darüber hinaus sollten die Befindlichkeitstests auch ein differenziertes Spektrum an Stimmungs- und Befindlichkeitsqualitäten erfassen. Aus diesen Gründen wurde die Globalform der Eigenschaftswörterliste (EWL-G) ausgewählt. Als zusätzliches Kontrollinstrument wurden visuelle Analogskalen (VAS, s.u.) eingesetzt.

2. 5. 2. 1. Die Eigenschaftswörterliste (EWL-G)

Die „Eigenschaftswörterliste“ ist ein besonders sorgfältig und aufwendig konstruierter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Untersuchung individueller Strukturen der emotionalen Befindlichkeit (Janke und Debus 1978). Sie umfaßt 161 Items und verfügt über insgesamt 15 Skalen mit befriedigenden bis guten internen Konsistenzen (Becker 1988), gut überprüfter Validität (Stieglitz 1988) und ist besonders geeignet, Veränderungen der Befindlichkeit in Abhängigkeit von Interventionen zu erfassen. Es können aber auch psychiatrische Gruppen von Normalen getrennt und Therapieverläufe abgebildet werden (Tegeler et al. 1980). Da die ursprüngliche Form aufgrund des Umfangs und des Zeitaufwandes für Kurzverläufe weniger geeignet ist, wurden von Rösler (1980) eine verkürzte Form, die EWL-G (=Globalform) entwickelt, die die jeweils vier trennschärfsten Begriffe einer Subskala als Begriffsfeld für eine Globaleinstufung (von -10 bis +10) für jede der 15 Skalen zusammenfaßt. Die Autoren wiesen nach, daß diese Kurzform in ihrer Aussagekraft mit der Normalversion äquivalent ist. Damit ist die Globalform wegen ihres geringen Zeitaufwands besonders für Mehrpunkterhebungen innerhalb kurzer Zeitintervalle besonders geeignet. Diese Kurzform wurde inzwischen in verschiedenen Pharma- und anderen Studien eingesetzt (Stieglitz 1986; Stieglitz 1988; Steinacher et al. 1998).

Die Skalen der EWL-G sind dichotom angelegt mit einem Bereich von -10 („trifft überhaupt nicht zu“) bis +10 („trifft völlig zu“) und erfassen folgende Dimensionen mit den jeweils dazugehörigen Begriffsfeldern:

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. <i>Aktiviertheit</i> | („aktiv, geschäftig, tatkräftig, eifrig“) |
| 2. <i>Konzentriertheit</i> | („ausdauernd, konzentriert, aufmerksam, wachsam“) |
| 3. <i>Desaktiviertheit</i> | („lahm, träge, lasch, schwerfällig“) |
| 4. <i>Müdigkeit</i> | („erschöpft, müde, abgespannt, abgearbeitet“) |
| 5. <i>Benommenheit</i> | („benebelt, schlaftrunken, dösig, berauscht“) |
| 6. <i>Extravertiertheit</i> | („gesellig, kontaktfreudig, gesprächig, offen“) |
| 7. <i>Introvertiertheit</i> | („abgekapselt, verschlossen, wortkarg, einsilbig“) |
| 8. <i>Selbstsicherheit</i> | („unbesorgt, unbekümmert, sorgenfrei, unbeschwert“) |
| 9. <i>Gehobene Stimmung</i> | („fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“) |
| 10. <i>Erregtheit</i> | („kribbelig, nervös, zerfahren, zappelig“) |
| 11. <i>Empfindlichkeit</i> | („verletzbar, empfindlich, verwundbar, erregbar“) |
| 12. <i>Ärger</i> | („verärgert, ungehalten, gereizt, ärgerlich“) |
| 13. <i>Ängstlichkeit</i> | („ängstlich, furchtsam, zaghaft, beklommen“) |
| 14. <i>Deprimiertheit</i> | („deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“) |
| 15. <i>Verträumtheit</i> | („träumerisch, verträumt, versonnen, gedankenverloren“) |

Es werden je nach untersuchter Population Koeffizienten der inneren Konsistenz (Cronbachs α) und Halbierungskoeffizienten angegeben, die zwischen $r = .70$ und $.95$ liegen. Für die Subskalen „Aktiviertheit“, „Desaktiviertheit“, „Gehobene Stimmung“, „Erregtheit“ und „Deprimiertheit“ liegen die Koeffizienten um $.90$ (Steinacher et al. 1998). Abb. 3 zeigt als Beispiel die Subskala Deprimiertheit, die übrigen Skalen sind analog gestaltet:

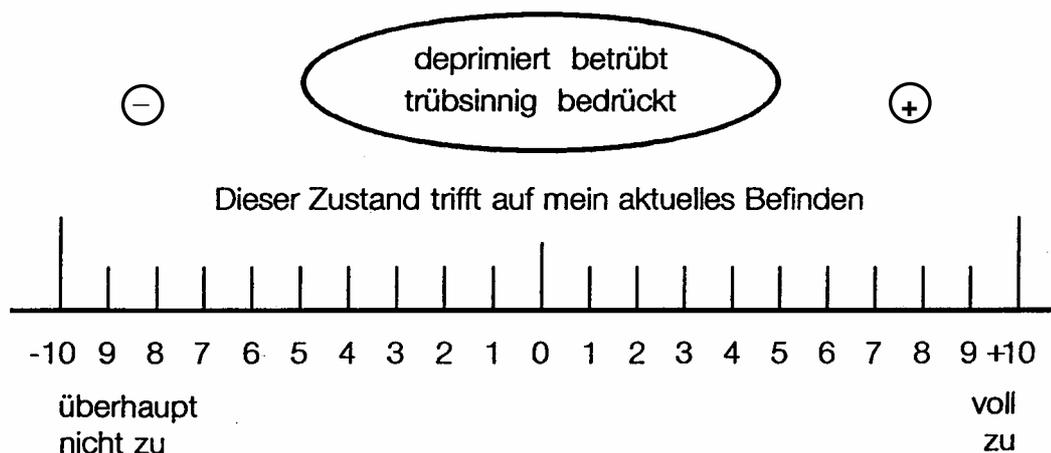


Abb. 3: EWL-G Subskala "Deprimiertheit"

In der vorliegenden Untersuchung wurden jeweils die einzelnen Skalen in der obigen Reihenfolge auf insgesamt fünf Seiten präsentiert.

2. 5. 2. 2. Die visuellen Analogskalen

Die „Visuelle-Analog-Skala“ (VAS) wurde von Hayes und Paterson (1921) als graphische Einschätzskala erstmals beschrieben und in neuerer Zeit vor allem von Aitken (1969) als Meßprinzip für klinische Fragestellungen propagiert. Das Prinzip besteht darin, zwei Extremausprägungen eines Zustandes zu formulieren und vom Probanden auf einer üblicherweise 10 cm langen, nicht untergliederten horizontalen Skala markieren zu lassen, inwieweit er eher der einen oder der anderen Aussage zustimmt.

In der Folgezeit wurde die VAS sehr häufig in der experimentellen und klinischen Forschung eingesetzt, so vor allem zur Erfassung der Schmerzwahrnehmung (Postoperativer Schmerz, Analgesiewirkung, chronische Schmerzsyndrome), Stimmungsmessung bei pharmakologischen Studien, Einschätzung von Lebensqualität und Therapieerfolg, Stress, Intensität von Nebenwirkungen, Grad von Behinderung, Vigilanz und Schlafstörungen bzw. Schlafqualität. Eine kritischen Übersicht findet sich bei McCormack et al. (1988). Folgende Vorteile werden hervorgehoben:

Die VAS sind einfach und schnell zu konstruieren, lassen sich flexibel an die verschiedensten Aufgaben und Fragestellungen adaptieren, sie sind schnell und einfach anzuwenden und auszuwerten, leicht verständlich für die Probanden, erfordern keine hohe Motivation der Probanden, die Merkmale können genauer, da kontinuierlich abgebildet werden und die Umwandlung in numerische Werte erlaubt eine objektive, statistische Auswertung mit den verschiedensten Methoden auf dem Intervall-Skalen-Niveau.

Nachteile des Prinzips sind, daß sie gegen bewußte Täuschung noch weniger geschützt sind als Fragebögen und daß die Definitionen, die als Ankerreize für die Urteile dienen, bei Wiederholung über längere Zeit hin ihren semantischen Gehalt ändern können und damit die Vergleichbarkeit der Meßwerte gefährdet ist (Fähndrich und Linden 1982). Diese Autoren zeigten in ihrer Untersuchung jedoch auch eine gute Übereinstimmung mit der Bf-s ($r = .79$) und eine gute Trennung zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten. Die Reliabilität und Validität der Methode wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert (Luria 1975; von Zerssen 1986).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 8 visuelle Analogskalen eingesetzt mit folgenden Ankerpunkten:

1. *Stimmung* („Meine Stimmung ist sehr gut“ – „Meine Stimmung ist sehr schlecht“)
2. *Ruhe* („Ich bin innerlich ruhig“ – „Ich bin innerlich unruhig“)
3. *Fröhlichkeit* („Ich fühle mich fröhlich“ – „Ich fühle mich traurig“)
4. *Aktiviertheit* („Ich fühle mich aktiv und fit“ – „Ich kann mich zu nichts mehr aufraffen und fühle mich lahm“)
5. *Lachen* („Mir ist zum Lachen zumute“ – „Mir ist zum Weinen zumute“)
6. *Angstfrei* („Ich bin nicht ängstlich“ – „Ich bin ängstlich“)
7. *Vertrautheit* („Mein jetziger Zustand ist mir vertraut“ – „Mein jetziger Zustand ist mir fremd“)
8. *Globaler Zustand* („Insgesamt ist mein Zustand gut“ – „Insgesamt ist mein Zustand schlecht“)

Die Skalenlänge betrug 90 mm. Die Skalen wurden jeweils in dieser Reihenfolge auf einem Blatt Papier vorgelegt, die Ergebnisse wurden in mm vom rechten Skalenpol aus abgemessen.

2. 5. 3. Durchführung der Tests

Die Persönlichkeitstests wurden einmalig am ersten Untersuchungstermin durchgeführt in einer mindestens 60-minütigen Pause zwischen der Bestimmung der motorischen Schwelle und der Durchführung der ersten Untersuchungsbedingung. Vor

jeder Stimulationsbedingung (Zeitpunkt t0) wurden zur Bestimmung der Baseline die EWL-G Skalen (fünf Seiten) und unmittelbar danach separat die visuellen Analogskalen (eine Seite) vorgelegt. Im weiteren Verlauf wurde diese Testkombination auf identische Weise zu den Zeitpunkten t1 (unmittelbar nach der Stimulation), t2 (15 Minuten nach der Stimulation) und t3 (45 Minuten nach der Stimulation) vorgelegt. Die Probanden blieben in der Regel während des gesamten Zeitraumes bis zum Ende der Abschlußbefragung auf dem Untersuchungssessel sitzen, die Haube wurde unmittelbar nach der Stimulation zur Vermeidung von negativen Einflüssen (Unbequemlichkeit, Druckgefühl) abgenommen. Während der Wartezeit im Sessel bis zur nächsten Stimmungsmessung konnten sich die Probanden frei beschäftigen. Es wurden verschiedene, emotional neutrale Bücher zur Lektüre angeboten. In einigen Fällen wurde ein eigenes Buch oder eine Zeitschrift gelesen.

2. 6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte auf einem PC mit dem Programm SPSS for Windows® (Bühl und Zöfel 2000), für die graphische Darstellung wurde das Programm Excel® benutzt. Die Auswertung der Persönlichkeitstests wurde mit Hilfe eines SPSS-Syntax-Programms durchgeführt.

Hypothesengeleitet wurden zunächst nur die Stimmungsvariablen untersucht. Bei der EWL-G wurden hierfür die Subskalen „gehobene Stimmung“ und „Deprierttheit“, bei den visuellen Analogskalen wurden die Skalen „Stimmung“, „Fröhlichkeit“ und „Lachen“ verwendet.

Zur explorativen Erfassung der anderen, nicht stimmungsbezogenen Befindlichkeitsqualitäten wurden die übrigen Subskalen herangezogen, und zwar bei der EWL-G die Skalen „Aktiviertheit“, „Konzentriertheit“, „Desaktiviertheit“, „Müdigkeit“, „Benommenheit“, „Extravertiertheit“, „Introvertiertheit“, „Selbstsicherheit“, „Erregtheit“, „Empfindlichkeit“, „Ärger“, „Ängstlichkeit“ und „Verträumtheit“; bei den visuellen Analogskalen wurden die Skalen „Ruhe“, „Aktiviertheit“, „Angstfrei“, „Vertrautheit“ und „Globaler Zustand“ untersucht.

Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde für jede Variable der Kolmogorov-Smirnov Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors angewandt. Bei einem Signifikanzwert von $p < .05$ sind danach die Variablenwerte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht normalverteilt; wenn $p > .05$ ist, wird üblicherweise von einer Normalverteilung ausgegangen.

Zur multivariaten Analyse wurde als non-parametrisches Verfahren der Friedman-Test benutzt. Dieser ist verteilungsfrei, erfordert keine Varianzgleichheit und kann auch bei ordinalskalierten Variablen eingesetzt werden. Die in den bisherigen Untersuchungen meist durchgeführten multivariaten Verfahren der ANOVA für Meßwiederholungen, z.B. bei Pascual-Leone (1996a), George (1996b; 2000b), Grunhaus (2000), bzw. das im SPSS hierfür implementierte Verfahren der GLM-Prozedur für Meßwiederholungen (Klein et al. 1999) setzt hingegen – streng genommen – eine Normalverteilung sowie eine hinreichende Varianzgleichheit aller abhängigen Variablen voraus. Diese Voraussetzungen wurden in den meisten bisherigen Studien mit Ausnahme von Mosimann (2000) nicht diskutiert.

Die paarweise Auswertung der Mittelwertsunterschiede bezüglich der baselinene t0 erfolgte mit dem ebenfalls verteilungsfreien zweiseitigen Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben, bei Normalverteilung beider Variablen wurde zusätzlich noch ein zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Generell wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit einer falschen Ablehnung der Nullhypothesen mit $\alpha = .05$, d.h. bei 5 % festgelegt. Eine α -Korrektur für Mehrfachvergleiche wurde pro Hypothese nach der – eher konservativen – Bonferoni-Korrektur mit der Formel $\alpha' = \alpha / m$ (m = Anzahl der durchgeführten Tests pro Hypothese) durchgeführt (Bortz 1993). Bei der α -Adjustierung nach Bonferoni wird davon ausgegangen, daß sämtliche Subtests zur Überprüfung einer Hypothese voneinander unabhängig sind und nicht miteinander korreliert sind (Orthogonalitätsbedingung). Diese Bedingung ist bei den in dieser Untersuchung verwendeten Subtests sicherlich nicht gegeben. Das bedeutet, daß die α -Korrektur bei dieser Untersuchung zwangsläufig konservativer ausfällt. Auf die Durchführung einer kanonischen Korrelationsanalyse und/oder Faktoranalyse mit Bestimmung von Prädiktor- und Kriteriumsvariablen und -Faktoren wurde aufgrund der geringen Probandenzahl verzichtet.

Die Datenauswertung für die Stimmungsskalen wurde hypothesengeleitet in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Zunächst erfolgte eine graphische visuelle Auswertung der normalisierten individuellen Einzelverläufe über die vier Meßzeitpunkte und bei allen Stimulationsbedingungen bei jeder Stimmungsvariable zur groben Erfassung gemeinsamer Tendenzen.
2. Zum Vergleich der Zeitverläufe innerhalb der verschiedenen Einzelbedingungen DLPFC rechts, DLPFC links, AMPFC rechts, AMPFC links und occipital (Hypothese 1) wurde für die Rohwerte der verschiedenen Meßzeitpunkte t0 – t3 jeweils ein

Friedman-Test durchgeführt zur Prüfung, ob sich Werte innerhalb einer Meßreihe signifikant von anderen unterscheiden, oder ob alle Werte einer gemeinsamen Grundgesamtheit angehören. Bei signifikantem Friedman-Test wurden zur weiteren Prüfung paarweise Wilcoxon-Tests und bei Normalverteilung der entsprechenden Variablen auch gepaarte t-Tests durchgeführt, wobei jeweils die Unterschiede der Zeitpunkte t1 bis t3 zur baseline t0 miteinander verglichen wurden.

Insgesamt wurden für diesen Schritt bei je fünf Stimulationsbedingungen für jede der fünf Stimmungs-Subskalen demnach 25 Friedman-Tests durchgeführt. Es errechnete sich nach Bonferoni ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 25 = .002$ für die Hypothese 1. Für die Hypothese 2 (Keine Stimmungsänderungen bei occipitaler Stimulation, d.h. diese Stimulationsbedingung ist als sham-Bedingung geeignet) wurden 5 Friedman-Tests durchgeführt. Das korrigierte Signifikanzniveau lag demnach bei $\alpha' = .05 / 5 = .01$.

3. Vergleich der Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline (= normalisierte Werte) der einzelnen Stimmungs-Subskalen jeder präfrontalen Bedingung mit den normalisierten Werte der Zeitpunkte t1 – t3 der occipitalen Bedingung, die als sham-Bedingung definiert wurde. Damit sollte geprüft werden, ob sich die Differenzen zur baseline der einzelnen präfrontalen Bedingungen (DLPFC rechts und links, AMPFC rechts und links) von den Differenzen bei der occipitalen Kontroll-Bedingung signifikant unterscheiden (Hypothese 3). Es wurde nur mit den Differenzen gerechnet, da die verschiedenen Bedingung an jeweils verschiedenen Tagen durchgeführt wurden und somit aufgrund der unterschiedlichen Tageseindrücke mit einem unterschiedlichen baseline-Wert zu rechnen war.

Hierfür waren 4 x 5 Friedman-Tests erforderlich; es ergab sich nach Bonferoni ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 20 = .0025$ für die Hypothese 3.

4. Vergleich der Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der rechten dorsolateralen Bedingung mit den Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der linken dorsolateralen Bedingung (Hypothese 4: lateralisierte Stimmungseffekte bei dorso-lateraler Stimulation).

Hierfür waren 5 Friedman-Tests erforderlich; es ergab sich nach Bonferoni ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 5 = .01$ für die Hypothese 4.

5. Vergleich der Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der rechten anteromedialen Bedingung mit den Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der linken anteromedialen Bedingung (Hypothese 5).

Hierfür waren ebenfalls 5 Friedman-Tests erforderlich; es ergab sich nach Bonferoni ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 5 = .01$ für die Hypothese 5 (lateralisierte Stimmungseffekte bei anteromedialer Stimulation).

6. Vergleich der Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der rechten anteromedialen Bedingung mit den Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der rechten dorsolateralen Bedingung (Hypothese 7: Stimmungsunterschiede im Vergleich dorsolateral und anteromedial rechts). Analog zu Punkt 4 und 5 ergab sich ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 5 = .01$
7. Vergleich der Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der linken anteromedialen Bedingung mit den Differenzen der Zeitpunkte t1 – t3 zur baseline der linken dorsolateralen Bedingung (Hypothese 8: Stimmungsunterschiede im Vergleich dorsolateral und anteromedial links). Es ergab sich ebenfalls ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 5 = .01$

Auf analoge Weise (Schritte 1 – 7) wurden dann die einzelnen Befindlichkeitsskalen explorativ untersucht, wobei hierfür keine spezifischen Hypothesen formuliert wurden. Eine Bonferoni-Korrektur wurde daher nicht vorgenommen.

Die Schmerzskalen wurden jeweils für die einzelnen Stimulationsbedingungen mit dem Wilcoxon-Test für die Zeitpunkte während der TMS-Stimulation und nach der Stimulation geprüft. Es wurden demnach fünf Wilcoxon-Tests durchgeführt; es ergab sich nach Bonferoni ein korrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha' = .05 / 5 = .01$.

Zur explorativen Überprüfung der Einflüsse der Persönlichkeitsfaktoren wurden die Summe der Abweichungen (Zeitpunkte t1-t3) bei den einzelnen Untersuchungsbedingungen mit den Werten der NEO-FFI-Subskalen sowie mit dem General score des SSS miteinander korreliert. Dazu wurde die Rangkorrelation nach Spearman für ordinalskalierte und nicht normalverteilte Variablen. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgesetzt, eine Bonferoni-Korrektur wurde nicht vorgenommen.

Sowohl bei den Stimmungs- als auch bei den Befindlichkeitsskalen wurde ein Extremgruppenvergleich durchgeführt, dazu wurden die Probanden mit SSS-Werten bis einschließlich des Medians in eine Gruppe („nicht Sensation Seeker“), die Probanden mit SSS-Werten oberhalb des Medians in die andere Gruppe („Sensation Seeker“) eingeteilt. Bei beiden Gruppen wurde der gemittelte Baseline-Wert mit dem gemittelten Durchschnitt der Veränderungen zu den Zeitpunkten t1-t3 verglichen. Zur Prüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde der Mann-Whitney U-Test (exakte Tests) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3. 1. Untersuchungen zur Stimmungsveränderungen nach rTMS

3. 1. 1. Individuelle Verläufe der Stimmungsvariablen

Zur Verlaufsmessung wurden jeweils nur die normalisierten Werte, d.h. die Differenzen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) zum Zeitpunkt t0 herangezogen. Die dargestellten Punktwerte entsprechen somit den Veränderungen der Merkmalsausprägungen der einzelnen Skalen bezogen auf den Ausgangswert vor der Stimulation. Die Rohwerte bewegten sich – entsprechend der Skalenkonstruktion – in einem Bereich von –10 bis + 10, d.h. je nach Ausgangswert waren theoretisch Auslenkungen bis maximal 20 Punkte möglich. Betrachtet man die normalisierten individuellen Verläufe über die Zeitpunkte t0 (baseline unmittelbar vor rTMS), t1 (unmittelbar nach rTMS), t2 (nach 15 Minuten), t3 (nach 45 Minuten), so ergab sich bei den EWL-Stimmungsskalen ein sehr inkonsistentes Bild (s. Diagramm 1 – 10). Die Zeitpunkte t0 – t3 sind nicht in den realen Zeitabständen dargestellt.

Es zeigten sich bei einzelnen Probanden ausgeprägte Veränderungen von bis zu 11 Punkten auf der EWL-Skala, andere Probanden reagierten dagegen kaum. Bei den VAS-Stimmungsskalen ergab sich ein ähnliches Bild, auf die graphische Darstellung wird aus Platzgründen verzichtet. Es fällt auf, daß es bei einigen Probanden auch nach occipitaler Stimulation zu deutlichen Stimmungsänderungen kam, allerdings nur in der EWL-Skala Deprimiertheit (s. Diagramm 1), nicht jedoch in der EWL-Skala Gehobene Stimmung. Die Stimmungsänderungen bei anteromedialer Stimulation erscheinen stärker als bei dorsolateraler Stimulation.

In der Valenz der Stimmungsänderungen waren keine klaren Tendenzen erkennbar. Bei jeder Stimulationsbedingung gab es Änderungen in beide Richtungen. Bei starken Streuungen waren allenfalls schwache Trends zu sehen.

Auch hinsichtlich der Kinetik waren die Verläufe uneinheitlich. Bei den meisten Probanden wurden zum Zeitpunkt t1 die stärksten Änderungen wahrgenommen, diese klangen bei einem Teil im weiteren Verlauf wieder ab, bei anderen blieben die Änderungen bestehen. Bei einigen Probanden hingegen stiegen die Differenzwerte aber im Zeitverlauf bis zum Zeitpunkt t3 weiter an. Möglicherweise wurde mit dem gewählten Untersuchungsdesign das Änderungsmaximum bei einigen Probanden nicht erfaßt.

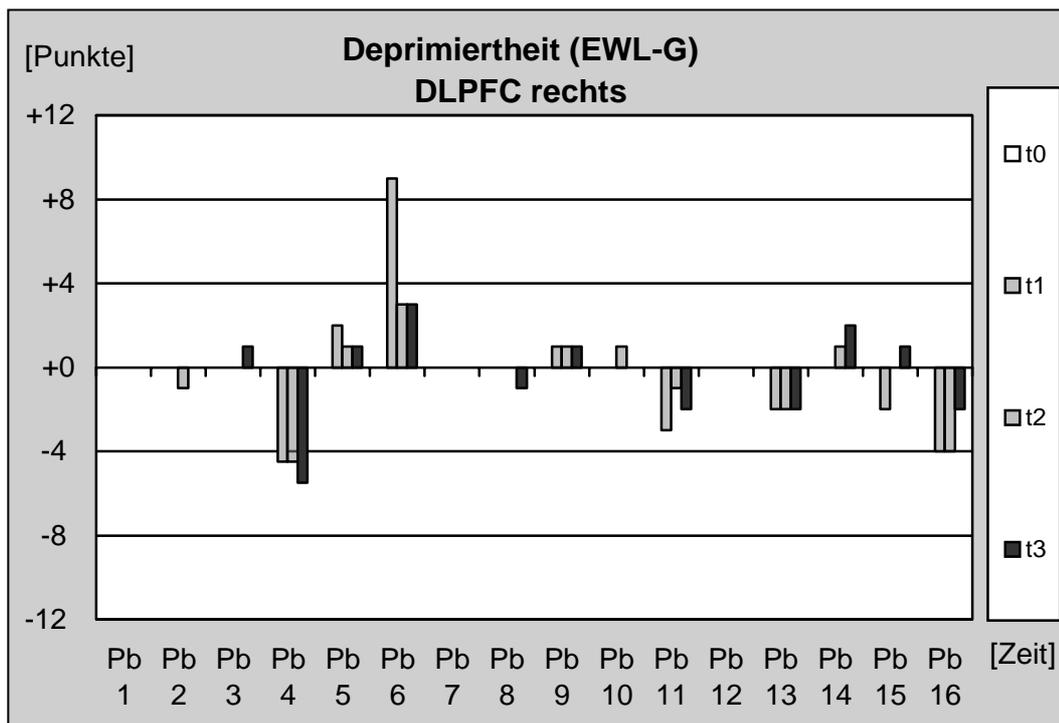


Diagramm 1: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei rechts dorsolateraler Stimulation für alle 16 Probanden. Es zeigt sich kein eindeutiger Trend.

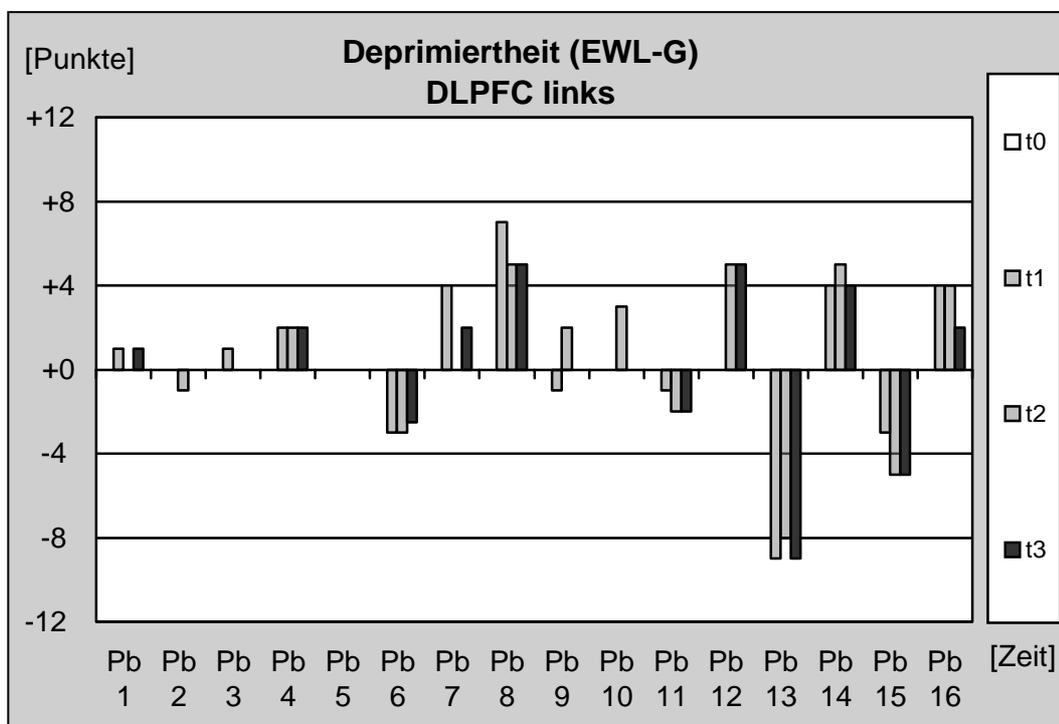


Diagramm 2: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei links dorsolateraler Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend.

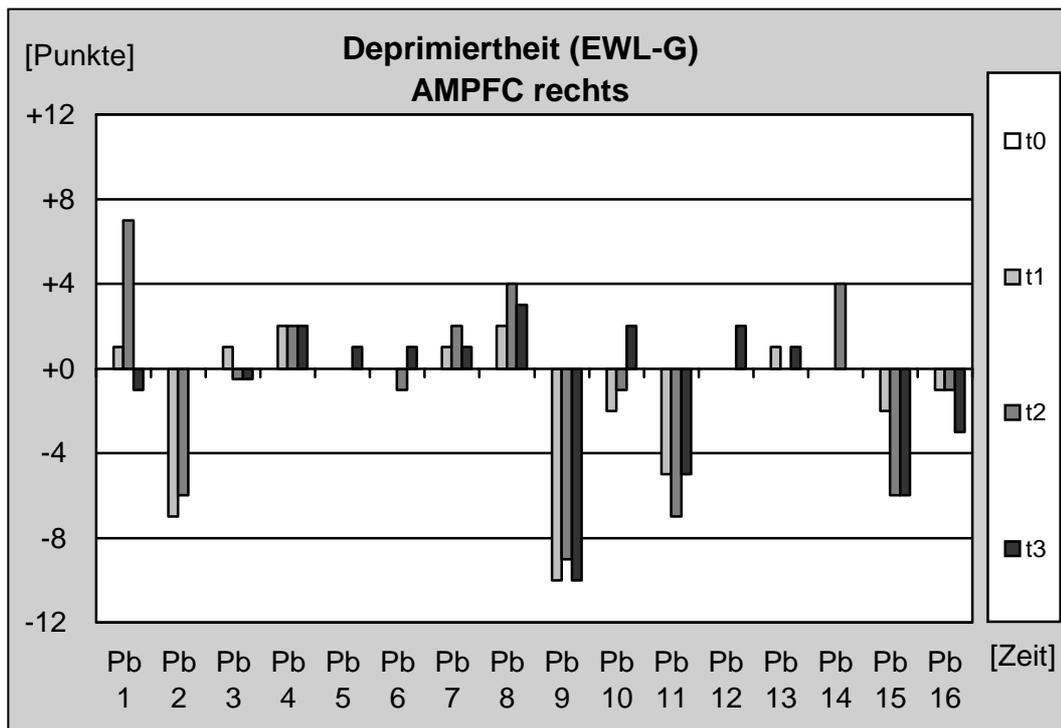


Diagramm 3: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei rechts anteromedialer Stimulation für alle 16 Probanden. Es zeigt sich ein leichter Trend in Richtung auf eine Abnahme der Stimmung.

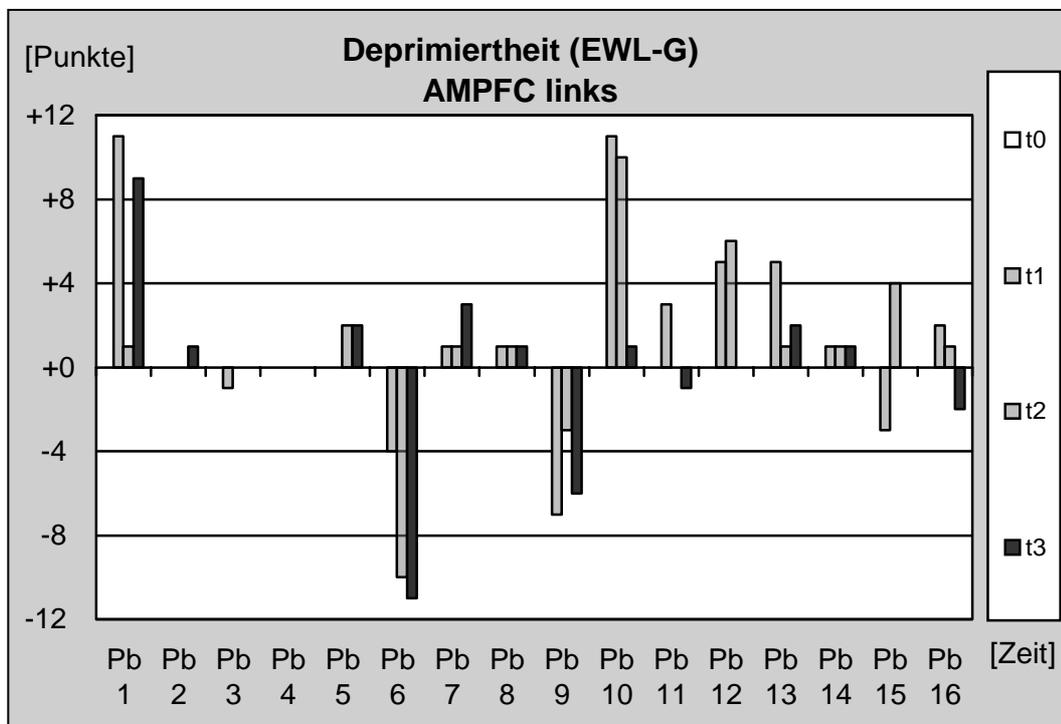


Diagramm 4: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei links anteromedialer Stimulation für alle 16 Probanden. Es zeigt sich ein leichter Trend in Richtung auf eine Zunahme der Stimmung.

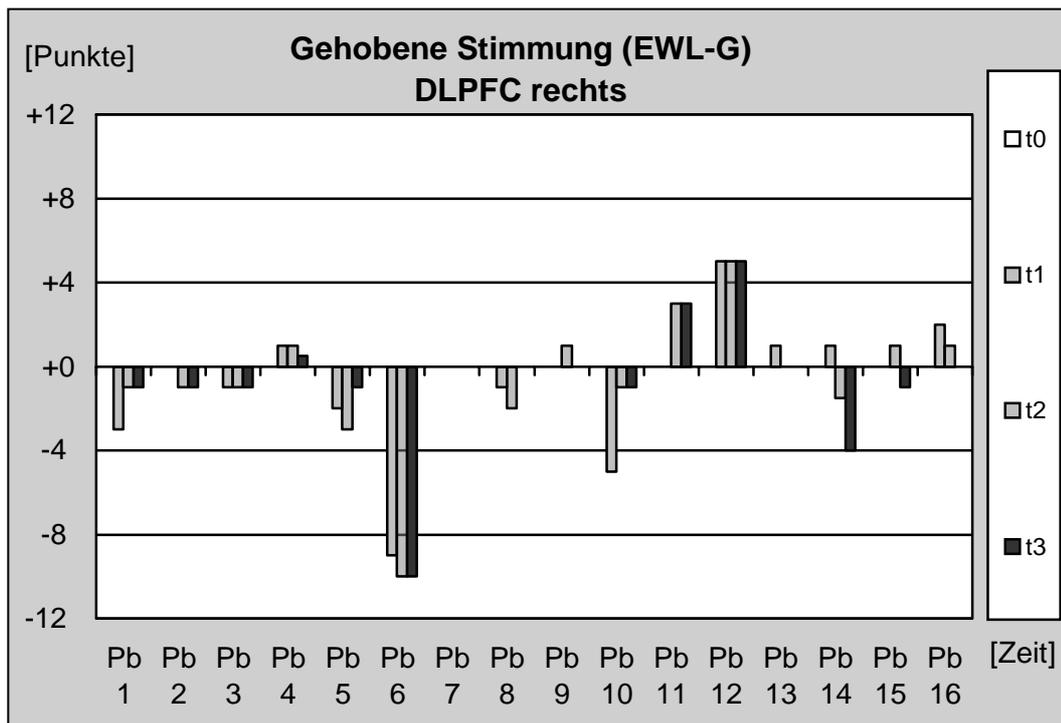


Diagramm 5: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G) bei rechts dorsolateraler Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend.

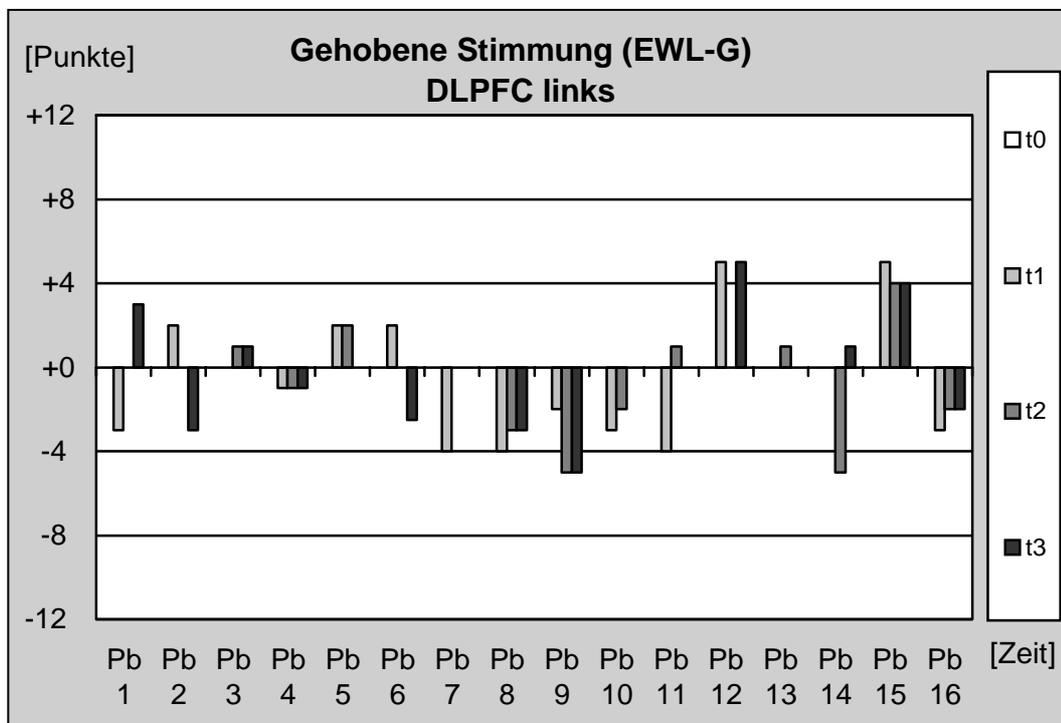


Diagramm 6: Normalisierte Zeitverläufe für die Gehobene Stimmung (EWL-G) bei links dorsolateraler Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend.

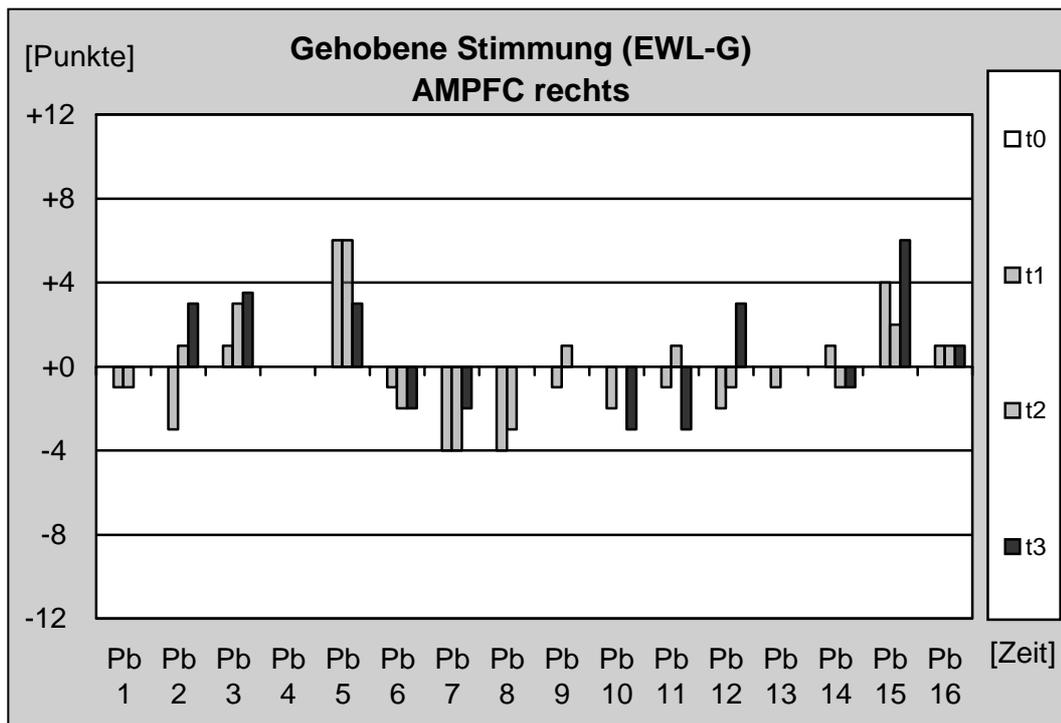


Diagramm 7: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G) bei rechts anteromedialer Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend.

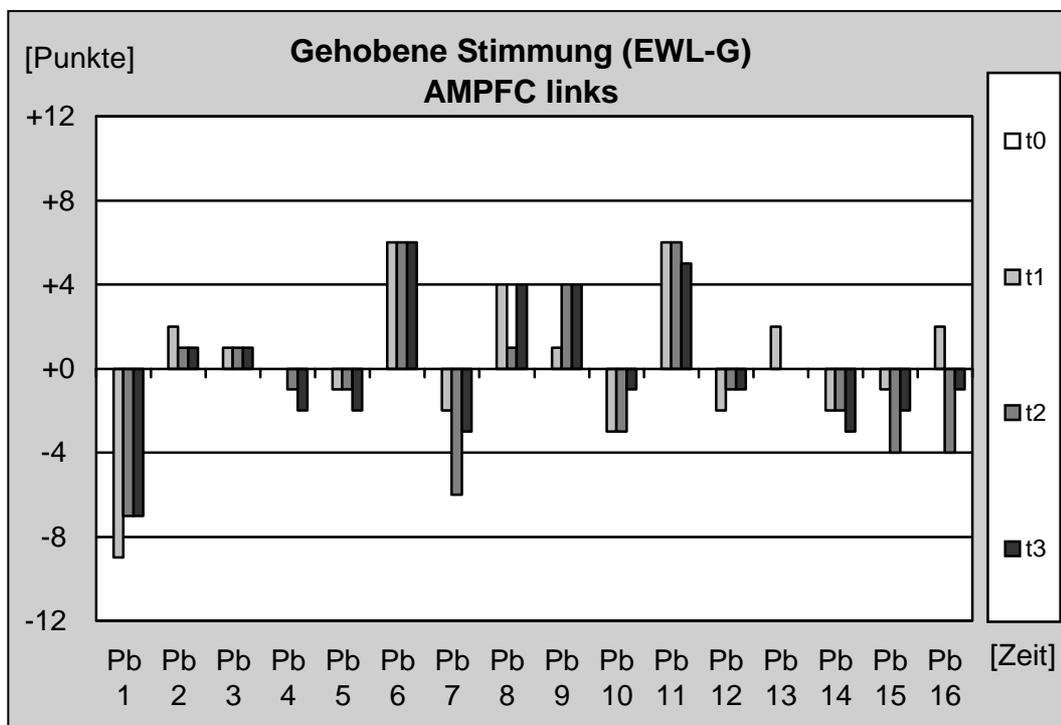


Diagramm 8: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G) bei links anteromedialer Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend.

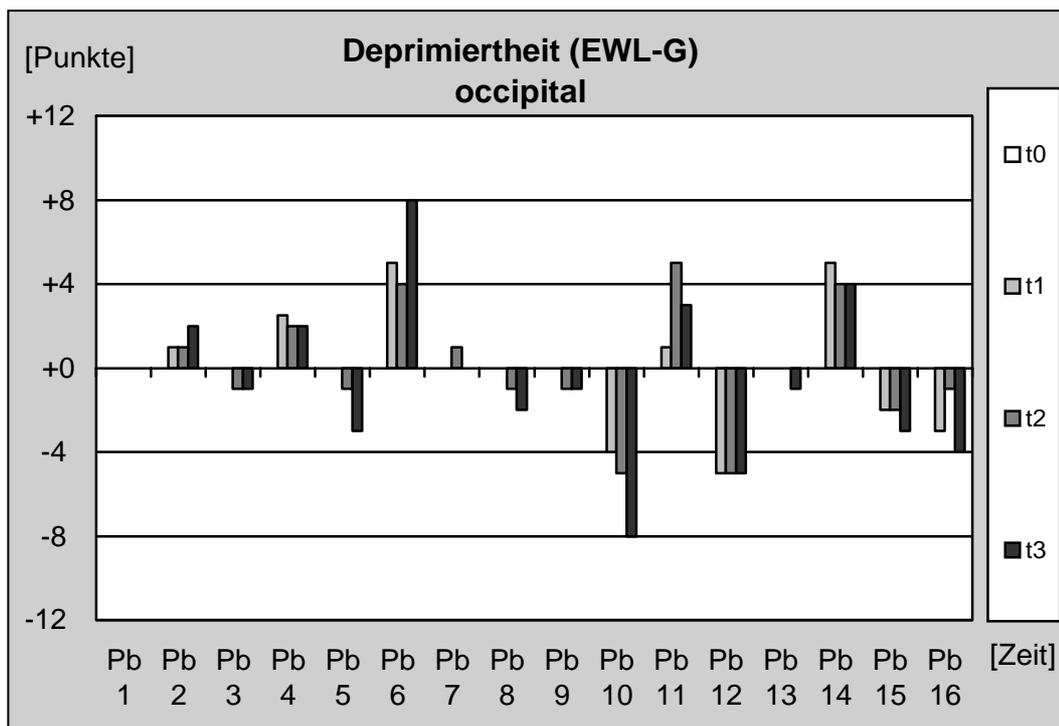


Diagramm 9: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G) bei occipitaler Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend, jedoch auch hier bei einigen Probanden deutliche Stimmungsänderungen.

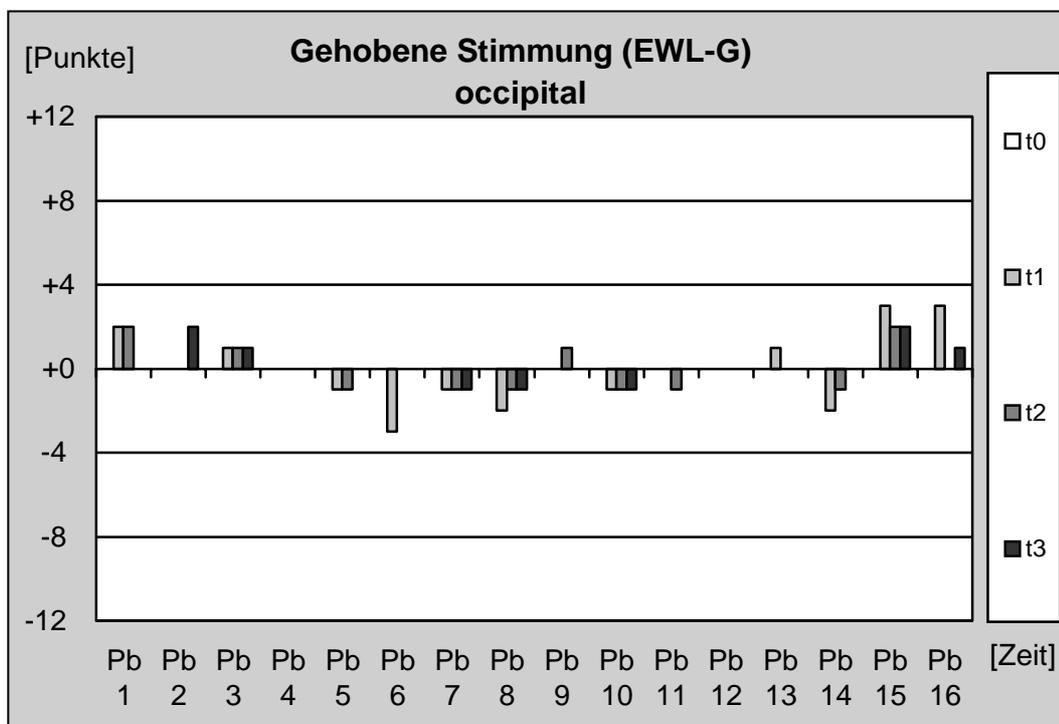


Diagramm 10: Normalisierte Zeitverläufe für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei occipitaler Stimulation für alle 16 Probanden. Kein eindeutiger Trend, kaum Stimmungsänderungen.

3. 1. 2. Vergleich der Zeitverläufe der Stimmungsvariablen

In den Diagrammen 11–16 sind die normalisierten gemittelten Zeitverläufe für die fünf Stimmungsparameter „Depressive Stimmung“, „Gehobene Stimmung“ (EWL-G, Skalenbereich –10 - +10) und „Stimmung“, „Fröhlichkeit“, „Lachen“ (VAS, Skalenbereich 0 – 9 cm) jeweils für die fünf Stimulationsbedingungen abgebildet. Der Übersicht halber wurde auf eine Darstellung der Fehlerbalken verzichtet. Die Punktwerte entsprechen den jeweiligen gemittelten Veränderungen der Merkmalsausprägungen der einzelnen Skalen. In den Tabellen 3 – 10 sind die Ergebnisse der statistischen Tests für die verschiedenen Einzelbedingungen der fünf Stimmungsvariablen dargestellt. In den Tabellen sind die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests, die Ergebnisse der Friedman-Tests sowie qualitativ die Effekte dargestellt. Ein gerichteter Effekt wurde dann angegeben, wenn ein eindeutiger Trend mit mindestens einer Abweichung über einem Punkt (EWL-G) bzw. über 0,4 cm (VAS) lag.

3. 1. 2. 1. Deprimiertheit (EWL-G)

Im Diagramm 11 und in der Tabelle 3 sind die Ergebnisse für die EWL-Skala Deprimiertheit („deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“) dargestellt:

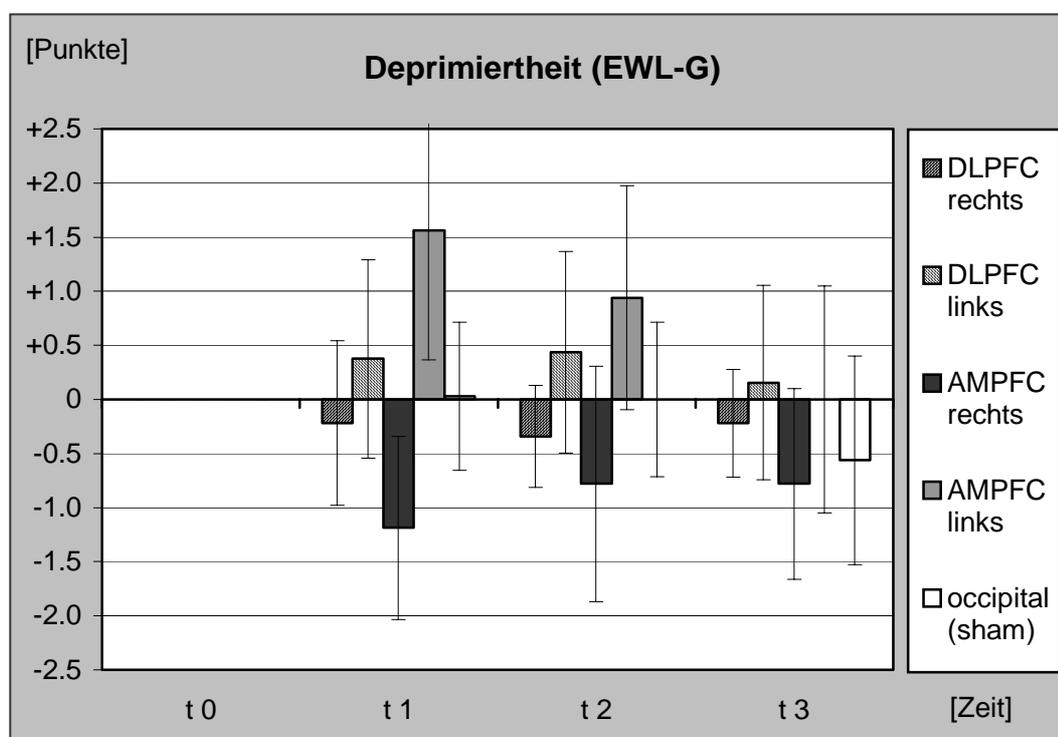


Diagramm 11: Normalisierte Mittelwerte der Differenzen zur baseline (t_0) der Meßzeitpunkte t_1 – t_3 für die Skala Deprimiertheit (EWL-G) bei den fünf Stimulationsbedingungen. Keine signifikanten Effekte.

Bei der Skala Deprimiertheit zeigten sich in den normalisierten Mittelwerten der vier Meßzeitpunkte bei den fünf Stimulationsbedingungen nur geringe Differenzen zur baseline. Die größten Abweichungen fanden sich hierbei bei anteromedialer Stimulation zu den Zeitpunkten t1. Danach könnte bei links anteromedialer Stimulierung ein Trend zur Stimmungsabnahme, bei rechts anteromedialer Stimulierung ein Trend zur Stimmungsverbesserung vermutet werden. Die Prüfung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der verschiedenen Zeitreihen durch den Friedman-Test ergab jedoch keine signifikanten Abweichungen (s. Tabelle 3).

Deprimiertheit (EWL)	Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (nv)	Friedman-Test (t0 – t3; $\alpha = 5\%$)			Effekt
		χ^2	df	Sig.	
Bedingung:					
DLPFC rechts	t0; t1; t2: p < .05	.390	3	.942	↔
DLPFC links	t0; t2: p < .05	1.240	3	.744	↔
AMPFC rechts	t0-t3: p > .05 (nv)	.515	3	.916	Ψ
AMPFC links	t0: p < .05	5.133	3	.162	Ξ
occipital	t0-t3: p > .05 (nv)	5.672	3	.129	↔

Tabelle 3: Prüfung der einzelnen Stimulationsbedingungen auf signifikante Abweichungen innerhalb der Meßzeitpunkte t0 – t3 für die Skala Deprimiertheit (EWL-G Rohwerte). ↔ = keine wesentlichen Änderungen der Mittelwerte, Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte. Keine signifikanten Änderungen (Friedman-Test).

3. 1. 2. 2. Gehobene Stimmung (EWL-G)

Im Diagramm 12 und in der Tabelle 4 sind die Ergebnisse für die EWL-Skala Gehobene Stimmung („fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“) dargestellt. Es ergaben sich insgesamt keine Hinweise auf eine Lateralisierung der Effekte oder signifikante Abweichungen innerhalb der Meßreihen der verschiedenen Einzelbedingungen.

Gehobene Stimmung (EWL)	Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (nv)	Friedman-Test (t0 – t3; $\alpha = 5\%$)			Effekt
		χ^2	df	Sig.	
Bedingung:					
DLPFC rechts	t0-t3: p > .05	2.122	3	.547	↔
DLPFC links	t0-t3: p > .05	1.068	3	.785	↔
AMPFC rechts	t0-t3: p > .05	3.135	3	.371	↔
AMPFC links	t1: p < .05	2.587	3	.460	↔
occipital	t0: p < .05	.870	3	.833	↔

Tabelle 4: Prüfung der einzelnen Stimulationsbedingungen auf signifikante Abweichungen innerhalb der Meßzeitpunkte t0 – t3 für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G Rohwerte). Keine signifikanten Änderungen.

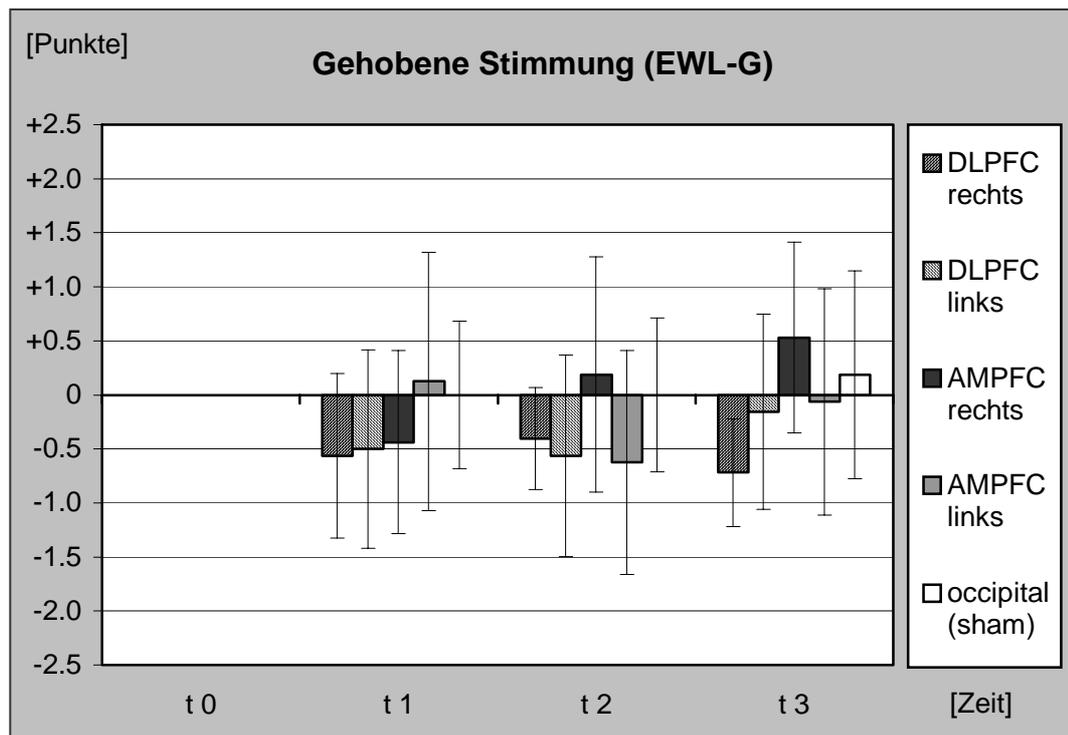


Diagramm 12: Normalisierte Mittelwerte der Differenzen zur baseline (t_0) der Meßzeitpunkte t_1 – t_3 für die Skala Gehobene Stimmung (EWL-G Rohwerte) bei den fünf Stimulationsbedingungen. Kein Hinweis auf Lateralisierung. Keine signifikanten Änderungen.

3. 1. 2. 3. Stimmung (VAS)

Im Diagramm 13 und in der Tabelle 5 sind die Ergebnisse für die VAS-Stimmung („Meine Stimmung ist sehr gut“ [\triangleq 9 cm] – „Meine Stimmung ist sehr schlecht“ [\triangleq 0 cm]) dargestellt:

Stimmung (VAS)	Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung	Friedman-Test ($t_0 - t_3$; $\alpha = 5\%$)			Effekt
		χ^2	df	Sig.	
Bedingung:					
DLPFC rechts	t_0-t_3 : $p > .05$	5.980	3	.113	Ψ
DLPFC links	t_0-t_3 : $p > .05$	3.624	3	.305	\leftrightarrow
AMPFC rechts	t_0-t_3 : $p > .05$	5.467	3	.141	Ξ
AMPFC links	t_0-t_3 : $p > .05$	2.710	3	.439	\leftrightarrow
occipital	t_3 : $p < .05$	3.928	3	.269	\leftrightarrow

Tabelle 5: Prüfung der einzelnen Stimulationsbedingungen auf signifikante Abweichungen innerhalb der Meßzeitpunkte $t_0 - t_3$ für die VAS Stimmung (Rohwerte). \leftrightarrow = keine wesentlichen Änderungen der Mittelwerte, Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte. Keine signifikanten Änderungen (Friedman-Test).

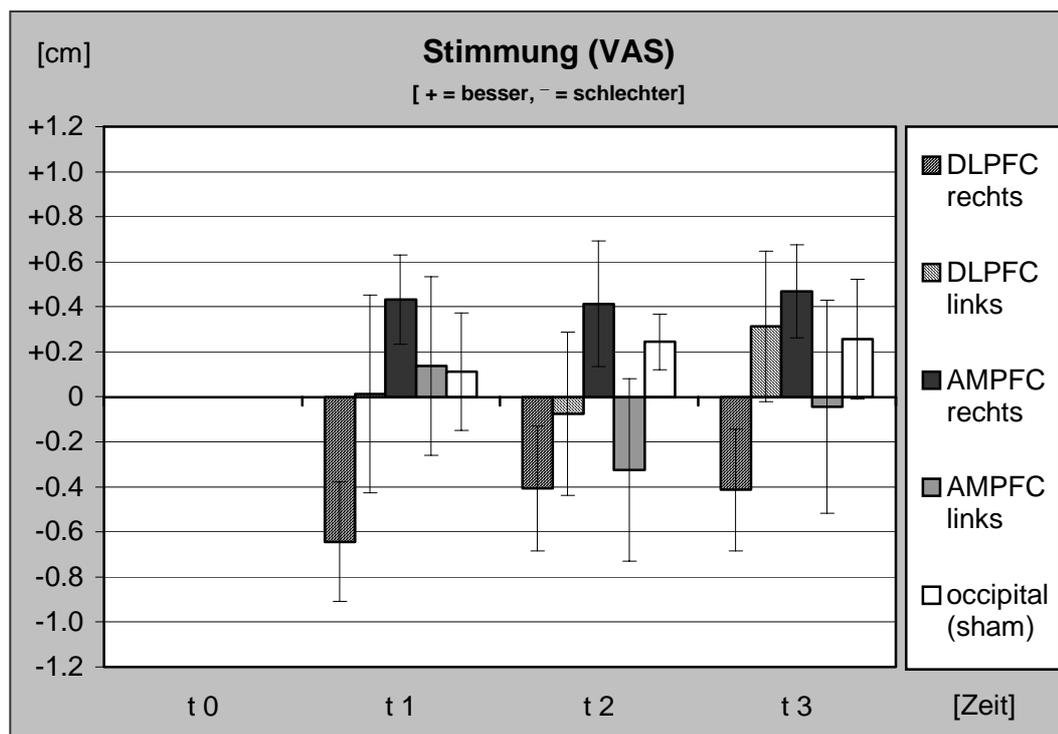


Diagramm 13: Normalisierte Mittelwerte der Differenzen zur baseline (t_0) der Meßzeitpunkte t_1 – t_3 für die VAS- Stimmung (Rohwerte) bei den fünf Stimulationsbedingungen. Keine signifikanten Änderungen.

Bei der VAS Stimmung zeigten sich in den normalisierten Mittelwerten der vier Meßzeitpunkte bei den fünf Stimulationsbedingungen nur geringe Differenzen zur baseline. Die größten Abweichungen fanden sich hierbei bei rechts dorsolateraler und rechts anteromedialer Stimulation. Danach könnte bei rechts anteromedialer Stimulierung ein Trend zur Stimmungsverbesserung, bei rechts dorsolateraler Stimulierung ein Trend zur Stimmungsverschlechterung vermutet werden. Die Prüfung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der verschiedenen Zeitreihen durch den Friedman-Test ergab jedoch keine signifikanten Abweichungen (s. Tabelle 5).

Im direkten, paarweisen Vergleich der Mittelwerte t_0 vs. t_1 fanden sich allerdings – bei unkorrigiertem α – im Wilcoxon-Test bzw. zweiseitigem t-Test für gepaarte Differenzen folgende Ergebnisse (s. Tabelle 6):

Stimmung (VAS)	Wilcoxon-Test						t-Test (zweiseitig, für abhängige Stichproben)					
	t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3		t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3	
Bedingung:	Z	Sig.	Z	Sig.	Z	Sig.	T	Sig.	T	Sig.	T	Sig.
DLPFC rechts	-2.35	.018		n.s.			2.43	.028		n.s.		n.s.
AMPFC rechts		n.s.		n.s.	-2.42	.016	-2.2	.046		n.s.	-0.29	.038

Tabelle 6: Paarweiser Vergleich der Veränderungen von t_1 bzw. t_2 gegenüber der baseline.

Nach α -Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferoni sind die Ergebnisse für die Subskala „Stimmung“ jedoch nicht signifikant, sondern können allenfalls als Tendenzen gewertet werden.

3. 1. 2. 4. Fröhlichkeit (VAS)

Im Diagramm 14 und in der Tabelle 7 sind die Ergebnisse für die VAS Fröhlichkeit („Ich fühle mich fröhlich“ [\triangleq 9 cm] – „Ich fühle mich traurig“ [\triangleq 0 cm]) dargestellt:

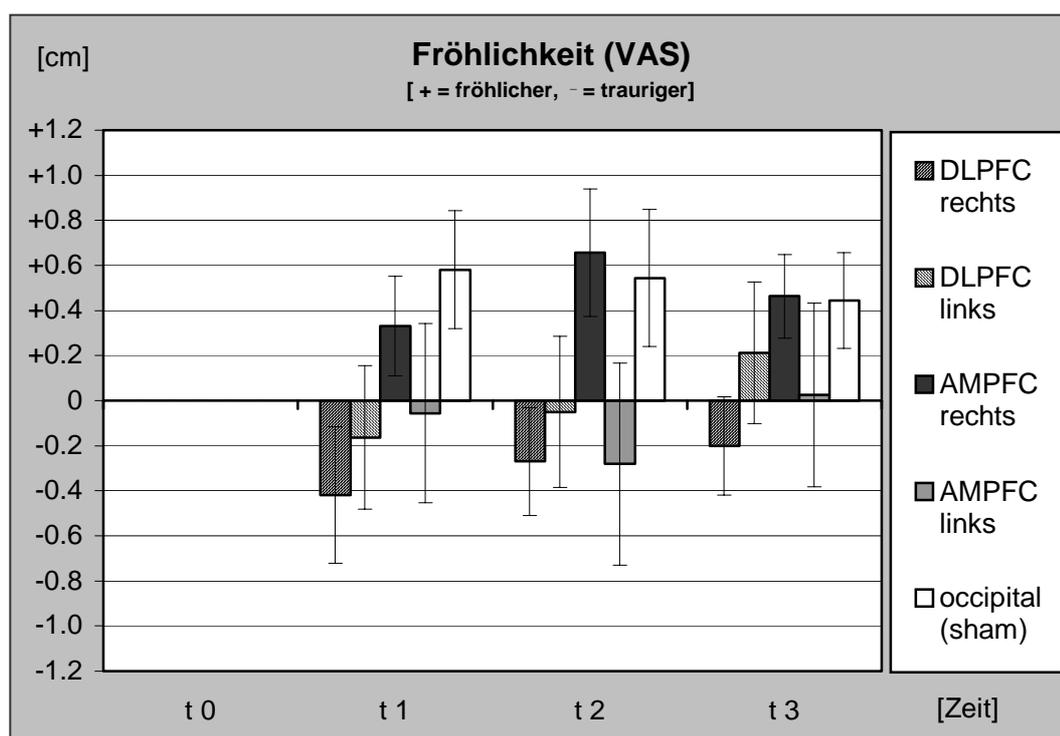


Diagramm 13: Normalisierte Mittelwerte der Differenzen zur baseline (t_0) der Meßzeitpunkte t_1 – t_3 für die VAS- Fröhlichkeit (Rohwerte) bei den fünf Stimulationsbedingungen. Es fällt der deutliche Anstieg bei occipitaler Stimulation auf. Keine signifikanten Änderungen nach α -Korrektur.

Insgesamt fanden sich bei der VAS Fröhlichkeit in den normalisierten Mittelwerten der vier Meßzeitpunkte bei den fünf Stimulationsbedingungen nur geringe Differenzen zur baseline. Auffällig ist jedoch ein Trend zur Zunahme von Fröhlichkeit bzw. Stimmungsverbesserung bei den Stimulationsbedingungen AMPFC rechts und occipital, ebenso zeigte sich ein minimaler Abfall der Stimmung bei der rechts dorsolateralen Bedingung, diese Veränderung stehen mit den Veränderungen in der VAS Stimmung in Einklang. Der Friedman-Test ergibt bei der occipitalen Stimulation ein signifikantes Ergebnis (s. Tabelle 7).

Fröhlichkeit (VAS)	Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (nv)	Friedman-Test (t0 – t3; $\alpha = 5\%$)			Effekt
		χ^2	df	Sig.	
Bedingung:					
DLPFC rechts	t0-t3: p > .05 (nv)	.882	3	.830	Ψ
DLPFC links	t1: p < .05	.701	3	.873	\leftrightarrow
AMPFC rechts	t0-t3: p > .05 (nv)	6.608	3	.086	Ξ^+
AMPFC links	t0-t3: p > .05 (nv)	2.084	3	.555	\leftrightarrow
Occipital	t0-t3: p > .05 (nv)	8.294	3	.040	Ξ^*

Tabelle 7: Prüfung der einzelnen Stimulationsbedingungen auf signifikante Abweichungen innerhalb der Meßzeitpunkte t0 – t3 für die VAS-Fröhlichkeit (Rohwerte). \leftrightarrow = keine wesentlichen Änderungen, Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte; $^+ = p < 0.1$; $^* = p < 0.05$ (Friedman-Test, ohne α -Korrektur)

Im direkten, paarweisen Vergleich der Mittelwerte t1 – t3 vs. t0 fanden sich - bei unkorrigiertem α - im Wilcoxon-Test bzw. zweiseitigem t-Test für gepaarte Differenzen folgende Ergebnisse:

Fröhlichkeit (VAS)	Wilcoxon-Test						t-Test (zweiseitig, für abhängige Stichproben)					
	t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3		t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3	
Bedingung:	Z	Sig.	Z	Sig.	Z	Sig.	T	Sig.	T	Sig.	T	Sig.
AMPFC rechts		n.s.	-1.93	.053	-2.12	.034		n.s.	-2.32	.035	-2.5	.024
occipital	-1.94	.052	-1.96	.050	-2.10	.035	-2.2	.043			-2.1	.055

Tabelle 8: Paarweiser Vergleich der Veränderungen in den auffälligen Bedingungen gegenüber der baseline.

Der Wilcoxon-Test ist für die Differenzen t2 – t0 und t3 – t0, der t-Test ist für die Differenz t1 – t0 bei der occipitalen Bedingung, der t-Test ist für die Differenzen t2 – t0 und t3 – t0 bei der rechts anteromedialen, für die Differenz t1 – t0 bei der occipitalen Bedingung signifikant (s. Tabelle 8). Nach α -Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni sind die Ergebnisse für die Subskala „Fröhlichkeit“ jedoch nicht signifikant, sondern allenfalls als Tendenzen zu werten.

3. 1. 2. 5. Lachen (VAS)

Bei der VAS Lachen („Mir ist zum Lachen zumute“ [$\triangleq 9$ cm] – „Mir ist zum Weinen zumute“ [$\triangleq 0$ cm]) zeigten sich in den normalisierten Mittelwerten der vier Meßzeitpunkte bei den fünf Stimulationsbedingungen nur geringe Differenzen zur baseline (s. Diagramm 14). Die größten Abweichungen fanden sich hierbei nach Stimulation des rechten AMPFC, die erst zum Zeitpunkt t3 ihr Maximum erreichte und nach Stimulation des rechten DLPFC, die zum Zeitpunkt t2 im direkten Vergleich zur baseline bei unkor-

rigiertem α signifikant war (s. Tabelle 10). Danach könnte bei rechts dorsolateraler Stimulierung ein Trend zur Stimmungsabnahme, bei rechts anteromedialer Stimulierung ein Trend zur Stimmungsverbesserung vermutet werden. Bei links dorsolateralen Stimulationsbedingung ergab sich keine wesentliche Änderung. Auch nach der occipitalen Stimulation blieben die Werte im Gegensatz zu den Skalen „Stimmung“ und „Fröhlichkeit“ konstant.

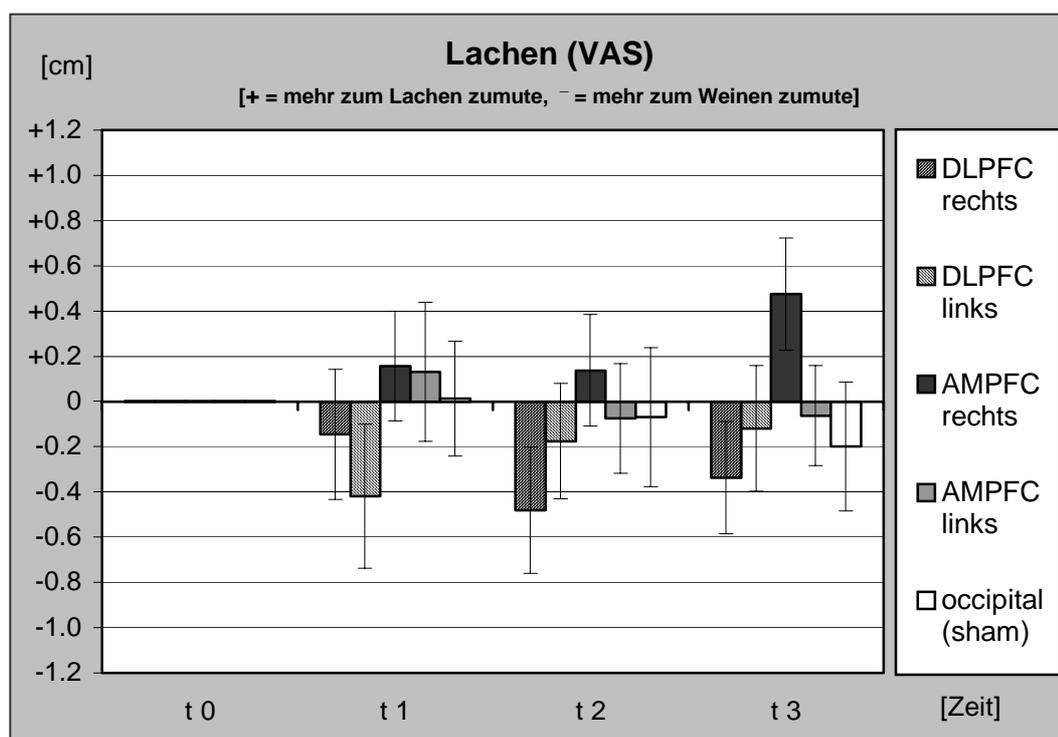


Diagramm 14: Normalisierte Mittelwerte der Differenzen zur baseline (t_0) der Meßzeitpunkte $t_1 - t_3$ für die VAS- Lachen (Rohwerte) bei den fünf Stimulationsbedingungen. Es fällt der späte Anstieg nach Stimulation des rechten AMPFC auf. Keine signifikanten Änderungen nach α -Korrektur.

Lachen (VAS)	Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (nv)	Friedman-Test ($t_0 - t_3$; $\alpha = 5\%$)			Effekt
		χ^2	df	Sig.	
Bedingung:					
DLPFC rechts	t_0-t_3 : $p > .05$ (nv)	8.766	3	.033	Ψ^*
DLPFC links	t_0-t_3 : $p > .05$ (nv)	4.061	3	.255	Ψ
AMPFC rechts	t_0 : $p < .05$	2.690	3	.442	Ξ
AMPFC links	t_0-t_3 : $p > .05$ (nv)	.507	3	.917	\leftrightarrow
occipital	t_0-t_3 : $p > .05$ (nv)	1.295	3	.730	\leftrightarrow

Tabelle 9: Prüfung der einzelnen Stimulationsbedingungen auf signifikante Abweichungen innerhalb der Meßzeitpunkte $t_0 - t_3$ für die VAS-Lachen (Rohwerte). \leftrightarrow = keine wesentlichen Änderungen der Mittelwerte; Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte; * = $p < 0.05$ (Friedman-Test, ohne α -Korrektur)

Die Prüfung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der verschiedenen Zeitreihen durch den Friedman-Test ergab ansonsten keine signifikanten Abweichungen (s. Tabelle 9).

Lachen (VAS)	Wilcoxon-Test						t-Test (zweiseitig, für abhängige Stichproben)					
	t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3		t0 – t1		t0 – t2		t0 – t3	
Bedingung:	Z	Sig.	Z	Sig.	Z	Sig.	T	Sig.	T	Sig.	T	Sig.
DLPFC rechts		n.s.	-2.18	.030		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.

Tabelle 10: Paarweiser Vergleich der Veränderungen in den auffälligen Bedingungen gegenüber der baseline.

Insgesamt sind die Ergebnisse für die Subskala „Lachen“ nach α -Korrektur ebenfalls nicht signifikant, sondern allenfalls als Tendenzen zu werten.

3. 1. 2. 6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Zeitverläufe

Insgesamt ergaben sich nach α -Korrektur bei keiner Stimulationsbedingung und in keiner der eingesetzten fünf stimmungsbezogenen Subskalen („gehobene Stimmung“, „Depressivität“, „Stimmung“, „Fröhlichkeit“, „Lachen“) im Zeitverlauf t1 (0 Minuten), t2 (15 Minuten) und t3 (45 Minuten) signifikante Effekte im Vergleich zur baseline. Die Hypothese 1 („es können bei den verschiedenen Stimulationsorten im Zeitverlauf signifikante Stimmungsänderungen in den Qualitäten Fröhlichkeit und Traurigkeit nachgewiesen werden“) muß daher verworfen werden. Da auch bei der occipitalen Stimulation keine signifikanten Stimmungsänderungen auftreten, kann die Hypothese 2 („die occipitale Stimulationsbedingung ist als sham-Bedingung geeignet“) zumindest nicht verworfen werden.

Es erscheint jedoch auch bei Nicht-Signifikanz der Effekte dennoch interessant, sich die tendenziellen Effekte anzuschauen, auch wenn diese nicht das Signifikanzniveau erreichen (s. Tabelle 11). In der Tendenz fällt auf, daß die Effekte bei den gewählten Stimulationsparametern (niederfrequente Stimulation) bei rechtshemisphärischer Stimulation deutlicher erscheinen als bei der linkshemisphärischen Stimulation. Es fällt auf, daß die drei visuellen Analogskalen insgesamt eine höhere Sensitivität oder eine geringere Fehlerquote beim Ausfüllen aufweisen als die beiden EWL-G Skalen.

Im Gegensatz zur dorsolateralen Stimulation läßt sich bei anteromedialer Stimulation eine Tendenz im Sinne von lateralisierten Effekte erkennen mit einer Abnahme der Stimmung rechts und einer Zunahme der Stimmung links. Insbesondere bei der anteromedialen Stimulation erscheinen die tendenziellen Effekte kongruent, bis auf die Skala «gehobene Stimmung» weisen alle Veränderungen in die gleiche Richtung der Stimmungsänderung.

Tendenzielle Stimmungseffekte					
	Bedingung				
Subskala:	DLPFC rechts	DLPFC links	AMPFC rechts	AMPFC links	occipital
Deprimiertheit (EWL-G)	↔	↔	Ψ	Ξ	↔
Gehobene Stimmung (EWL-G)	↔	↔	↔	↔	↔
Stimmung (VAS)	Ψ	↔	Ξ	↔	Ξ ⁺
Fröhlichkeit (VAS)	Ψ	↔	Ξ ⁺	Ψ	Ξ ⁺
Lachen (VAS)	Ψ [*]	Ψ	Ξ	↔	↔

Tabelle 11: Tendenzielle Stimmungseffekte bei den einzelnen Stimulationsbedingungen:
 ↔ = keine wesentlichen Änderungen der Mittelwerte
 Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte; ⁺ = $p < 0.1$; ^{*} = $p < 0.05$
 (Friedman-Test, ohne α -Korrektur)

Interessant erscheint auch, daß bei der rechtsseitigen Stimulation tendenziell inverse Effekte bei der anteromedialen vs. der dorsolateralen Stimulationsbedingung zu verzeichnen waren, wobei die Effekte bei den anteromedialen Bedingungen größer zu sein scheinen.

3. 1. 3. Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung

In Tabelle 12 sind die Vergleiche der jeweiligen präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung für die einzelnen Stimmungsskalen dargestellt. Die größten Abweichungen gegenüber occipital ergaben sich bei der rechts dorsolateralen Stimulationsbedingung und bei den visuellen Analogskalen. Nach α -Korrektur sind diese Abweichungen jedoch nicht signifikant. Hypothese 3 („es ergeben sich Unterschiede der einzelnen präfrontalen Stimulationsbedingungen zur occipitalen Kontrollbedingung“) kann daher nicht bestätigt werden.

Vergleich präfrontal – occipital der Stimmungsskalen												
Subskala:	Bedingung											
	DLPFC rechts - occipital			DLPFC links - occipital			AMPFC rechts - occipital			AMPFC links - occipital		
	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.
Deprimiertheit (EWL-G)	3.31	5	.653	5.26	5	.385	4.06	5	.540	4.12	5	.532
Gehobene Stimmung (EWL-G)	2.05	5	.842	2.44	5	.785	5.47	5	.361	5.02	5	.413
Stimmung (VAS)	10.2	5	.070	1.99	5	.851	4.30	5	.507	4.31	5	.506
Fröhlichkeit (VAS)	10.7	5	.057	2.78	5	.734	.99	5	.963	5.32	5	.378
Lachen (VAS)	11.5	5	.042	1.62	5	.899	2.04	5	.843	.98	5	.964

Tabelle 12: Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung (Differenzwerte t1- t3) mit dem Friedman-Test für die einzelnen Stimmungsskalen. Keine signifikanten Unterschiede nach α -Korrektur.

3. 1. 4. Seitenvergleich der dorsolateralen und anteromedialen Bedingungen

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse des Friedman-Tests über die normalisierten Werte t1 – t3 der linken und rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingung für die einzelnen Stimmungsskalen dargestellt.

Seitenvergleich dorsolateral und anteromedial der Stimmungsskalen						
Subskala:	DLPFC rechts - DLPFC links			AMPFC rechts - AMPFC links		
	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.
Deprimiertheit (EWL-G)	1.724	5	.886	6.277	5	.280
Gehobene Stimmung (EWL-G)	.950	5	.966	5.786	5	.328
Stimmung (VAS)	6.345	5	.274	6.501	5	.260
Fröhlichkeit (VAS)	2.436	5	.786	3.130	5	.680
Lachen (VAS)	9.780	5	.082	2.477	5	.780

Tabelle 13: Vergleich der linken mit der rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingungen (Differenzwerte t1- t3) mit Friedman-Test für die einzelnen Stimmungsskalen. Keine signifikanten lateralisierten Effekte.

Im Direktvergleich rechts vs. links ergaben sich bei den Stimmungsskalen keine Hinweise auf lateralisierte Effekte, sowohl bei der dorsolateralen als auch bei der anteromedialen Stimulation. Die Hypothesen 4 („es ergeben sich signifikante lateralisierte

te Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer dorsolateraler Stimulation“) und 5 („es ergeben sich signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer anteromedialer Stimulation“) müssen daher verworfen werden. Auch die Hypothese 6 („es lassen sich inverse lateralisierte Effekte bei nieder vs. hochfrequente Stimulation beobachten“) kann damit nicht gestützt werden.

3. 1. 5. Vergleich der dorsolateralen mit den anteromedialen Bedingungen

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse des Friedman-Tests über die normalisierten Werte $t_1 - t_3$ der linken und rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingung für die einzelnen Stimmungsskalen dargestellt.

Vergleich dorsolateral mit anteromedial der Stimmungsskalen						
	DLPFC rechts - AMPFC rechts			DLPFC links - AMPFC links		
Subskala:	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.
Deprimiertheit (EWL-G)	.498	5	.992	1.047	5	.959
Gehobene Stimmung (EWL-G)	3.655	5	.600	2.823	5	.727
Stimmung (VAS)	12.642	5	.027	5.028	5	.413
Fröhlichkeit (VAS)	9.088	5	.106	1.838	5	.871
Lachen (VAS)	7.354	5	.196	.642	5	.986

Tabelle 14: Vergleich der linken mit der rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingungen (Differenzwerte $t_1 - t_3$) mit Friedman-Test für die einzelnen Stimmungsskalen. Die stärksten tendenziellen Unterschiede ergeben sich rechts in den Skalen Stimmung und Fröhlichkeit. Keine signifikanten Effekte nach α -Korrektur.

Insgesamt ergaben sich nur tendenzielle Unterschiede bei rechtsseitiger Stimulation in den VAS Stimmung und VAS Fröhlichkeit. Nach α -Korrektur sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Insgesamt ergaben sich also keine signifikanten Unterschiede zwischen dorsolateraler und anteromedialer Stimulation bei den Stimmungsskalen, weder auf der rechten noch auf der linken Seite. Die Hypothesen 7 („es ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von rechts dorsolateraler Stimulation und rechts anteromedialer Stimulation“) und 8 („es ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von links dorsolateraler Stimulation des präfrontalen Kortex und links anteromedialer Stimulation“) können demnach nicht bestätigt werden.

3. 1. 6. Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Stimmungsskalen

Es zeigten sich insgesamt deutliche individuelle Unterschiede und inkonsistente Reaktionen mit einer hohen Streuung. In den einzelnen Zeitverläufen ergaben sich nach α -Korrektur bei keiner Stimulationsbedingung und bei keiner Subskala signifikante Stimmungseffekte, tendenzielle Effekte waren jedoch erkennbar (s. Tabelle 11). Die Hypothese 1 („es können bei den verschiedenen Stimulationsorten im Zeitverlauf signifikante Stimmungsänderungen in den Qualitäten Fröhlichkeit und Traurigkeit nachgewiesen werden“) kann daher nicht angenommen werden.

Da auch bei der occipitalen Stimulation keine signifikanten Stimmungsänderungen auftraten, kann die Hypothese 2 („die occipitale Stimulationsbedingung ist als sham-Bedingung geeignet“) angenommen werden. Die occipitale Stimulation ist daher in diesem Untersuchungsdesign als sham-Bedingung verwendbar.

Auch im Vergleich zur occipitalen Bedingung zeigten sich bei keiner der präfrontalen Bedingungen signifikante Unterschiede. Hypothese 3 („es ergeben sich Unterschiede der einzelnen präfrontalen Stimulationsbedingungen zur occipitalen Kontrollbedingung“) muß daher ebenfalls verworfen werden.

In den direkten Rechts-Links-Vergleichen waren weder dorsolateral noch anteromedial signifikante Effekte darstellbar, es ergaben sich also keine Hinweise auf eine Lateralisierung der Effekte. Die Hypothesen 4 („es ergeben sich signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer dorsolateraler Stimulation“), Hypothesen 5 („es ergeben sich signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nach rechtshemisphärischer und linkshemisphärischer anteromedialer Stimulation“) und Hypothesen 6 („es lassen sich inverse lateralisierte Effekte bei nieder vs. hochfrequente Stimulation beobachten“) können daher nicht angenommen werden.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dorsolateraler und anteromedialer Stimulation bei den Stimmungsskalen, weder auf der rechten noch auf der linken Seite. Die Hypothesen 7 („es ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von rechts dorsolateraler Stimulation und rechts anteromedialer Stimulation“) und Hypothesen 8 („es ergeben sich signifikante Stimmungsunterschiede im Vergleich von links dorsolateraler Stimulation des präfrontalen Kortex und links anteromedialer Stimulation“) können demnach ebenfalls nicht bestätigt werden.

3. 2. Explorative Analyse der Effekte von rTMS auf verschiedene Befindlichkeitsvariablen

3. 2. 1. Individuelle Zeitverläufe

Betrachtet man die normalisierten individuellen Verläufe über die Zeitpunkte t0 (baseline), t1 (unmittelbar nach Stimulation), t2 (15 Minuten nach Stimulation), t3 (45 Minuten nach Stimulation), so ergab sich – ähnlich wie bei den Stimmungsskalen auch bei den EWL-Befindlichkeitsskalen und bei den visuell-analogen Befindlichkeitsskalen ein inkonsistentes Bild. Einige Probanden reagierten kaum, bei anderen zeigten sich ausgeprägte Veränderungen.

In der Valenz der Befindlichkeitsänderungen waren ebenfalls keine eindeutigen Tendenzen erkennbar. Bei jeder Stimulationsbedingung gab es Änderungen in beide Richtungen. Bei starken Streuungen waren jedoch bei einigen Skalen schwache Trends zu sehen.

Hinsichtlich der Kinetik waren die Verläufe ebenfalls uneinheitlich. Bei den meisten Probanden wurden zum Zeitpunkt t1 die stärksten Änderungen wahrgenommen, diese klangen bei einem Teil im weiteren Verlauf wieder ab, bei anderen blieben die Änderungen bestehen. Bei einigen Probanden hingegen stiegen die Differenzwerte aber im Zeitverlauf bis zum Zeitpunkt t3 weiter an. Möglicherweise wurde mit dem gewählten Untersuchungsdesign das Änderungsmaximum bei einigen Probanden nicht erfaßt.

3. 2. 2. Vergleich der Zeitverläufe der Befindlichkeitsvariablen

In Tabelle 16 sind in einer Übersicht die Effekte (ohne α -Korrektur) der einzelnen Befindlichkeitsskalen innerhalb der einzelnen Untersuchungsbedingungen zusammengestellt. Wie bei den Stimmungsskalen wurde ein gerichteter qualitativer Effekt dann angegeben, wenn ein eindeutiger Trend und mindestens eine Abweichung über einem Punkt (EWL-G) bzw. über 0,4 cm (VAS) lag.

Betrachtet man die in den Friedman-Tests auffälligen Abweichungen innerhalb der einzelnen Zeitverläufe ($p < 0.1$), kam es nach rechts dorsolateraler Stimulation vor allem zu einer Abnahme von Konzentriertheit, Extravertiertheit, Vertrautheit und des globalen Zustandes.

Nach links dorsolateraler Stimulation fand sich im Wesentlichen eine Abnahme der Erregtheit sowie eine Zunahme der Verträumtheit und der Ruhe.

Nach rechts anteromedialer Stimulation kam es vor allem zu einer Zunahme der Selbstsicherheit und von Ärger.

Nach links anteromedialer Stimulation war eine Zunahme von Introvertiertheit und Benommenheit und Abnahme von Aktiviertheit, Empfindlichkeit und der Angst zu verzeichnen.

Nach occipitaler Stimulation fanden sich kaum Änderungen.

Übersicht der Effekte bei den einzelnen Befindlichkeitsskalen					
	Bedingung				
Subskala:	DLPFC rechts	DLPFC links	AMPFC rechts	AMPFC links	occipital
EWL-G Subskalen:					
Aktiviertheit	Ψ	↔	↔	Ψ*	↔
Konzentriertheit	Ψ ⁺	Ψ	↔	Ψ	↔
Desaktiviertheit	Ξ	Ξ	↔	Ξ	Ψ
Müdigkeit	↔	Ξ	Ψ	↔	↔
Benommenheit	Ξ	↔	↔	Ξ ⁺	Ξ
Extravertiertheit	Ψ ^{**}	↔	Ξ	Ψ	↔
Introvertiertheit	Ξ	↔	↔	Ξ*	↔
Selbstsicherheit	↔	↔	Ξ ⁺	Ξ	Ξ
Erregtheit	↔	Ψ ^{**}	↔	Ψ	↔
Empfindlichkeit	↔	Ψ	↔	Ψ ⁺	Ψ
Ärger	Ξ	↔	Ξ*	Ψ	↔
Ängstlichkeit	↔	↔	Ψ	↔	↔
Verträumtheit	↔	Ξ*	↔	Ξ	Ξ
VAS:					
Ruhe	Ξ	Ξ*	↔	Ξ	Ψ
Aktiviertheit	Ψ	Ψ	Ξ	Ψ*	Ξ
Angstfrei	↔	Ξ	Ξ	Ξ ⁺	↔
Vertrautheit	Ψ ⁺	↔	Ψ	↔	↔
Globaler Zustand	Ψ*	↔	↔	↔	↔

Tabelle 16: Übersicht der Effekte für die einzelnen Befindlichkeitsskalen.

↔ = keine wesentlichen Änderungen der Mittelwerte

Ξ bzw. Ψ = Zunahme bzw. Abnahme der Mittelwerte > 1 Punkt (EWL-G) bzw. 0,4 mm (VAS);

⁺ = $p < 0.1$; ^{*} = $p < 0.05$; ^{**} = $p < 0.01$ (Friedman-Test, ohne α -Korrektur)

3. 2. 3. Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung

In Tabelle 17 sind die Vergleiche der jeweiligen präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung für die einzelnen Befindlichkeitsskalen dargestellt. Es

wurden jeweils nur die Differenzwerte der Zeitpunkte t1-t3 verglichen, da die baseline-Werte aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungstage unterschiedlich waren. Bei allen präfrontalen Bedingungen fanden sich bei einzelnen Subskalen signifikante Abweichungen gegenüber der occipitalen Bedingung (ohne α -Korrektur).

Vergleich präfrontal – occipital der Befindlichkeitsskalen												
Subskala:	Bedingung											
	DLPFC rechts - occipital			DLPFC links - occipital			AMPFC rechts - occipital			AMPFC links - occipital		
	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.	χ^2	df	Sig.
EWL-G Subskalen:												
Aktiviertheit	7.69	5	.174	2.89	5	.717	3.77	5	.584	10.71	5	.057
Konzentriertheit	3.65	5	.601	11.06	5	.050	.99	5	.964	2.33	5	.802
Desaktiviertheit	5.28	5	.383	14.51	5	.013	1.87	5	.866	6.13	5	.294
Müdigkeit	4.77	5	.445	9.51	5	.090	4.20	5	.521	1.29	5	.936
Benommenheit	2.72	5	.743	3.10	5	.685	5.73	5	.334	3.67	5	.598
Extravertiertheit	10.37	5	.065	.54	5	.990	3.12	5	.682	15.83	5	.007
Introvertiertheit	9.66	5	.085	1.66	5	.894	5.13	5	.400	7.81	5	.167
Selbstsicherheit	4.57	5	.471	1.17	5	.948	2.49	5	.778	.56	5	.990
Erregtheit	2.50	5	.776	6.70	5	.244	1.65	5	.895	10.19	5	.070
Empfindlichkeit	11.42	5	.044	9.56	5	.089	3.78	5	.581	6.59	5	.253
Ärger	3.98	5	.552	2.10	5	.835	6.51	5	.259	2.73	5	.742
Ängstlichkeit	3.91	5	.563	3.39	5	.640	11.06	5	.050	3.46	5	.629
Verträumtheit	1.64	5	.896	9.22	5	.101	2.37	5	.796	3.22	5	.666
VAS:												
Ruhe	2.95	5	.708	8.28	5	.141	1.64	5	.896	3.22	5	.666
Aktiviertheit	14.41	5	.013	21.11	5	.001	1.48	5	.916	14.41	5	.013
Angstfrei	4.20	5	.521	.44	5	.994	2.54	5	.770	8.27	5	.142
Vertrautheit	16.76	5	.005	4.04	5	.543	3.68	5	.597	.72	5	.982
Globaler Zustand	7.05	5	.217	.72	5	.982	4.07	5	.540	2.84	5	.724

Tabelle 17: Vergleich der präfrontalen Bedingungen mit der occipitalen Bedingung (Differenzwerte t1- t3) für die einzelnen Stimmungsskalen (Friedman-Test, ohne α -Korrektur).

Bei der rechts dorsolateralen Bedingung zeigten sich gegenüber occipital eine signifikante Zunahme der Empfindlichkeit (EWL-G) und eine signifikante Abnahme der Aktiviertheit (VAS) und hoch signifikante Abnahme der Vertrautheit (VAS). Bei der links dorsolateralen Bedingung fand sich gegenüber occipital eine grenzwertig signifikante Abnahme der Konzentriertheit (EWL-G), eine signifikante Zunahme der Desaktiviertheit (EWL-G), und eine hoch signifikante Abnahme der Aktiviertheit (VAS). Bei der rechts anteromedialen Bedingung zeigte sich gegenüber occipital lediglich eine

grenzwertig signifikante Abnahme der Ängstlichkeit. Bei der links anteromedialen Bedingung fand sich gegenüber occipital eine hoch signifikante Abnahme der Extravertiertheit (EWL-G) und eine signifikante Abnahme der Aktiviertheit (VAS). Bei verschiedenen Skalen lassen sich Trends beobachten (s. Tabelle 17).

3. 2. 4. Seitenvergleich der dorsolateralen und anteromedialen Bedingungen

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse des Friedman-Tests über die normalisierten Werte t1 – t3 der linken und rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingung für die einzelnen Befindlichkeitsskalen dargestellt (ohne α -Korrektur).

Seitenvergleich dorsolateral und anteromedial der Befindlichkeitsskalen								
Subskala:	DLPFC rechts - DLPFC links				AMPFC rechts - AMPFC links			
	χ^2	df	Sig.	Effekt:	χ^2	df	Sig.	Effekt:
EWL-G:								
Aktiviertheit	4.95	5	.422		13.25	5	.021	re ↔ li Ψ^*
Konzentriertheit	3.42	5	.636		1.97	5	.854	
Desaktiviertheit	5.40	5	.369		9.39	5	.094	re ↔ li Ξ
Müdigkeit	10.14	5	.071	re ↔ li Ξ	2.51	5	.776	
Benommenheit	4.80	5	.441		14.27	5	.014	re ↔ li Ξ^+
Extravertiertheit	12.66	5	.027	re Ψ^{**} li ↔	16.46	5	.006	re Ξ li Ψ
Introvertiertheit	8.28	5	.141		7.95	5	.159	
Selbstsicherheit	3.50	5	.624		1.13	5	.952	
Erregtheit	16.79	5	.005	re ↔ li Ψ^{**}	1.09	5	.955	
Empfindlichkeit	4.88	5	.431		6.55	5	.257	
Ärger	7.77	5	.170		9.25	5	.100	re Ξ^* li Ψ
Ängstlichkeit	3.86	5	.569		8.61	5	.126	
Verträumtheit	14.13	5	.015	re ↔ li Ξ^+	4.96	5	.421	
VAS:								
Ruhe	4.49	5	.481		2.51	5	.775	
Aktiviertheit	3.65	5	.600		28.19	5	.00003	re Ξ li Ψ^*
Angstfrei	6.30	5	.279		2.51	5	.776	
Vertrautheit	5.65	5	.342		4.75	5	.447	
Globaler Zustand	2.86	5	.722		4.23	5	.518	

Tabelle 18: Vergleich der linken mit der rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingungen (normalisierte Werte t1- t3) mit dem Friedman-Test für die einzelnen Befindlichkeitsskalen. $^+ = p < 0.1$; $^* = p < 0.05$; $^{**} = p < 0.01$ (ohne α -Korrektur).

Es wurden auch hier nur die normalisierten Werte der Zeitpunkte t1-t3 miteinander verglichen. Im Direktvergleich rechts vs. links ergaben sich bei einzelnen Befindlichkeits-Subskalen Hinweise auf lateralisierte Effekte:

Bei den dorsolateralen Stimulationsbedingungen zeigte sich in der EWL-Skala „Extravertiertheit“ ein signifikanter Seitenunterschied ($p = .027$) mit einer signifikanten Abnahme der Extravertiertheit rechts und keiner signifikanten Änderung links. In der EWL-Skala „Erregtheit“ fand sich rechts keine signifikante Änderung, links kam es zu einer signifikanten Abnahme (lateralisierter Effekt $p = .005$). In der EWL-Skala „Verträumtheit“ kam es hingegen links zu einer signifikanten Zunahme bei nicht wesentlich veränderten Werten rechts (lateralisierter Effekt $p = .015$).

Bei der anteromedialen Stimulation zeigten sich in mehreren Skalen lateralisierte Effekte. Bei der EWL-Skala „Aktiviertheit“ und in der VAS „Aktiviertheit“ fanden sich signifikante Seitenunterschiede ($p = .021$ bzw. $p = .00003$) mit einer Abnahme der Aktiviertheit links und keiner wesentlichen Änderung (EWL) bzw. Zunahme (VAS) rechts. Bei der EWL-Skala „Benommenheit“ zeigte sich ein lateralisierter Effekt ($p = .014$) mit einer Zunahme der Benommenheit links bei keiner Änderung rechts. Bei der Skala „Extravertiertheit“ ergab sich ein signifikanter lateralisierter Effekt ($p = .006$) durch eine nichtsignifikante Zunahme rechts und eine nichtsignifikante Abnahme links.

3. 2. 5. Vergleich der dorsolateralen mit den anteromedialen Bedingungen

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse des Friedman-Tests über die normalisierten Werte t1 – t3 der linken und rechten dorsolateralen bzw. anteromedialen Bedingung für die einzelnen Stimmungsskalen dargestellt. Auch hier ergaben sich in einzelnen Subskalen signifikante Unterschiede (ohne α -Korrektur):

Auf der rechten Seite kam es bei der Skala „Extravertiertheit“ dorsolateral zu einer signifikanten Abnahme, rechts anteromedial zu einer nichtsignifikanten Zunahme. Im Direktvergleich ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p = .000008$). Bei der Skala „Globaler Zustand“ fand sich nach dorsolateraler Stimulation eine signifikante Abnahme bei keiner wesentlichen Änderung anteromedial. Im Direktvergleich ergab sich ein deutlicher Unterschied ($p = .004$).

Links ergaben sich im Direktvergleich nur mäßige Unterschiede bei der Skala „Aktiviertheit“ ($p = .01$) und bei der Skala „Empfindlichkeit“ ($p = .024$).

Vergleich dorsolateral mit anteromedial der Befindlichkeitsskalen								
	DLPFC rechts - AMPFC rechts				DLPFC links - AMPFC links			
Subskala:	χ^2	df	Sig.	Erg.:	χ^2	df	Sig.	Erg.:
EWL-G:								
Aktiviertheit	4.34	5	.501		15.20	5	.010	DL ↔ AM Ψ*
Konzentriertheit	1.09	5	.955		1.59	5	.903	
Desaktiviertheit	8.13	5	.149		2.24	5	.816	
Müdigkeit	3.61	5	.607		5.60	5	.348	
Benommenheit	5.35	5	.375		5.56	5	.352	
Extravertiertheit	31.27	5	.000008	DL Ψ** AM Ξ	7.65	5	.177	
Introvertiertheit	6.59	5	.253		7.81	5	.167	
Selbstsicherheit	9.68	5	.085	DL ↔ AM Ξ ⁺	.88	5	.972	
Erregtheit	5.18	5	.394		3.39	5	.640	
Empfindlichkeit	.73	5	.981		12.79	5	.025	DL Ψ AM Ψ ⁺
Ärger	7.11	5	.213		.93	5	.968	
Ängstlichkeit	3.68	5	.597		3.54	5	.618	
Verträumtheit	2.81	5	.730		2.83	5	.727	
VAS:								
Ruhe	4.08	5	.538		7.28	5	.201	
Aktiviertheit	7.79	5	.168		3.97	5	.554	
Angstfrei	3.06	5	.692		10.26	5	.068	DL Ξ AM Ξ ⁺
Vertrautheit	6.45	5	.265		3.24	5	.655	
Globaler Zustand	17.06	5	.004	DL Ψ* AM ↔	2.69	5	.748	

Tabelle 19: Direkter Vergleich der dorsolateralen mit der anteromedialen Bedingung (Differenzwerte t_1 - t_3) der linken bzw. der rechten Hemisphäre mit dem Friedman-Test jeweils für die einzelnen Befindlichkeitsskalen (⁺ = $p < 0.1$; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$).

3. 2. 6. Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Befindlichkeitsskalen

Ebenso wie bei den Stimmungsskalen zeigten sich auch bei den Befindlichkeitsskalen deutliche individuelle Unterschiede und inkonsistente Reaktionen mit hoher Streuung. Dennoch waren bei einigen Befindlichkeitsskalen deutlichere Effekte als bei den Stimmungsskalen festzustellen. Bei multivariater Prüfung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der jeweiligen Zeitverläufe bei den verschiedenen Stimulationsbedingungen durch den Friedman-Test ergaben sich für einige Skalen signifikante Veränderungen. Auffällig waren insbesondere die Skalen „Aktiviertheit“, „Extravertiertheit“, „Introvertiertheit“, „Erregtheit“, „Empfindlichkeit“, „Ärger“, „Verträumtheit“, „Ruhe“ und „Globaler Zu-

stand“. Bei allen Stimulationsbedingungen fanden sich bei einigen Skalen Unterschiede zur occipitalen Bedingung. Signifikante lateralisierte Effekte fanden sich dorsolateral bei den Skalen „Extravertiertheit“, „Erregtheit“ und „Verträumtheit“, anteromedial bei den Skalen „Aktiviertheit“, „Benommenheit“ und „Extravertiertheit“. Beim Direktvergleich dorsolateral – anteromedial ergaben sich auf der rechten Hemisphäre signifikante Unterschiede bei den Skalen „Extravertiertheit“ und „Globaler Zustand“, auf der linken Hemisphäre bei den Skalen „Aktiviertheit“ und „Empfindlichkeit“.

3. 3. Ergebnisse der Schmerzskalen

Die individuellen Schmerzreaktionen (gemessen auf einer 9 cm langen visuellen Analogskala) während und nach der Stimulation sind exemplarisch für die Bedingung DLPFC rechts in Diagramm 15 dargestellt, bei den anderen präfrontalen Bedingungen ergab sich ein ähnliches Bild. Es fanden sich bei allen präfrontalen Bedingungen erhebliche individuelle Unterschiede, einige Probanden gaben einen mäßigen bis starken Schmerz während der Stimulation an, der in den meisten Fällen jedoch weitgehend bis zum Ende der Untersuchung abklang. Andere Probanden verspürten auch während der Untersuchung kaum Schmerzen.

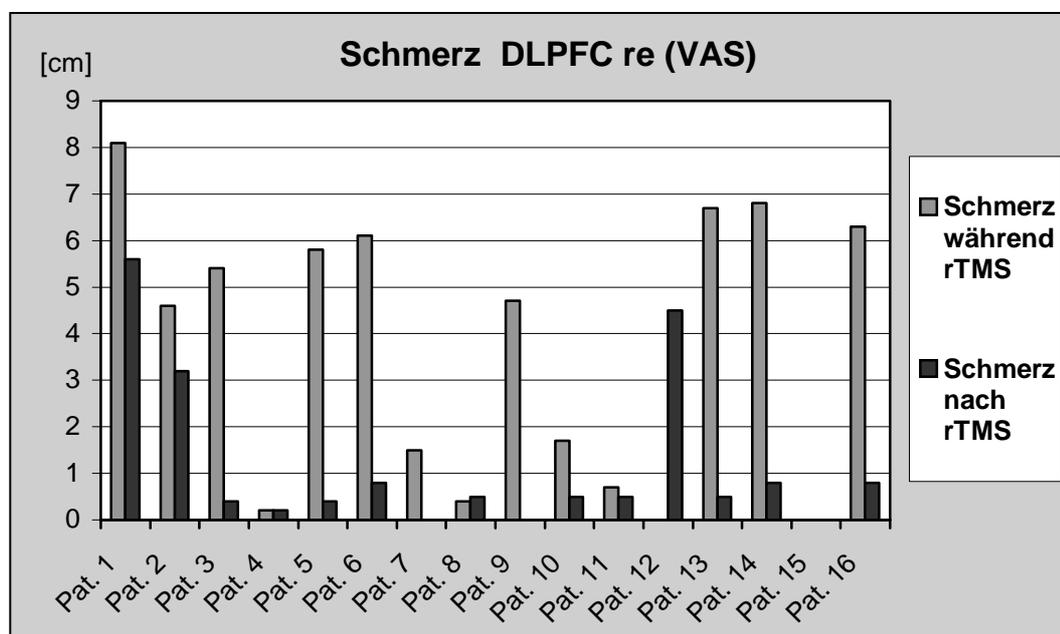


Diagramm 15: Individuelle Schmerzreaktionen während und nach Stimulation des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Es zeigten sich erhebliche individuelle Unterschiede.

In Diagramm 16 sind die gemittelten Schmerzwerte für die fünf Einzelbedingungen dargestellt.

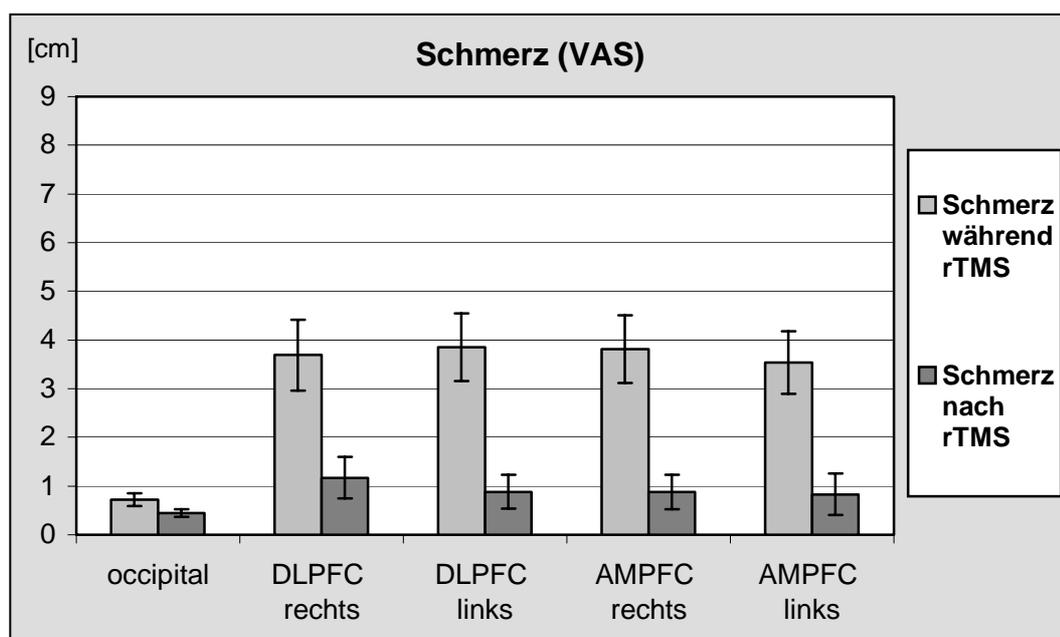


Diagramm 16: Darstellung der gemittelten Ergebnisse bei den Schmerzskalen (VAS Rohwerte, mit Standardfehler) für die verschiedenen Untersuchungsbedingungen, während und nach rTMS.

Die occipitale Stimulation wurde durchweg als kaum schmerzhaft erlebt. Bei allen präfrontalen Untersuchungsbedingungen fand sich während der Stimulation im Mittel ein leichter bis mäßiggradiger Schmerz, ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen präfrontalen Bedingungen. Nach den Stimulationen sanken die Schmerzratings im Mittel signifikant ab ($p = .005$ DLPFC rechts, übrige präfrontale Bedingungen $p < .005$, occipital $p = .020$ im zweiseitigen Wilcoxon-Test). Lediglich in zwei Fällen blieb ein leichter persistierender Kopfschmerz, der nach Angabe der Probanden erst nach einigen Stunden abklang.

3. 4. Explorative Ergebnisse der Persönlichkeitstests

3. 4. 1. NEO-FFI

In einem ersten Schritt wurden die gemittelten Abweichungen der Zeitpunkte t1-t3 der einzelnen Stimationsbedingungen mit den Rohwerten der fünf Subskalen des NEO-FFI miteinander korreliert (Rangkorrelation nach Spearman). Im Bereich der Stimmungsskalen ergaben sich bei keiner Untersuchungsbedingung signifikante Korrelationen.

Im Bereich der Befindlichkeitsskalen wurden folgende Korrelationen ermittelt (s. Tabelle 20, keine α -Korrektur):

Korrelationen der Veränderungen bei den Befindlichkeitsskalen mit dem NEO-FFI											
		Bedingung									
		DLPFC rechts		DLPFC links		AMPFC rechts		AMPFC links		occipital	
EWL-G Subskalen:	NEO-FFI-Subskalen	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.
Aktiviertheit	Offenheit			-.577*	.019						
	Gewissenhaftigkeit							-.507*	.045	.547*	.028
Benommenheit	Gewissenhaftigkeit									-.556*	.025
Extravertiertheit	Verträglichkeit					-.537*	.032				
Introvertiertheit	Offenheit							.564*	.023		
	Gewissenhaftigkeit							.499*	.049		
Selbstsicherheit	Offenheit									-.513*	.042
	Gewissenhaftigkeit					.569*	.021				
Erregtheit	Offenheit			-.527*	.036					.526	.036
Ärger	Verträglichkeit					-.523*	.038				
Ängstlichkeit	Gewissenhaftigkeit			-.584*	.017						
Verträumtheit	Extraversion			.674**	.004						
	Offenheit					.636**	.008	.545*	.029		
VAS:											
Aktiviertheit	Offenheit							-.633**	.008		
Ruhe	Neurotizismus									.504*	.046
	Gewissenhaftigkeit									-.583*	.018
Vertrautheit	Offenheit							-.555*	.026		
Globaler Zustand	Gewissenhaftigkeit					.507*	.045				

Tabelle 20: Korrelationen der Befindlichkeitsskalen (gemittelte Veränderungen) mit dem NEO-FFI für die einzelnen Stimulationsbedingungen (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ nach Spearman; Leere Felder sind nicht signifikant).

Es ergaben sich überwiegend mittlere, schwach signifikante Korrelationen. Es fällt auf, daß sich bei links dorsolateraler Stimulation keine und bei rechts dorsolateraler Stimulation nur drei Korrelationen ergaben. Die meisten Korrelationen zeigten sich bei anteromedialer Stimulation, v.a. links anteromedial. Allerdings ergaben sich auch bei

der occipitalen Stimulation einige Korrelationen. Die NEO-FFI-Subskala „Extraversion“ korrelierte bei keiner Befindlichkeitsskala, die NEO-FFI-Subskala „Neurotizismus“ nur einmal mit der VAS „Ruhe“ bei der occipitalen Stimulation. Dagegen erschienen die NEO-FFI-Subskalen „Offenheit für Erfahrung“, „Verträglichkeit“ und „Gewissenhaftigkeit“ prädiktiver für ein unterschiedliches Ansprechen auf rTMS zu sein. Eine genauere Datenanalyse und Interpretation war jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

3. 4. 2. Sensation Seeking Scale

Ebenso wie beim NEO-FFI wurden zunächst die gemittelten Abweichungen der Zeitpunkte t1-t3 der einzelnen Stimulationsbedingungen mit der Summenskala des SSS („General Score“) miteinander korreliert (Rangkorrelation nach Spearman). Im Bereich der Stimmungsskalen wurden folgende Korrelationen ermittelt (vgl. Tabelle 21, keine α -Korrektur):

Korrelationen der Stimmungsskalen mit dem Sensation Seeking Score (General-Score)										
	Bedingung									
	DLPFC rechts		DLPFC links		AMPFC rechts		AMPFC links		occipital	
EWL-G Subskalen:	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.
Gehobene Stimmung							.824**	.0009		
Deprimiertheit							-.516*	.041		
VAS:										
Stimmung							.742**	.001		
Fröhlichkeit							.666**	.005		

Tabelle 21: Korrelationen der Befindlichkeitsskalen (gemittelte Veränderungen) mit dem SSS für die einzelnen Stimulationsbedingungen (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$ nach Spearman; Leere Felder sind nicht signifikant).

Es fiel auf, daß sich nur nach links anteromedialer Stimulation signifikante Korrelationen mit dem General Score des SSS ergaben, mit einer positiven Korrelation bei den EWL-Skalen „gehobene Stimmung“ und der VAS „Fröhlichkeit“, eine negative Korrelation zeigt sich bei der EWL-Skala „Deprimiertheit“, inkonsistent war das Ergebnis bei der VAS „Stimmung“, die nur eine schwache, negative Korrelation mit dem General Score aufweist. Bei der VAS „Lachen“ zeigte sich keine signifikante Korrelation mit dem SSS.

Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß die Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ möglicherweise mit dem linken anteromedialen Kortex verbunden ist,

bzw. daß eine Modulation der funktionellen Aktivität des linken anteromedialen Kortex durch rTMS in ihren Auswirkungen abhängig sein könnte von einer vorbestehenden Persönlichkeitseigenschaft, wie sie durch den SSS erfaßt wird.

In einem weiteren Schritt wurde ein Extremgruppenvergleich durchgeführt: Der Medianwert des SSS lag bei 20 Punkten, der Durchschnittswert bei 21 Punkten, 9 Probanden mit einem niedrigen General Score des SSS von 13 – 20 Punkten („niedriges SS“) wurden mit 7 Probanden verglichen, die einen General Score von 21 bis 29 Punkte aufwiesen („hohes SS“). Zunächst wurden für beide Gruppen bei den signifikant korrelierenden Stimmungsskalen und bei der links anteromedialen Bedingung die Baseline Werte und die durchschnittlichen Rohwerte der Zeitpunkte t1-t3 miteinander verglichen (s. Diagramm 17):

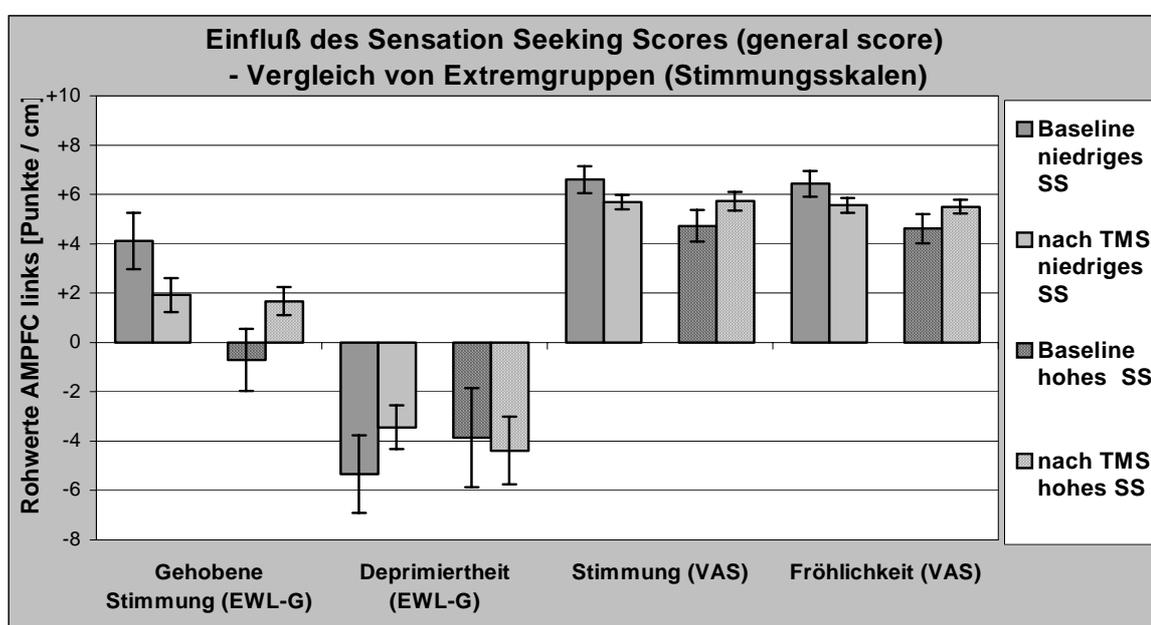


Diagramm 17: *Einfluß des SSS (Extremgruppenvergleich) auf die Ergebnisse der Stimmungsskalen (Rohwerte vor und nach Stimulation der linken AMPFC, mit Standardfehler)*

Es zeigte sich, daß die Probanden mit hohem SS (Sensation Seeking) vor der Stimulation eher depressiver gestimmt waren als Probanden mit niedrigem SS, die durchschnittlichen Effekte schienen aber je nach Ausprägung des SS gegensinnig zu verlaufen: Bei den Probanden mit hohem SS (und in der baseline eher schlechterer Stimmung) kam es nach rTMS des linken AMPFC zu einer leichten Stimmungsverbesserung, bei Probanden mit niedrigem SS (und in der baseline eher besserer Stimmung) dagegen eher zu einer Stimmungsverschlechterung. Tendenziell kam es nach rTMS im Vergleich beider Gruppen zu einer Angleichung der Stimmungslage. Dieser gegensinnige Effekt war aber nicht in allen Stimmungsskalen gleich stark ausgeprägt.

Zur Prüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney U-Test eingesetzt. Beide Gruppen wurden bezüglich des gemittelten Baseline-Wertes und des Durchschnitts der Veränderungen gegenüber der baseline zu den Zeitpunkten t1-t3 miteinander verglichen. Die Ergebnisse bei den Stimmungsskalen sind in Tabelle 22 dargestellt (keine α -Korrektur):

Einfluß des Sensation Seeking Scores (general score) - Vergleich von Extremgruppen (Stimmungsskalen)									
Bedingung: AMPFC links									
		Baseline-Wert				Durchschnitt der Abweichungen t1-t3			
Subskala:	Korrelation mit SSS bei allen Probanden:	Niedriges SS	Hohes SS	Z	Sig.	Niedriges SS	Hohes SS	Z	Sig.
(EWL-G):									
Gehobene Stimmung	.824**	+ 4.11	- 0.71	- 2.48	.013	- 2.11	+ 2.38	- 2.82	.003
Deprimiertheit	-.586*	- 5.33	- 3.86	- 0.43	.696	+ 1.89	- 0.52	- 1.38	.181
(VAS)									
Stimmung (gut- schlecht)	-.239**	+ 6.60	+ 4.73	- 1.96	.051	- 0.91	+ 1.00	- 2.67	.005
Fröhlichkeit	.666**	+ 6.43	+ 4.61	- 2.12	.032	- 0.87	+ 0.89	- 2.64	.003

Tabelle 22: Baseline-Werte und gemittelte normalisierte Abweichungen (t1-t3) der Stimmungsvariablen bei Probanden mit niedrigem vs. hohem SS (Mann-Whitney U-Test, exakte Signifikanz, zweiseitig)

Es ergaben sich bei den Skalen „Gehobene Stimmung“, „Stimmung“ und „Fröhlichkeit“ grenzwertig bis deutlich signifikante Unterschiede sowohl bei den Baseline-Werten als auch bei den durchschnittlichen Abweichungen der Zeitpunkte t1-t3. Bei der Skala „Deprimiertheit“ waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Auf analoge Weise wurden die Einflüsse der Variable SSS auf die Ergebnisse im Bereich der Befindlichkeitsskalen untersucht. Die Ergebnisse der Korrelationen mit dem SSS sind in Tabelle 23, die Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs für die Befindlichkeitsskalen sind in Diagramm 18 und Tabelle 24 dargestellt (keine α -Korrektur). Auch hier zeigten sich bei der links anteromedialen Bedingung die meisten signifikanten Korrelationen. Positive Korrelationen fanden sich bei den Skalen „Aktiviertheit“ und „globaler Zustand“, negative Korrelationen bei den Skalen „Desaktiviertheit“, „Müdigkeit“, „Introvertiertheit“ und „Ängstlichkeit“. Die Persönlichkeitsvariable „Sensation Seeking“ scheint also auch für die Modulierbarkeit dieser Befindlichkeiten durch rTMS des linken AMPFC eine Rolle zu spielen.

Korrelationen der Befindlichkeitsskalen mit dem Sensation Seeking Score (General-Score)										
Subskala:	Bedingung									
	DLPFC rechts		DLPFC links		AMPFC rechts		AMPFC links		occipital	
EWL-G:	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.	Korr.	Sig.
Aktiviertheit							.580*	.018		
Desaktiviertheit							-.678**	.004		
Müdigkeit							-.548*	.028	-.556**	.025
Benommenheit	-.524*	.037								
Extravertiertheit			.542*	.356			.647**	.004		
Introvertiertheit							-.600*	.014		
Ängstlichkeit							-.521*	.039		
VAS:										
Globaler Zustand					-.592*	.016	.640**	.008		

Tabelle 23: Korrelationen der Befindlichkeitsskalen (gemittelte Veränderungen) mit dem SSS für die einzelnen Stimulationsbedingungen (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; Leere Felder sind nicht signifikant).

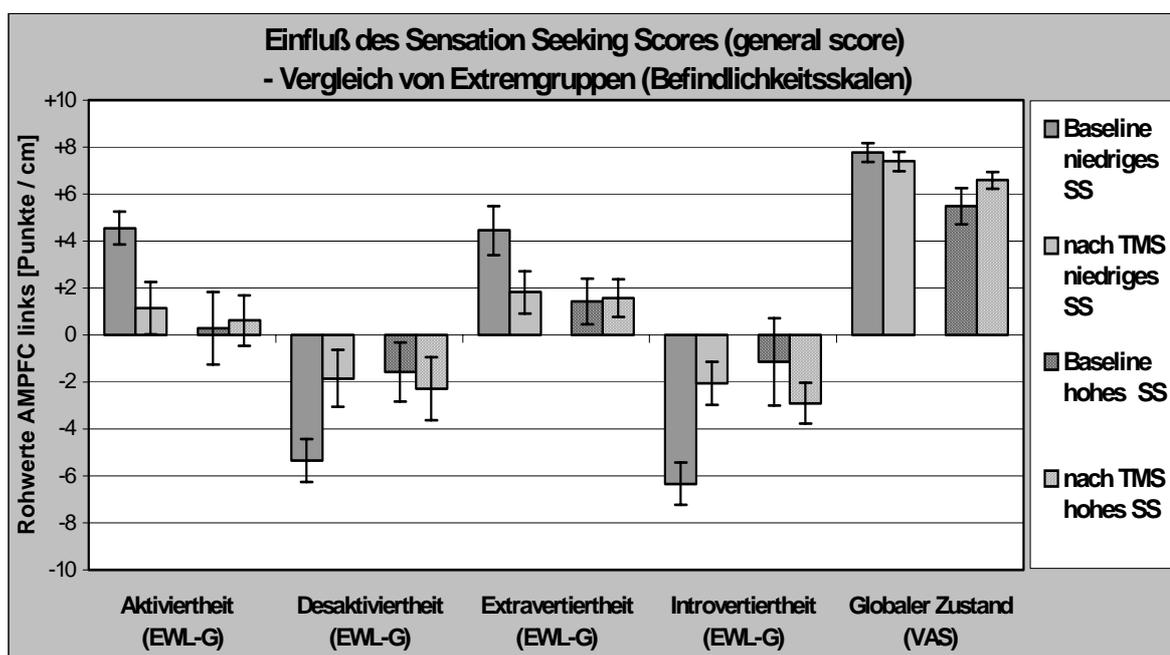


Diagramm 18: Einfluß des SSS (Extremgruppenvergleich) auf die Ergebnisse einiger Befindlichkeitsskalen (Rohwerte vor und nach Stimulation der linken AMPFC, mit Standardfehler)

Probanden mit niedrigem SS waren zum Zeitpunkt der Untersuchungsbedingung linker AMPFC im Durchschnitt aktiver, extravertierter und fühlten sich insgesamt etwas besser. Es zeigte sich bei den Probanden mit niedrigem SS nach rTMS des linken AMPFC eine Abnahme der zuvor höheren Aktiviertheit und Extravertiertheit, während es

bei Probanden mit hohem SSS zu einem schwachen Anstieg von Aktiviertheit und Extravertiertheit kam. Wie auch bei den Stimmungsskalen, kam es nach rTMS des linken AMPFC tendenziell zu einer Annäherung des subjektiven Erlebens in diesen Bereichen. „Nicht-Sensation Seeker“ reagierten bei diesen Befindlichkeitsqualitäten und dieser Untersuchungsbedingung stärker als die „Sensation Seeker“ und zwar in Richtung Desaktivierung und Introversion.

Bei den obigen Skalen sind die Gruppenunterschiede zwischen den „Sensation Seeker“ und den „Nicht-Sensation Seeker“ sowohl bei den Baseline-Werten (mit Ausnahme bei der Skala „Globaler Zustand“, mit der nur eine grenzwertige Korrelation besteht), als auch bei den gemittelten Änderungen (t1-t3) nach rTMS des linken AMPFC signifikant.

Einfluß des Sensation Seeking Scores (general score) – Vergleich von Extremgruppen (Befindlichkeitsskalen)									
Bedingung: AMPFC links									
		Baseline-Wert				Durchschnitt der Abweichungen t1-t3			
Subskala:	Korrelation mit SSS bei allen Probanden:	Niedriges SS	Hohes SS	Z	Sig.	Niedriges SS	Hohes SS	Z	Sig.
EWL-G:									
Aktiviertheit	.580*	+ 4.56	+ 0.29	- 2.14	.032	- 3.41	+ 0.33	- 2.18	.029
Desaktiviertheit	-.678**	- 5.33	- 1.57	- 2.30	.021	+ 3.37	- 0.71	- 2.23	.025
Extravertiertheit	-.344**	+ 4.44	+ 1.43	- 2.41	.015	- 2.63	+ 0.14	- 2.07	.038
Introvertiertheit	-.600*	- 6.33	- 1.14	- 2.02	.044	+ 4.28	- 1.76	- 2.70	.005
VAS:									
Globaler Zustand	.640**	+ 7.78	+ 5.49	- 1.96	.055	- 0.39	+ 1.11	- 2.06	.042

Tabelle 24: Baseline-Werte und gemittelte normalisierte Abweichungen (t1-t3) der Befindlichkeitsvariablen bei Probanden mit niedrigem vs. hohem SS (Mann-Whitney U-Test, exakte Signifikanz, zweiseitig)

Die Ergebnisse scheinen insgesamt einen Hinweis darauf zu geben, daß die Probanden, je nach Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“, im Bereich der Stimmung, aber auch in den Bereichen der Aktiviertheit/Desaktiviertheit und Extravertiertheit/Introvertiertheit in unterschiedlichem Maße und in unterschiedlicher Richtung auf eine niederfrequente rTMS des linken AMPFC reagierten. Damit könnte das Ausmaß der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ ein Prädiktor für die Reagibilität auf niederfrequente rTMS des linken AMPFC in diesen Bereichen sein.

4. Diskussion

4. 1. Die Methoden und Ergebnisse dieser Arbeit

4. 1. 1. Methodendiskussion

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Frage, ob auch durch niederfrequente rTMS des präfrontalen Kortex bei gesunden Probanden lateralisierte Stimmungseffekte nachgewiesen werden können, wie dies in früheren Arbeiten von George (1996b) und Pascual-Leone (1996a) nach hochfrequenter Stimulation dargestellt wurde.

Da pro Hypothese jeweils fünf verschiedene Stimmungsskalen („Deprimiertheit“, „Gehobene Stimmung“, „Stimmung“, „Fröhlichkeit“ und „Lachen“) zur Selbstbeurteilung eingesetzt wurden, mußte eine α -Korrektur durchgeführt werden. Ohne α -Korrektur ergaben sich lediglich vereinzelt im paarweisen Vergleich zur baseline sowie im Direktvergleich dorsolateral vs. anteromedial bei der VAS „Stimmung“ schwach signifikante Werte (minimales $p = .016$), die nach α -Korrektur nicht als signifikant sondern allenfalls als Tendenzen gewertet werden können. Das Problem der α -Korrektur hätte durch die Verwendung nur eines Stimmungsmeßinstrumentes vermindert werden können, andererseits war es Anliegen, ein differenziertes Bild möglicher Stimmungsänderungen zu erhalten.

Bisher wurden sieben TMS-Studien mit gesunden Probanden publiziert (vgl. Tabelle 2). Die Studiendesigns, die Probandencharakteristika und die Fragestellungen sind z.T. unterschiedlich. Während George (1996b) eine mittlere (5 Hz) Stimulationsfrequenz verwendete, kamen bei den anderen Autoren meist höhere Stimulationsfrequenzen (10 – 20 Hz) zur Anwendung (Pascual-Leone et al. 1996a; Dearing et al. 1997; Cohrs et al. 1998; Nedjat et al. 1998; Mosimann et al. 2000). Erst kürzlich wurde eine Probandenstudie mit niederfrequenter Stimulation veröffentlicht (Grisaru et al. 2001).

In dieser Studie wurde ebenfalls eine niederfrequente Stimulation untersucht. Neben der Stimulationsfrequenz sind jedoch noch eine Reihe anderer Stimulationsparameter (z.B. Stimulationsort, Spulenform, Impulsformen, Stimulationsintensität, Anzahl der Serien, Dauer der Serien, Länge der Zwischenintervalle) von Bedeutung, in denen die vorliegenden Studien ebenfalls variieren. Dies alles erschwert die Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen. Es legen nur wenige Studien mit depressiven Patienten vor, die sich mit einem Vergleich verschiedener Stimulationsparameter beschäftigen (Nahas et al. 1998a; Nedjat et al. 1998; Padberg et al. 1998; Padberg et al. 1999), ein einheitlicher Standard hat sich noch nicht durchgesetzt.

In dieser Studie wurden neben den üblichen dorsolateralen Stimulationsbedingungen erstmals anteromediale Stimulationsregionen untersucht. Die bei Pascual-Leone (1996a) und George (1996b) einbezogene mittfrontale Region ist nicht identisch mit der anteromedialen Region. Bei Pascual-Leone (1996a) lag die mittfrontale Region nur 5 cm anterior des Referenzpunktes des M. tibialis anterior in der medialen Linie, bei George (1996b) lag der mittfrontale Stimulationspunkt in der Mitte zwischen den beiden dorsolateralen Stimulationspunkten, also in beiden Fällen deutlich mehr im posterioren Bereich. In dieser Untersuchung hingegen wurden die anteromedialen Punkte 13 cm anterior des Referenzpunktes des M. tibialis anterior, ebenfalls nach den Koordinaten des Talairach-Hirnatlas festgelegt, die beiden Punkte (links bzw. rechts) waren dabei – entsprechend des Referenzpunktes, der im Bereich der Mantelkante liegt - nur wenige Zentimeter voneinander entfernt. Bei zwei Probandinnen mit kleinem Schädel mußte allerdings der Abstand von 13 auf 11 cm verkürzt werden. Es wäre zu diskutieren, ob es sinnvoll sein könnte, den Abstand des Stimulationsortes zum Referenzpunkt in Relation zur Schädelgröße, z.B. zum Nasion-Inion-Abstand zu bestimmen.

Die Bestimmung der motorischen Schwelle wurde in dieser Studie entsprechend den Vorgaben der „method of limits“ (Pascual-Leone et al. 1996b) durchgeführt, die allgemeiner Standard sind, auch die Referenzpunkte (M. abductor pollicis und M. tibialis anterior) sowie Bestimmung der dorsolateralen Stimulationspunkte wurden in üblicher Weise durchgeführt. Die Bestimmung der motorischen Schwelle enthält bereits Fehlerquellen, so erhöht sich z.B. die motorische Schwelle nach wiederholter Stimulation bzw. bei längerer Suche des Referenzpunktes, um nach einer Pause wieder abzusinken. Auch die örtliche Festlegung kann schwanken durch unbeabsichtigtes Verkippen oder Verdrehen der Spule aus der Tangentialen bzw. aus der 45 Grad Position. Zusätzlich können Vermessungsfehler bei der Festlegung der Stimulationspunkte oder durch Verrutschen der Kappe entstehen.

Die dorsolateralen Stimulationspunkte wurden analog zu den bisherigen TMS-Studien bestimmt, indem vom Referenzpunkt zur Stimulation des M. abd. pollicis eine Strecke von 5 cm parasagittal nach vorne abgemessen wurde. Diese fünf cm wurden aus den Daten des Talairach-Hirnatlas ermittelt, so daß der Gyrus präcentralis medialis als dorsolateraler Stimulationspunkt erfaßt wird. Die Daten des Talairach-Hirnatlas spiegeln aber nur durchschnittliche Größenverhältnisse beim menschlichen Gehirn wider. In Wirklichkeit sind die Schädelformen und die Faltung der Hirnwindungen individuell sehr unterschiedlich. Auch wenn der Gyrus präcentralis medialis ein relativ ausge dehntes Gebiet ist, wurde dennoch gezeigt, daß bei unterschiedlichen Probanden und feststehendem 5 cm Abstand funktionell unterschiedliche Regionen des dorsolateralen

präfrontalen Kortex erfaßt werden (Herwig und et al. 2001). Auch die unterschiedliche Faltung und die unterschiedlich im Raum liegenden Axone und Dendriten sowie die individuell unterschiedliche funktionale Topik könnten für ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf TMS von Bedeutung sein (Amassian et al. 1992). Aus physikalischen Gründen müssen für eine optimale Stimulation die zu depolarisierenden Membranstrukturen quer zur Richtung des magnetischen Feldes liegen (Barker 1991). Die funktionale Topik des präfrontalen Kortex ist noch weitgehend unbekannt und vermutlich äußerst komplex, da hier die hierarchisch höchste Integrationsstufe des Erlebens und Verhaltens auf bewußter und unbewußter Ebene angesiedelt ist. Aus heutiger Sicht könnten durch Berücksichtigung individueller anatomischer Verhältnisse bzw. mit Hilfe der Neuronavigation individualisierte Stimulationsorte bestimmt und damit möglicherweise deutlichere Effekte erzielt werden, diese Möglichkeit war jedoch bei dieser Studie nicht gegeben.

Mögliche Fehlerquellen des Untersuchers bei der Durchführung der Stimulation waren wie bereits bei der Bestimmung der motorischen Schwelle eine unbeabsichtigte Dislokation der Spule durch minimales Verrutschen oder eine leichte Verkipfung oder Drehung. Eine mechanische Spulenhaltung könnte diesen Fehler vermindern.

Ungeklärt ist in der Literatur, inwieweit die motorische Schwelle, die über dem motorischen Rindenfeld bestimmt wird, als Referenzintensität der Stimulation des präfrontalen Kortex geeignet ist, da durch die unterschiedliche Zytoarchitektur (vgl. Barker 1991; Fuster 1997) des präfrontalen Kortex und Leitfähigkeit des umgebenden Gewebes eine veränderte exzitatorische Schwellenintensität vorliegen könnte. Eine überschwellige Stimulationsintensität über dem motorischen Kortex könnte für den präfrontalen Kortex eine unterschwellige Stimulationsintensität bedeuten und umgekehrt. Kozel (2000) konnte kürzlich zeigen, daß die Schwellenintensität und der Effekt bei Stimulation des präfrontalen Kortex wesentlich von dem Abstand der Spule zum Kortex abhängt und keine Korrelation der motorischen Schwelle mit dem Abstand zum Kortex im präfrontalen Gebiet besteht.

Ein grundsätzliches Problem bei allen TMS-Studien ist die Durchführung einer Placebo-Bedingung. Loo (2000) hat durch MEP-Messungen nachgewiesen, daß alle „sham“-Bedingungen, die eine der realen Bedingung vergleichbare Hautsensation verursachen, auch kortikale Wirkungen aufweisen. Versucht man die Intensität des Magnetfeldes zu verringern, z.B. durch Drehen der Spule, dann verringert sich die kortikale Wirkung, aber auch die Hautsensation. Mit zunehmender Verringerung der Intensität spürt aber auch der Proband, daß er bei dieser Bedingung keine reale Stimulation erhält, er ist also nicht mehr gegenüber den verschiedenen Bedingungen blind. In drei Probandenuntersuchungen (Dearing et al. 1997; Cohrs, 1998 #77 und Mosimann et al. 2000) wur-

den als sham-Bedingung eine gekippte Spule verwendet. Bei Pascual-Leone (1996a) und Nedjat (1998) wurden keine sham-Bedingungen eingesetzt. In der Untersuchung von George (1996b) wurde zwar keine explizite sham-Bedingung benutzt, aber er bezog eine occipitale und cerebellare Stimulationsbedingung mit ein. Die Autoren konnten bei diesen zwei Bedingungen weder über die Zeit noch im Vergleich zu den anderen Stimulationsbedingungen signifikante Stimmungs- oder hormonelle Effekte finden. Diese Ergebnisse waren Anlaß, in dieser Untersuchung die occipitale Stimulation als sham-Bedingung zu wählen. Aufgrund der funktionellen Anatomie dieser Region (primärer und sekundärer visueller Kortex) und der großen Entfernung zur präfrontalen Region wurden Stimmungs- oder Befindlichkeitseffekte bei dieser Bedingung als unwahrscheinlich angenommen, auch wenn transsynaptische Weiterleitung in andere Regionen nicht auszuschließen waren.

Nach α -Korrektur fanden sich bei der occipitalen Bedingung keine signifikanten Stimmungseffekte im Vergleich zur baseline, bei unkorrigiertem α ergab sich in der VAS Fröhlichkeit immerhin eine Zunahme mit $p = .04$, diese Stimmungsänderung in dieser Subskala war jedoch nicht konsistent mit den Ergebnissen der übrigen Stimmungsskalen. Insgesamt waren nach occipitaler Stimulation im Vergleich zu den übrigen Bedingungen nur relativ geringe Änderungen im Vergleich zur baseline zu verzeichnen, dennoch fanden sich bei einzelnen Subskalen z.T. deutliche, aber nichtsignifikante Mittelwertsänderungen im Vergleich zur baseline: So kam es zu einer nichtsignifikanten Zunahme von Aktiviertheit, Benommenheit, Selbstsicherheit und Verträumtheit und zu einer Abnahme von Desaktiviertheit, Müdigkeit und Ruhe. Man kann daraus zumindest folgern, daß auch bei occipitaler Stimulation Einflüsse auf die Stimmung und Befindlichkeit nicht sicher auszuschließen sind. Der präfrontale Kortex erhält auch Afferenzen aus sämtlichen sensorischen Rindengebieten (vgl. (Fuster 1997), so daß eine transsynaptische Beeinflussung auch nach occipitaler Stimulation denkbar ist. Die Hypothese 2, nach der die occipitale Stimulation als sham-Bedingung geeignet ist, kann daher zwar nicht verworfen, aber auch nicht bestätigt werden. In diesem Fall hätte eine Festlegung des β -Fehler-Niveaus und eine Bestimmung des β -Fehlers erfolgen müssen. Somit kann auch nicht ausgesagt werden, ob eine occipitale Stimulation als sham-Bedingung einer Stimulation mit einer gekippten Spule überlegen ist. Hierzu müßten noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

4. 1. 2. Stimmungseffekte

In der vorliegenden Arbeit konnten bei keiner der fünf Stimulationsbedingungen (rechter und linker dorsolateraler präfrontaler Kortex, rechter und linker anterome-

dialer präfrontaler Kortex sowie occipitaler Kortex) signifikante Stimmungsänderungen nachgewiesen werden, weder innerhalb der jeweiligen Zeitverläufe, noch im Vergleich zur occipitalen Bedingung. Auch im direkten Vergleich rechts vs. links sowie dorsolateral vs. anteromedial ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Stimmungsskalen.

Der fehlende Nachweis von signifikanten Stimmungsänderungen in dieser Studie ist konsistent mit den Ergebnissen der vier letzten Probandenstudien (Cohrs et al. 1998; Nedjat et al. 1998; Mosimann et al. 2000), (Grisaru et al. 2001), die trotz unterschiedlicher Stimulationsparameter ebenfalls keine signifikanten Stimmungsänderungen nachweisen konnten. Die Gesamtzahl der Stimuli pro Stimulationsort war bei allen drei Untersuchungen wesentlich höher (zwischen 500 und 1600) als in dieser Studie (150 Stimuli), die Stimulusintensität lag je nach Studie zwischen 80% und 120% der motorischen Schwelle. Nedjat et al. (1998) verglichen am linken präfrontalen Kortex zwei verschiedene Stimulationsfrequenzen (10 und 20 Hz bei 5 bzw. 2 Sekunden Seriadauer), es wurde die bisher höchste Zahl an Probanden (N = 50) in einem Paralleldesign untersucht, ein Geschlechtsverhältnis wurde allerdings nicht angegeben. Cohrs (1998) und Mosimann (2000) untersuchten dagegen nur männliche Probanden, dies überrascht insofern, da im Allgemeinen Frauen als das emotional reagiblere Geschlecht angesehen wird. So wurde z.B. bei den meisten Studien über neurophysiologische Korrelate induzierter Emotionen nur Frauen ausgewählt.

In der Schlaf-Studie von Cohrs (1998) wurden nur die Stimmungs-Ratings der Probanden nach realer und nach Sham-Stimulation verglichen, ein Baseline-Wert wurde nicht erhoben, so daß die Ergebnisse nicht direkt mit denen der anderen Studien verglichen werden können.

Auch Grisaru et al. (2001), der in seiner Studie ähnliche Stimulationsparameter wie in der vorliegenden Arbeit (niederfrequente Stimulation, rechts und links dorsolateral, eine Serie mit 500 Einzelimpulsen) verwendete, konnte innerhalb eines Zeiraumes von vier Stunden nach Stimulation keine signifikanten Stimmungsänderungen nachweisen.

In den drei ersten TMS-Probandenstudien Pascual-Leone (1996a), George (1996b) und Dearing (1997) konnte dagegen nach Stimulation des linken DLPFC jeweils eine Abnahme von Fröhlichkeit, bei Pascual-Leone (1996a) auch eine Zunahme von Traurigkeit festgestellt werden. Alle drei Studien wurden mit relativ geringen Probandenzahlen (10 bzw. 9 Probanden) durchgeführt. Problematisch an den Studien von Pascual-Leone (1996a) und Dearing (1997) erscheint das Untersuchungsdesign, bei beiden Untersuchungen wurden alle Stimulationsbedingungen innerhalb einer Sitzung, jeweils mit

nur kurzem Abstand zwischen den verschiedenen Bedingungen, durchgeführt. Dadurch sind carry-over-Effekte nicht auszuschließen, da die Effekte einer Stimulation über viele Stunden anhalten können und transsynaptisch sich auch in andere Regionen, auch kontralateral, ausbreiten (vgl. George et al. 1996a). Die nachfolgenden Stimulationen treffen damit möglicherweise auf ein vorstimuliertes Gebiet, die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt verwertbar.

Bei allen diesen drei Studien finden sich auch keine Angaben über eine Prüfung der Normalverteilung und der Varianzgleichheit, diese sind aber Voraussetzung für eine Varianzanalyse (ANOVA), die in allen drei Studien zur Bestimmung der Effekte verwandt wurden. Ebenso finden sich bei diesen Autoren auch keine Hinweise darauf, ob eine α -Korrektur nach Bonferoni durchgeführt wurde. Immerhin waren es bei Pascual-Leone (1996a) sechs Versuchsdurchgänge bei drei Regionen und zwei Stimmungsskalen, in der Studie von George (1996b) wurden nach den fünf verschiedenen Stimulationsbedingungen an sieben Meßzeitpunkten Daten erhoben, dabei wurden neben den NIMH-Stimmungsskalen noch eine visuelle Analogskala und ein weiteres Stimmungsmeßinstrument (PANAS) verwendet. Die veröffentlichten Signifikanzen für die stimmungsbezogenen Skalen lagen dabei überwiegend im schwachen Bereich zwischen $p = .01$ und $p = .05$, lediglich bei den Ratings für Traurigkeit („tristeza“) ergab sich bei Pascual-Leone (1996a) sowohl im Vergleich über alle drei präfrontalen Stimulationsorte als auch im paarweisen Vergleich linker DLPFC vs. rechter DLPFC bzw. mittfrontal ein hochsignifikanter Wert von $p < .0001$. Die Traurigkeit stieg in dieser Untersuchung nach allen drei Stimulationsbedingungen an, am meisten jedoch nach linksseitiger Stimulation. Die Ratings in der Skala Fröhlichkeit („Alegria“) zeigten einen leichten Anstieg nach rechts präfrontaler und einen leichten Abfall nach links präfrontaler Stimulation, allerdings ergab auch hier erst der direkte rechts-links-Vergleich eine signifikante Differenz von $p = .01$

In der Studie von George (1996b) fanden sich sowohl in der „feel happy“- als auch in der „feel sad“- Frage im Vergleich über alle fünf Regionen und über die Zeit keine signifikanten Unterschiede bei starken Streuungen. Lediglich beim direkten Vergleich rechte vs. linke Hemisphäre ergaben sich schwache Signifikanzen. Die Prüfung der VAS-Selbstratings ergaben keine signifikanten Veränderungen, die Autoren vermuteten, daß die VAS weniger sensitiv gegenüber Veränderungen seien. Einige Probanden markierten in dieser Studie in den VAS keine Veränderungen, obwohl sie gleichzeitig in den NIMH-Skalen über Veränderungen berichteten. Die Ergebnisse der verwendeten PANAS-Skalen wurden nicht veröffentlicht. Interessant erscheint in dieser Studie allerdings der dokumentierte Zeitverlauf mit sechs Meßzeitpunkten nach Stimulation: auch in zwei

späten Messungen nach 8 bzw. 24 Stunden fanden sich noch erkennbare lateralisierte Stimmungseffekte. In anderen Studien wurden z.T. nur kurzfristige Effekte direkt nach der Stimulation erfaßt. Mosimann (2000) wählte einen einzigen Meßzeitpunkt 20 Minuten nach Stimulation, Nedjat (1998) nahm erst nach 24 Stunden eine zweite Stimmungsmessung vor, ohne dabei Effekte zu finden.

Die Interpretation von Stimmungseffekten, die erst nach einem langen Zeitintervall nach der TMS-Stimulation erhoben wurden, erscheint dabei nicht unproblematisch, da unspezifische, unkontrollierte Tageseinflüsse und –Eindrücke die Stimmung der Probanden zusätzlich beeinflussen könnten, eine eindeutige Zuordnung von Veränderungen als TMS-induzierter Effekt erscheint dann schwierig. So kann bereits der Kaffee-Konsum während des Tages die Stimmungslage verändern (vgl. Rogers und Dernoncourt 1998). In der vorliegenden Untersuchung blieben die Probanden bis nach dem Zeitpunkt t 3 (45 Minuten nach Stimulation) im Untersuchungsraum, sie konnten sich dabei aber während der Pausen frei beschäftigen. Aber auch hier waren sekundäre Einflüsse (z.B. Müdigkeit, Langeweile) nicht auszuschließen.

Mosimann et al. (2000) stellten in ihrer Diskussion der Ergebnisse die Hypothese auf, daß die bei Pascual-Leone (1996a) und George (1996b) gefundenen lateralisierten Stimmungseffekte eher die Folge einer Interaktion von zwei durchgeführten präfrontalen Stimulationen sein könnte und bezweifelten einen spezifischen Stimmungseffekt durch rTMS des linken präfrontalen Kortex. Im Falle der Untersuchung von George (1996b) muß hierzu jedoch einschränkend betont werden, daß zwischen den verschiedenen Versuchsbedingungen mindestens 1 Tag Pause lag. Bei dieser Studie war der Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen unterschiedlich, in der Regel lagen zwischen den Untersuchungen mehrere Tage, vereinzelt fanden aber auch Stimulationen an aufeinander folgenden Tagen statt, so daß ein carry over Effekt zwar vereinzelt nicht ganz auszuschließen, aber insgesamt wohl zu vernachlässigen ist.

Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung nach α -Korrektur keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse bei den Stimmungsskalen zu verzeichnen sind, erscheint es dennoch interessant, die Ergebnisse der nichtsignifikanten, tendenziellen Stimmungsänderungen (vgl. Tabelle 15) zu diskutieren.

In der Tendenz fällt zunächst auf, daß die visuellen Analogskalen im Unterschied zu (George et al. 1996b) sensitiver erscheinen als die hier verwendeten EWL-G-Stimmungsskalen, obwohl diese optisch durchaus ähnlich gestaltet sind. So gab es auch in dieser Untersuchung z.T. deutliche Inkonsistenzen und Widersprüchlichkeiten im Antwortverhalten einiger Probanden, die z.B. bei der VAS „Stimmung“ stärkere Abweichungen als in den EWL-G-Skalen „Deprimiertheit“ und „Gehobene Stimmung“ markier-

ten. Möglicherweise bestehen doch nicht zu unterschätzende Unterschiede im semantischen Gehalt der jeweils vorgegebenen EWL-G-Begriffsfelder und der VAS-Ankerpunkte. Es ist auch zu berücksichtigen, daß die visuellen Analogskalen als bipolare Skalen angelegt waren, d.h. die beiden Skalenendpunkte bildeten Gegensatzpaaren mit Extremaussagen (z.B. „Lachen – Weinen“), während die EWL-G-Skalen jeweils nur einen Zustand („trifft überhaupt nicht zu – trifft zu“) abbildete. Möglich erscheint aber auch, daß die Skalenunterteilung der EWL-G-Skalen mit zentralem Nullpunkt einige Probanden zu einem vorsichtigeren Antwortverhalten und zu einer Tendenz zur Mitte verleitet haben, oder daß der Skalenwert der letzten Antwort bei den kurzen Testabständen z.T. noch erinnert wurde, während die fehlende Skalenunterteilung der VAS in stärkerem Maße unbewußten Antworttendenzen Raum läßt. Jedenfalls erscheint die Skalenkonstruktion und –präsentation doch von einiger Bedeutung. Auch die Tatsache, daß die visuellen Analogskalen stets nach den EWL-G-Skalen präsentiert wurden, könnte sich auswirken in dem Sinne, daß durch das Ausfüllen der EWL-G-Bögen bei einigen Probanden erst ein Sensibilisierungsprozeß für die Wahrnehmung der eigenen Befindlichkeit in Gang gesetzt wurde, der dann beim darauffolgenden Ausfüllen der visuellen Analogskalen verstärkt zum Tragen kam.

Zu nennenswerten Problemen beim Ausfüllen der Testbögen kam es weder bei den EWL-G-Skalen noch bei den visuellen Analogskalen. Vereinzelt verwechselten einzelne Probanden beim Ausfüllen der EWL-G-Skalen die positive und die negative Seite der Skala, was meist von den Probanden selbst bemerkt wurde. In wenigen Einzelfällen wurden Probanden bei völlig unplausibel erscheinenden links-rechts-Sprüngen innerhalb des Zeitverlaufs bei einzelnen Skalen um Bestätigung gebeten. Insgesamt erscheinen nach den Erfahrungen in dieser Untersuchung sowohl die EWL-G-Skalen als auch die visuellen Analogskalen als gut geeignet für Mehrfachpunkterhebungen zu sein.

Die individuellen Verläufe ergaben ein uneinheitliches Bild mit einer relativ hohen Streuung. Es kam bei einzelnen Probanden zu ausgeprägten Reaktionen in beiden Richtungen andere Probanden reagierten nur wenig. Worauf diese Variabilität beruht ist unklar, es sind in der Literatur keine eindeutigen Prädiktorvariablen bekannt, es können daher nur Vermutungen angestellt werden.

Eine wesentliche, unkontrollierte Störvariable könnte in dem Umstand liegen, daß die Probanden an unterschiedlichen Tageszeiten bzw. aus terminlichen Gründen meist in den Nachmittagsstunden und Abendstunden untersucht wurden. Da einige Probanden berufstätig waren, andere studierten, andere relativ viel Freizeit hatten, war nicht auszuschließen, daß unterschiedliche Tageseinflüsse, Streßfaktoren, privater oder beruflicher Ärger oder einfach Ermüdungserscheinungen in unterschiedlichem Ausmaß die

Grundgestimmtheit, die Reagibilität oder die Motivation der Probanden beeinflusst haben, auch wenn zur Auswertung selbstverständlich nur die normalisierten Werte gegenüber der baseline herangezogen wurde. Ein einheitlicher Untersuchungszeitpunkt für alle Probanden am Morgen wie bei den anderen Probandenstudien wäre sicherlich günstig gewesen, jedoch nicht durchführbar. Der mögliche Einfluß überdauernder Persönlichkeitseigenschaften wurde jedoch durch den NEO-FFI und durch die Sensation Seeking Scale erfaßt.

Wie die bildgebenden Untersuchungen der neurophysiologischen Korrelate induzierter Emotionen bei Gesunden zeigen, kommt es bei extern induzierten, also situationsabhängigen Emotionen (z.B. bei Traurigkeit, aber auch bei angenehmen Emotionen) zu einer Zunahme des regionalen Blutflusses bzw. Aktivierungen u.a. des inferioren und orbitofrontalen Kortex, im limbisch-paralimbischen Bereich (Pardo et al. 1993; George et al. 1995a; Lane et al. 1997b; Reiman et al. 1997; Paradiso et al. 1999), sowie darüber hinaus zu einem reduzierten Blutfluß u.a. im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Mayberg et al. 1999). Neuere Ergebnisse von (Kimbrell et al. 1999) scheinen darauf hinzuweisen, daß ein kortikaler baseline-Hypermotabolismus mit einem antidepressiven Response auf niederfrequente rTMS assoziiert ist, während ein kortikaler baseline-Hypometabolismus ein besseres antidepressives Ansprechen auf hochfrequente rTMS erwarten läßt. Es erscheint damit also nicht ausgeschlossen, daß bei dieser Untersuchung individuelle vorausgegangene Tagesereignisse, aber auch situative Eindrücke während der Untersuchung zu einem veränderten Baseline-Metabolismus und damit zu einem veränderten Ansprechen auf niederfrequente TMS geführt haben könnte.

Neben den psychologischen Einflußfaktoren könnten aber auch individuelle Varianten der kortikalen anatomisch-morphologischen Gegebenheiten, die komplexe funktionelle Organisation der stimulierten kortikalen Regionen sowie die individuell möglicherweise unterschiedlich ausgeprägte regulatorische und kompensatorische Mechanismen für die starke Streuung und für die inkonsistenten Reaktionen einen Einfluß haben. Durch die standardisierte Bestimmung der Stimulationsregionen trotz unterschiedlicher Kopfformen könnten im Einzelfall unterschiedliche Substrukturen des dorsolateralen bzw. den anteromedialen Kortex getroffen worden sein. Trotz einheitlichen Spulenwinkels in Bezug zur Schädeloberfläche war der relative Winkel des magnetischen Feldes in Bezug auf die durch die individuelle Faltung des Kortex bedingte zytoarchitektonischen Strukturen unbekannt. So blieb es wahrscheinlich zufällig, ob in der Summe mehr inhibitorische Interneurone oder mehr exzitatorische Neurone stimuliert wurden. Über die regulatorischen und kompensatorischen Funktionen, die über eine so plötzliche Veränderung des aktuellen, individuellen Gleichgewichtszustandes von Erregung und Hem-

mung durch die TMS sicherlich ausgelöst werden, ist nur wenig bekannt. Aber auch diese Funktionen könnten individuell unterschiedlich ausgeprägt sein.

Die physiologische Wirkungsmechanismen in Abhängigkeit von den jeweiligen Stimulationsparameter sind noch nicht eindeutig geklärt. Die gegenwärtige Arbeitshypothese ist die, daß hochfrequente rTMS die synaptische Effizienz, analog zur LTP steigert und niederfrequente rTMS die synaptische Effizienz, analog zur LTD senkt (Goddard et al. 1969; Malenka 1994; Pascual-Leone et al. 1994e; Chen et al. 1997a; Malenka und Nicoll 1997; Post et al. 1997; Weiss et al. 1997; Berardelli et al. 1998; Wassermann et al. 1998; Post und Speer 2000). Diese Ergebnisse konnten z.T. auch durch PET-Untersuchungen gestützt werden, danach steigt der regionale Blutfluß nach hochfrequenter rTMS (Paus et al. 1997a), während der regionale Glucose-Metabolismus nach niederfrequenter rTMS sinkt (Kimbrell et al. 1999). Andere Studien allerdings (Bohning et al. 1997; Fox et al. 1997; Paus et al. 1997a; Bohning et al. 1999) unterstützen diese Hypothese nicht. An Untersuchungen bei zwei depressiven Patienten gelang allerdings der Nachweis einer Normalisierung des baseline-Hypometabolismus bzw. der Hypoperfusion nach hochfrequenter 20 Hz rTMS (George et al. 1995b), (Speer et al. 1999), bei zwei depressiven Patienten mit comorbider PTSD wurde über eine Verminderung des Hypermetabolismus und klinischer Besserung nach 1 Hz rTMS des rechten präfrontalen Kortex berichtet (McCann et al. 1998). In der neuen PET-Studie von Speer (2000) wurde jedoch ebenfalls eine gegensätzliche Wirkung von nieder- vs. hochfrequenter rTMS auf den präfrontalen rCBF und eine negative Korrelation der antidepressiven Wirkung beschrieben, so daß sich die obige Hypothese zunehmend durchzusetzen scheint.

Diese Hypothese der Frequenzabhängigkeit wird jedoch relativiert durch tierexperimentelle Befunde (Grasi et al. 1996; Li et al. 1998). Danach könnte die Exzitabilität und die Richtung der neuroplastischen Veränderungen nach niederfrequenter Stimulation von den vorausgegangenen Feuerungsaktivitäten der Zelle abhängen. Der LTD-Effekt von niederfrequenter Stimulation benötigt eine vorausgegangene Konditionierung durch hochfrequente Stimulation in der Amygdala (Li et al. 1998) und im Hirnstamm (Grasi et al. 1996). Beide Forschungsgruppen fanden heraus, daß niederfrequente Stimulation bei naiven Zellen LTP produziert, wenn diese Zellen aber vorher einer hochfrequenten Stimulation ausgesetzt waren, eine LTD resultiert. Diese Ergebnisse könnten ein weiterer Hinweis für ein unterschiedliches Ansprechen nach niederfrequenter rTMS in Abhängigkeit von vorausgegangenen Ereignissen sein.

Betrachtet man die Mittelwertsveränderungen bei den Stimmungsskalen, läßt sich, trotz fehlender signifikanter Veränderungen nach α -Korrektur, ein leichter Trend zur

Stimmungsabnahme nach Stimulation des rechten DLPFC und zur Stimmungsverbesserung nach Stimulation des rechten AMPFC erkennen. Ein schwacher Hinweis auf eine Stimmungsabnahme nach Stimulation des linken AMPFC findet sich ebenfalls.

Bei allen bisherigen rTMS-Studien mit hochfrequenter Stimulation fanden sich nach Stimulation des linken DLPFC die stärksten Veränderungen (vgl. George et al. 1996b; Pascual-Leone et al. 1996a; George et al. 1999a), während dieselben Parameter über der rechten Hemisphäre nicht antidepressiv (Pascual-Leone et al. 1996b), sondern sogar eher antimanisch (Grisaru et al. 1998b) wirksam zu sein scheinen. Niedrigfrequente rTMS über der rechten Hemisphäre scheint hingegen bei depressiven Patienten (Pascual-Leone et al. 1998a; Klein et al. 1999) und bei Patienten mit PTSD (McCann et al. 1998) wirksamer zu sein (vgl. Post und Speer 2000).

In dieser Studie konnte ein leichter Trend zur Stimmungsabnahme nach niedrigfrequenter Stimulation des rechten DLPFC festgestellt werden. Falls in weiteren Probandenstudien dieses Ergebnis gestützt werden kann, wäre damit nach niedrigfrequenter Stimulation des rechten DLPFC dasselbe Paradoxon zu verzeichnen wie nach hochfrequenter Stimulation des linken DLPFC, daß nämlich bei gesunden Probanden der entgegengesetzte Effekt vorhanden sein könnte wie bei depressiven Patienten.

Für diesen paradoxen Effekt (gesunde Probanden vs. depressive Patienten) gibt es bislang nur Vermutungen. Pascual-Leone (1996a) sieht die Ursache in der vorübergehenden Stimmungsverschlechterung nach hochfrequenter rTMS des linken DLPFC bei gesunden Probanden in einer vorübergehenden linksfrontalen Aktivitätssteigerung analog der, wie sie auch nach induzierter Traurigkeit beobachtet werden konnte (Pardo et al. 1993). Manifest depressive Patienten weisen demgegenüber eine frontale Hypoaktivität auf (George et al. 1994), die nach hochfrequenter rTMS des linken DLPFC gebessert wird (Speer et al. 1999). George (1996b) hingegen vermutete als Erklärung der von ihm gefundenen Effekte in seiner Probandenstudie, daß die Stimmungsverschlechterung nach linksfrontaler Stimulation eher durch eine konsekutive, reaktive Verminderung der Funktion des linken DLPFC zu erklären sei analog zum Mechanismus der Todd'schen postiktalen Lähmung, die gelegentlich als Folge einer exzessiven ictalen Feuerungsaktivität zu beobachten ist. Neuere TMS-Forschungen in Kombination mit Bildgebung scheinen eher die erstere Erklärung zu bestätigen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die bei dieser Untersuchung sich abzeichnende Tendenz einer inversen Reaktion nach Stimulation des anteromedialen vs. dorsolateralen rechten präfrontalen Kortex. So kam es in der (nichtsignifikanten) Tendenz, jedenfalls wenn man die Ergebnisse der visuell-analogen Stimmungsskalen betrachtet, nach Stimulation des rechten anteromedialen präfrontalen Kortex zu einer leicht-

ten Stimmungsverbesserung, nach Stimulation des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex zu einer leichten Stimmungsverschlechterung. Die Wirkung einer Stimulation des anteromedialen präfrontalen Kortex ist bislang noch nicht untersucht worden, ein negativer reziproker funktioneller Antagonismus ist in der Literatur ebenfalls nicht beschrieben. In den meisten Studien über neuroanatomische Korrelate nach induzierten Emotionen fanden sich meist keine Veränderungen im Bereich des dorsolateralen, häufig aber im Bereich des anteromedialen präfrontalen Kortex (vgl. Reiman et al. 2000). Mayberg (1999) fand jedoch eine reziproke funktionelle Interaktion zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und den limbisch-paralimbischen Strukturen (v.a. anterior G. cinguli), die bei der Stimmungsregulation wesentlich beteiligt seien. Es erscheint jedoch fraglich, ob diese tieferen limbisch/paralimbischen Regionen durch eine anteromediale präfrontale Stimulation erreicht werden können.

Aus neuropsychologischer Sicht (Fuster 1997) erscheint es aber dennoch vorstellbar, daß eine reziproke funktionelle Interaktion zwischen dem anteromedialen und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex besteht, wenn man sich vergegenwärtigt, daß im anteromedialen präfrontalen Kortex mit seinen engeren Verbindungen zur Amygdala und den limbisch-paralimbischen Strukturen eher die durch vorausgegangene, evtl. angstbesetzten Lernerfahrungen beeinflussten exekutiven Funktionen moduliert werden, während im dorsolateralen präfrontalen Kortex mit seinen engeren Verbindungen zum Belohnungssystem und zu den prämotorischen Feldern eher die in die Zukunft gerichteten Handlungsentwürfe und Zielvorstellungen generiert werden.

Es sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig, um die vorliegenden tendenziellen Befunde zur Stimmungsmodulation zu erhärten und die daraus sich ergebenden Hypothesen weiter zu klären.

4. 1. 3. Explorative Befunde bei den Befindlichkeitseffekten

Befindlichkeitseffekte, d.h. Effekte, die nicht unmittelbar der Stimmung zuzuordnen sind, wurden bislang nur kaum untersucht. Pascual-Leone (1996) fand in seiner Untersuchung nach hochfrequenter rTMS über dem präfrontalen und mittfrontalen neben lateralisierten Stimmungsänderungen eine leichte, nicht signifikante Zunahme von Angst und eine diskrete, nicht signifikante, Zunahme von Müdigkeit, jeweils ohne wesentlichen Seitenunterschied. Mosimann et al. (2000) fanden in ihrer Probandenstudie keine signifikanten Änderungen im Vergleich der gemittelten Abweichungen gegenüber der baseline nach realer und sham-Stimulation bei Müdigkeit, die sowohl nach realer als auch nach sham-Stimulation etwas zunahm. Der Vergleich der Abweichungen von der baseline der VAS Angst erreichte jedoch knapp die Signifikanzgrenze, wobei diese Diffe-

renz vor allem durch eine Abnahme der Angst nach sham-Stimulation zustande kam. In beiden Studien wurden die Ergebnisse der Befindlichkeitsskalen nicht weiter diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals in einem explorativen Ansatz die Wirkung niederfrequenter rTMS auf eine Vielzahl weiterer Befindlichkeitsparameter (Aktiviertheit, Konzentriertheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extravertiertheit, Introvertiertheit, Selbstsicherheit, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit, Verträumtheit und Vertrautheit) untersucht. Ähnlich wie bei den Stimmungsskalen zeigten sich auch hier deutliche individuelle Unterschiede mit z.T. ausgeprägten individuellen Reaktionen. Für die Interpretation dieses Phänomens der Variabilität kann von ähnlichen Überlegungen wie bei der Diskussion der Stimmungseffekte ausgegangen werden. Überraschenderweise ergaben sich im Vergleich zur baseline bei verschiedenen Befindlichkeitsskalen sogar deutlichere Effekte als bei den Stimmungsskalen.

Bei allen Skalen ergaben sich bei verschiedenen Stimulationsregionen erkennbare Effekte, bei den Skalen Aktiviertheit, Extravertiertheit, Introvertiertheit, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Verträumtheit, Ruhe und Globaler Zustand waren bei einzelnen Stimulationsregionen auch signifikante Effekte über die Zeit feststellbar. Dies deutet darauf hin, daß durch den präfrontalen Kortex nicht nur die Stimmung, sondern ein breites Spektrum von Befindlichkeiten moduliert sein könnte. Die Stimulation des rechten DLPFC ergab insbesondere eine Abnahme von Extravertiertheit, Vertrautheit und des Globalen Zustandes, Stimulation des linken DLPFC ergab eine Abnahme insbesondere der Erregtheit, Zunahme der Verträumtheit und der Ruhe. Die Stimulation des rechten AMPFC ergab eine Zunahme von Ärger, im Trend auch eine Zunahme der Selbstsicherheit, der Extravertiertheit und der Aktiviertheit. Die Stimulation des linken AMPFC ergab insbesondere eine Abnahme der Aktiviertheit, Zunahme der Introvertiertheit, im Trend auch Zunahme der Benommenheit und Abnahme der Empfindlichkeit und der Angst. Nach occipitaler Stimulation fanden sich nur wenige, nichtsignifikante Änderungen.

Eingeschränkt werden diese explorativen Ergebnisse durch Inkonsistenzen zwischen den EWL-G und visuell-analogen Skalen: So zeigte sich z.B. zwar bei der VAS „Aktiviertheit“ eine nichtsignifikante Zunahme nach Stimulation des rechten AMPFC und des occipitalen Kortex und Abnahme bei den übrigen Bedingungen, bei der EWL-G-Subskala „Aktiviertheit“ fanden sich jedoch lediglich Abnahmen bei den Bedingungen DLPFC rechts und AMPFC links mit nicht wesentlich veränderten Werten bei den anderen Bedingungen. auch die Ergebnisse bei der VAS „Angstfrei“ und EWL-G „Ängstlichkeit“ waren nur teilweise konsistent. Dies könnte aber auch z.T. durch die unterschiedliche Skalenkonstruktion erklärbar sein. Aber auch innerhalb der EWL-Subskalen erga-

ben sich nur eingeschränkte Konsistenzen zwischen den Skalen Aktiviertheit/Desaktiviertheit sowie Extravertiertheit/Introvertiertheit.

Besonders interessant erscheinen die Ergebnisse im Direktvergleich der verschiedenen präfrontalen Bedingungen. Signifikante lateralisierte Effekte zeigten sich vor allem bei der Skala Extravertiertheit, hier sowohl dorsolateral (Abnahme rechts, diskrete Zunahme links) vor allem aber auch anteromedial (Zunahme rechts, Abnahme links). Weitere signifikante lateralisierte Effekte zeigten sich dorsolateral bei den Skalen Erregtheit (Abnahme links, diskrete Zunahme rechts) und Verträumtheit (kein Effekt rechts, deutliche Zunahme links), anteromedial ergaben sich signifikante lateralisierte Effekte bei den Skalen der Aktiviertheit (Zunahme rechts, Abnahme links).

Im Direktvergleich dorsolateral und anteromedial ergab sich eine hochsignifikante Differenz bei der Skala Extravertiertheit (Abnahme dorsolateral und Zunahme anteromedial) und des globalen Zustandes (Abnahme dorsolateral, diskrete Zunahme anteromedial) auf der rechten Seite, auf der linken Seite ergaben sich schwächere Signifikanzen bei der Skala Aktiviertheit (uneinheitliche Tendenz dorsolateral, Abnahme anteromedial) und bei der Skala Empfindlichkeit (schwache Abnahme dorsolateral, stärkere Abnahme anteromedial).

Die Ergebnisse bei den Schmerzskaalen sind konsistent mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen von George (1996b), bei der die occipitale Stimulation ebenfalls am wenigsten schmerzhaft war, auch bei Pascual-Leone (1996a) war die mittfrontale Stimulation weniger schmerzhaft als die dorsolateralen präfrontalen Stimulationsbedingungen. Bei den präfrontalen Simulationsbedingungen wurde bei allen Probanden in unterschiedlichem Ausmaß die mimische Muskulatur mitstimuliert, was sich in mehr oder weniger deutlichem Zucken der beteiligten Muskulatur bei den einzelnen Impulsen zeigte. Bei der occipitalen Stimulation zeigte sich bei keinem Probanden sichtbare Muskelzuckungen, vermutlich ist das occipitale Gebiet weniger dicht sensibel innerviert. Ein Einfluß der Schmerzwahrnehmung während und/oder nach der Stimulation auf die Stimmung und Befindlichkeit kann sicherlich nicht ausgeschlossen werden, allerdings zeigten sich im präfrontalen Bereich keine signifikanten Unterschiede der Schmerzwahrnehmung, so daß in diesem Bereich eine gleichartige schmerzbedingte Verfälschung der Probandenreaktionen in Richtung auf vermehrtem Ärger oder Stimmungsverschlechterung anzunehmen ist. Diese schmerzbedingte Verfälschung muß jedoch derzeit als methodisch bedingt in Kauf genommen werden. Ob eine medikamentöse und/oder lokalanästhetische Behandlung der Stimulationsregion veränderte Ergebnisse bringt, müßte in weiteren Studien untersucht werden.

Bei der Interpretation der Befindlichkeitsergebnisse sind die gleichen methodenkritischen Überlegungen und Limitierungen zu berücksichtigen wie bei der Diskussion der Stimmungsskalen. Da die meisten Untersuchungen terminbedingt am späten Nachmittag oder am Abend stattfanden, sind vor allem Verzerrungen durch Erschöpfung und Ermüdung nach den vorausgegangenen Tagesaktivitäten denkbar. Dies könnte möglicherweise die Ergebnisse insbesondere in den Skalen Aktiviertheit, Konzentriertheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit, Verträumtheit und Ruhe beeinflusst haben. Weitere Verzerrungen sind durch die stimulationsbedingten Schmerzreize zu erwarten. Darüber hinaus sind auch in Bezug auf die Befindlichkeit Stait- und Trait-abhängige Unterschiede im Baseline-Metabolismus im Bereich des präfrontalen Kortex der Probanden wahrscheinlich, die zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf niederfrequente rTMS im Sinne der Untersuchungen von Kimbrell (1999) und Speer (2000) geführt haben können.

Unter Berücksichtigung der Lateralitätshypothesen von Sperry (1969), Diamond (1974), Rotenberg (1982) und Davidson (1990), sowie der neueren Ergebnissen der Hirnforschung (Fuster 1997; Lane et al. 2000) läßt sich zur besseren Veranschaulichung ein grob vereinfachtes, hypothetisches funktionales Modell des präfrontalen Kortex umreißen (vgl. Abb. 4):

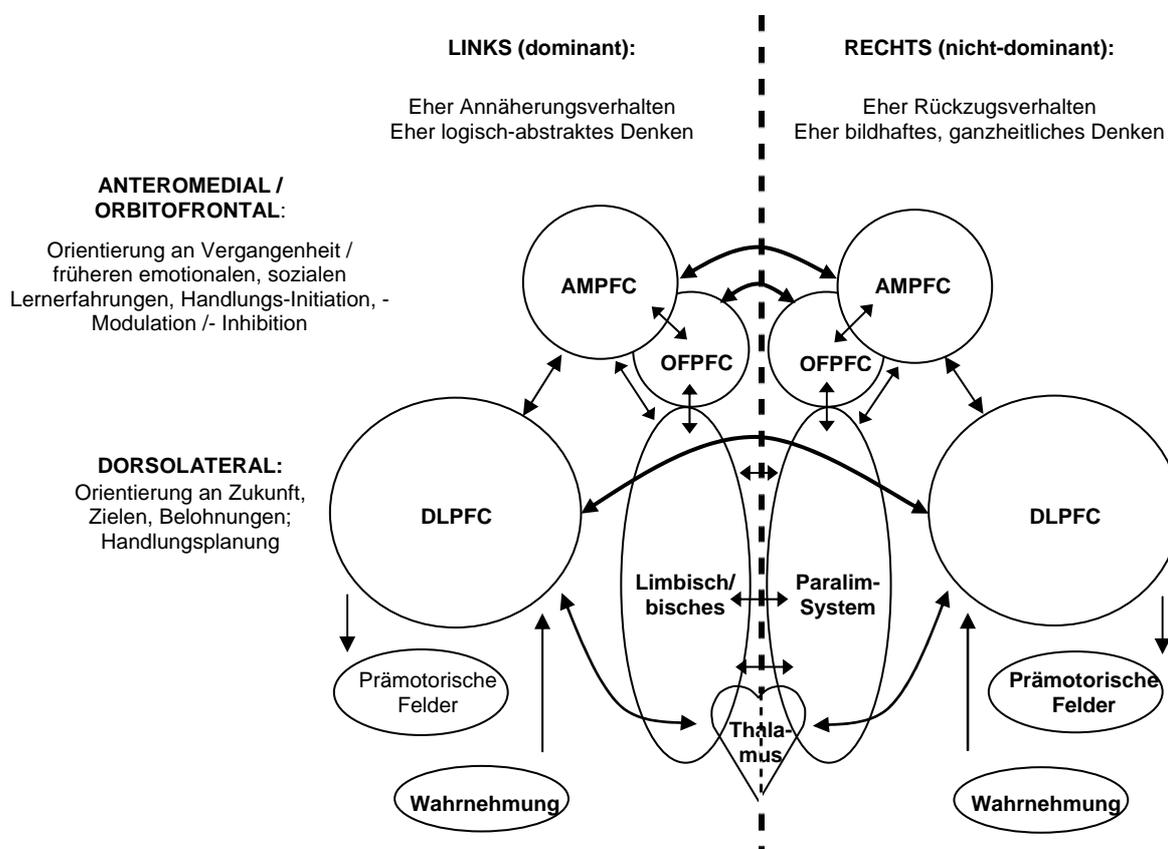


Abb. 4: Hypothetisches funktionales Modell des präfrontalen Kortex und seinen wichtigsten Verbindungen (grob vereinfacht)

Es kann davon ausgegangen werden, daß die verschiedenen präfrontalen Zentren, anteromedialer präfrontaler Kortex (AMPFC), orbitofrontaler präfrontaler Kortex (OMPFC) und dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) in einer engen, reziprok regulierten funktionellen Beziehung untereinander und zu den weiteren Systemen (u.a. dem limbisch-paralimbischen System) stehen. Eine funktionelle Unteraktivität eines Zentrums führt so zu einer relativen Überaktivität der benachbarten Zentren und umgekehrt und somit zu einer Dysregulation mit verändertem Gleichgewicht der präfrontalen Systeme.

Legt man nun zusätzlich die Hypothese von Post, Speer und George (George et al. 1999a; Post und Speer 2000; Speer et al. 2000) zugrunde, daß hochfrequente rTMS die kortikale Exzitabilität erhöht, niederfrequente rTMS hingegen zu inhibitorischen Effekten führt, erscheint das obige Modell hilfreich zu sein, bisherige Ergebnisse zur rTMS aber auch die Ergebnisse aus dieser Studie in ihrer funktionalen Auswirkung auf das Gesamtsystem besser zu verstehen.

Die hochfrequente Stimulation des linken DLPFC würde dann bei einer Untergruppe manifest depressiver Patienten mit einer links dorsolateral präfrontalen Hypoaktivität zu einer funktionellen Stärkung des linken DLPFC und somit zu einer verstärkten Hinwendung zum Annäherungsverhalten, zur zukunftsgerichteten Aktivität mit verbesserten sozialen Kontakten führen, die überstarke Vergangenheitsorientierung (linker AMPFC) und das angstbetonte Vermeidungsverhalten (rechter DLPFC) würden relativ an Einfluß verlieren. Umgekehrt hierzu könnte es sich bei niederfrequenter Stimulation des rechten DLPFC verhalten. In beiden Fällen resultiert somit eine Verbesserung zumindest einiger Teilaspekte der Depression.

Bei gesunden Probanden scheint dieser Effekt nicht ausgeprägt zu sein, da vermutlich bei den meisten Probanden gegenregulatorische Prozesse viel schneller greifen und das Gesamtsystem besser ausbalanciert ist. Die von (Pascual-Leone et al. 1996a) und (George et al. 1996b) berichtete inverse Reaktion (Stimmungsverschlechterung nach hochfrequenter Stimulation des linken DLPFC) bei gesunden Probanden ist dagegen nur schwach ausgeprägt und konnte durch nachfolgenden Studien nicht weiter erhärtet werden. Möglicherweise liegt hier ein gegenregulatorischer Effekt vor (vgl. George et al. 1996b). Vorübergehende, extern oder intern induzierte Stimmungsänderungen gesunder Probanden führen hingegen vor allem zu Aktivitätssteigerungen im orbitofrontalen, anteromedialen und limbisch-paralimbischen System (Pardo et al. 1993; George et al. 1995a, u.a.; Lane et al. 1997b; Reiman et al. 1997), sowie zusätzlich Aktivitätsminderungen im rechten DLPFC (Mayberg et al. 1999). Insgesamt wird deutlich, daß die Stimmungsregulation ein äußerst komplexes Geschehen ist und viele verschiedene Zentren involviert sind.

Die bei dieser Untersuchung bei gesunden Probanden explorativ gefundenen Hinweise auf Befindlichkeitsänderungen bei fehlendem Nachweis von Stimmungseffekten stützen die Annahme, daß im präfrontalen Kortex vorwiegend handlungs- und reflexionsbezogene Befindlichkeitsqualitäten reguliert werden.

Nach dem obigen Modell wird nachvollziehbar, daß eine niederfrequente Stimulation des linken AMPFC die Handlungsbereitschaft für Annäherungsverhalten aber auch die Verarbeitung vom limbisch-paralimbischen System aufsteigender emotionaler Impulse hemmt, es resultiert eine tendenzielle Abnahme von Aktiviertheit, Konzentriertheit, Extravertiertheit und eine Zunahme von Introvertiertheit, Selbstsicherheit, Verträumtheit bei Abnahme von Empfindlichkeit, Ärger und Angst.

Die niederfrequente Stimulation des rechten AMPFC scheint dagegen eher die Handlungsbereitschaft für Vermeidungs- und Rückzugsverhalten sowie die Verarbeitung aufsteigender, eher negativer emotionaler Impulse zu hemmen, so daß sich ein funktionelles Übergewicht des linken AMPFC im Sinne eines Annäherungsverhaltens und vermehrter Handlungsinitiative ergeben könnte. Es resultiert bei den Ergebnissen eine tendenzielle Zunahme von Aktiviertheit, Extravertiertheit, Selbstsicherheit aber auch von Ärger sowie eine Abnahme von Desaktiviertheit, Müdigkeit, Empfindlichkeit, und ebenfalls auch Abnahme von Angst. Die Selbstsicherheit stieg am deutlichsten nach Stimulation des rechten AMPFC, jedoch auch bei allen anderen Stimulationsbedingungen leicht an, was die Interpretation erschwert.

Denkbar wäre allerdings auch, daß durch die niederfrequente Stimulation des rechten AMPFC ein funktionelles Übergewicht des rechten DLPFC resultieren könnte. Dafür spricht die bei dieser Untersuchung gezeigten, hochsignifikante inverse Reaktion bei der Skala Extravertiertheit, die nach Stimulation des rechten AMPFC leicht stieg, nach Stimulation des rechten DLPFC deutlich abfiel. Zusätzlich kam es bei letztere Bedingung zu einem Abfall der Aktiviertheit, Konzentriertheit und des globalen Zustandes und zu einem leichten Anstieg von Introvertiertheit, Desaktiviertheit, Selbstsicherheit, Empfindlichkeit, Ärger und der Ruhe. Dies Ergebnis steht etwas im Widerspruch zur Lateralitäts-Hypothese von Davidson (1990), wonach Annäherungsverhalten linkshemisphärisch und Rückzugsverhalten rechtshemisphärisch assoziiert ist. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann dagegen vermutet werden, daß Extravertiertheit als vorwiegend handlungs- zukunfts- und evtl. belohnungsbezogene Emotionalität eher mit dem rechten als mit dem linken DLPFC assoziiert ist, was wiederum die Hypothese von Tucker (1981), wonach die Grundemotionen vorwiegend rechtshemisphärisch angesiedelt seien.

Nach Stimulation des linken DLPFC war am auffälligsten ein deutlicher Abfall der Erregtheit mit deutlicher Seitendifferenz bei gleichzeitiger Zunahme von Verträumtheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit und der Ruhe. Dies ist wiederum im Rahmen des obigen Modells im Sinne einer Inhibition der zukunfts- und annäherungsgerichteter Handlungs- und Planungsaktivität erklärbar.

Sicherlich kann das obige Modell bzw. die dahinterstehenden funktionalen Hypothesen die komplexen und integrativen Funktionen des präfrontalen Kortex nur sehr grob abbilden. Insgesamt ergeben sich bei den vorliegenden Ergebnissen der Befindlichkeitsskalen aber Hinweise auf eine komplexe funktionelle Beteiligung des präfrontalen Kortex bei der Regulation von Befindlichkeitsqualitäten und auf antagonistische Tendenzen sowohl in der Lateralisierung als auch zwischen den dorsolateralen und anteromedialen Regionen, zumindest in den Bereichen Aktiviertheit, Extravertiertheit, Erregtheit, Empfindlichkeit und Ärger. Die Veränderungen nach rTMS im Bereich der Befindlichkeitsvariablen sind nach den vorliegenden Ergebnissen deutlicher ausgeprägt als im Bereich der Stimmungsvariablen, aber ebenfalls individuell sehr unterschiedlich und z.T. widersprüchlich. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich mit größeren Probandenzahlen sind daher sicherlich sinnvoll.

4. 1. 4. Explorative Befunde zum Einfluß von Persönlichkeitsvariablen

Der Einfluß von Persönlichkeitsvariablen wurde in den bisherigen TMS-Studien noch nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden der NEO-FFI und der SSS als Meßinstrumente für Persönlichkeitsvariablen eingesetzt. Die Rohdaten des NEO-FFI zeigten in allen Subskalen nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden. Die Ergebnisse der Korrelationen der NEO-FFI Subskalen, mit den gemittelten Veränderungen nach den verschiedenen rTMS Bedingungen ergaben ein inkonsistentes Bild. Bei Stimmungsskalen fanden sich keine signifikanten Korrelationen, im Bereich der Befindlichkeitsskalen ergaben sich bei allen Stimulationsbedingung außer bei der rechts dorsolateralen Bedingung bei einzelnen Subskalen schwach signifikante Korrelationen. Von den einzelnen NEO-FFI-Subskalen korrelierten am häufigsten die Skalen „Offenheit für „Erfahrung“, „Gewissenhaftigkeit“ und „Verträglichkeit“, die Skalen „Extraversion“ und „Neurotizismus“ korrelierten jeweils nur einmal signifikant. Eine Untersuchung der Korrelationen mit den baseline-Werten und ein Extremgruppenvergleich wurde nicht vorgenommen.

Es ist anzunehmen, daß die geringen interindividuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden für die schwachen und inkonsistenten Korrelationen ursächlich sind. Vermutlich war der NEO-FFI für die Probandengruppe dieser Untersu-

chung zu wenig sensitiv, bzw. die Probanden wiesen hinsichtlich der Merkmale, die mit dem NEO-FFI erfaßt werden, eine zu große Homogenität auf. Auf eine systematische Auswertung und Interpretation der umfangreichen Daten wurde verzichtet, dies hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich mit höheren Probandenzahlen sind sicherlich sinnvoll, aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint es nicht ausgeschlossen, daß sich bei systematischer Auswertung und Interpretation im Rahmen eines Persönlichkeitsmodells eindeutigere Ergebnisse zeigen.

Bei dem NEO-FFI handelt es sich um ein faktorenanalytisch entwickeltes Konstrukt zur Erfassung individueller Persönlichkeitsmerkmale, ohne Rückgriff auf klinische oder neurophysiologische Kriterien oder Grundannahmen. Als „Breitbandverfahren“ beansprucht der Test, einen groben, aber vollständigen Überblick über die wichtigsten Dimensionen individueller Persönlichkeitsunterschieden zu geben. Bei gesunden Probanden ist es jedoch fraglich, ob Abweichungen innerhalb der einzelnen Skalen sich neurofunktionell in umschriebenen Regionen manifestieren könnten. In der vorliegenden Arbeit waren die individuellen Unterschiede ohnehin zu gering. Möglicherweise sind andere Persönlichkeitstests geeigneter, prädiktive Variablen für eine Reagibilität für rTMS zu erfassen.

Insgesamt ergaben sich bei den allgemeinen Persönlichkeitsmerkmalen, die in dieser Studie mit dem NEO-FFI erfaßt wurden, keine Hinweise auf prädiktive Merkmale.

Beim Sensation-Seeking-Score zeigten die Rohwerte der einzelnen Subskalen und auch der General-Score etwas höhere Streuungen als beim NEO-FFI. Die Korrelationen der Ergebnisse mit dem General-Score des Sensation-Seeking-Scores waren entsprechend etwas höher und konsistenter als die mit dem NEO-FFI. Auffällig war, daß sich die meisten signifikanten Korrelationen mit den Veränderungen nach links anteromedialer Stimulation ergaben, sowohl bei den Stimmungs- als auch bei den Befindlichkeitsskalen. Die vorliegenden Ergebnissen lassen vermuten, daß die Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ vor allem mit dem linken AMPFC assoziiert ist und daß von dieser habituellen und/oder physiologischen „Grundeinstellung“ die Reagibilität auf rTMS v.a. in Bezug auf Stimmung, Aktiviertheit, Extra- und Introvertiertheit abhängen könnte.

Der SSS basiert auf der biologischen Grundannahme Zuckermans, daß „Sensation Seeker“ Personen mit einer habituell niedrigen noradrenergen Katecholaminaktivität sind, die über das Suchen von neuen Eindrücken („Sensation Seeking“) versuchen, den Katecholaminspiegel so anzuheben, daß sie sich wohlfühlen. Personen mit

hohem Sensation Seeking haben eine hohe Neigung zu riskanten, aufregenden Aktivitäten und zur Abspaltung von Angst.

In dieser Untersuchung waren die Probanden, die hohe Werte im SSS aufwiesen – jedenfalls zum Baseline-Zeitpunkt der links anteromedialen Untersuchungsbedingung - eher depressiv ausgelenkt und erlebten sich eher desaktiviert, während die Probanden mit niedrigem Sensation Seeking eher in gehobenerer Stimmung, aktivierter und extravertierter waren. Bei diesen waren die Veränderungen nach der niederfrequenten rTMS des linken AMPFC ausgeprägter als bei den „Sensation Seekern“, und zwar in Richtung Stimmungsverschlechterung und Desaktivierung. Folgt man der Theorie Zuckermans, so könnte man die Ergebnisse dahingehend interpretieren, daß „Sensation Seeker“ möglicherweise eine funktionelle Hypoaktivität im Bereich des linken anteromedialen präfrontalen Kortex haben mit einem Defizit an innerer Aktivierung und inneren Belohnungsmöglichkeiten, wodurch sie kompensatorisch mehr Außenreize und mehr Belohnung über Außenaktivitäten, als Abwehr einer latenten Depression, benötigen. Die inverse Wirkung von rTMS des linken AMPFC bei „Sensation Seekern“ vs. „Nicht-Sensation Seeker“ könnte dann damit erklärt werden, daß möglicherweise die niederfrequente rTMS auf ein aktivierteres Hirnareal (in diesem Fall der linke AMPFC bei „Nicht-Sensation Seeker“) eine stärker hemmende Wirkung hat als auf ein eher desaktiviertes Areal. Dies wäre auch vereinbar mit den Ergebnissen von Kimbrell (1999), der nach 1 Hz rTMS bei Patienten mit einem Baseline-Hypermetabolismus einen stärkeren antidepressiven Effekt fand, während bei Patienten mit einem Baseline-Hypometabolismus 20 Hz rTMS effektiver war. Speer (2000) untermauerte mit seiner Untersuchung an depressiven Patienten die Annahme, daß niederfrequente (1 Hz) im Gegensatz zu hochfrequenter 20 Hz-rTMS eine insgesamt hemmende Wirkung auf die Stoffwechselaktivität ausübt. Er machte auch die Beobachtung, daß Patienten, die sich bei der einen Stimulationsfrequenz in der Stimmung verbesserten, bei der anderen Frequenz verschlechterten. Beide Autoren hatten jedoch nur eine Stimulation des linken DLPFC vorgenommen und nur die Depressivität untersucht.

In dieser Untersuchung erlebten sich „Sensation Seeker“ nach links anteromedialer Stimulation im Gegensatz zu den „Nicht Sensation Seekern“ in besserer Stimmung und etwas aktivierter. Dies könnte bedeuten, daß niederfrequente rTMS auf ein weniger aktiviertes Areal umgekehrt sogar wieder leicht aktivierend wirken könnte. Eine andere Erklärung für diese Phänomen wäre, daß bei „Sensation Seeker“ andere Areale als bei „Nicht-Sensation Seeker“ im linken AMPFC aktiviert sind, die durch die niederfrequente rTMS gehemmt wurden.

Sicherlich sind diese Überlegungen noch hypothetisch; es sind noch weitere Untersuchungen, v.a. mit höheren Fallzahlen und Berücksichtigung der anteromedialen Areale, erforderlich, um diese vorläufigen Ergebnisse zu untermauern.

4. 2. Weitere Perspektiven

Zur Untersuchung psychischer Prozesse hat die Methode der TMS in den letzten Jahren neben der funktionellen Magnetresonanztomographie und den schon lange etablierten Methoden wie z.B. dem EEG ihren Platz gefunden. Das Besondere an der TMS ist die Möglichkeit, die neuronale Aktivität der Hirnrinde nichtinvasiv, reversibel und mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung zu beeinflussen. Damit stellt sie neben den rein passiven bildgebenden und ableitenden sowie den invasiven Verfahren und Läsionsstudien eine Methode neuer Qualität dar. Unter Beachtung der Sicherheitsstandards gilt sie als sicher und schmerzarm.

Obwohl bereits eine größere Anzahl von klinischen TMS-Studien durchgeführt wurden, bei denen v.a. antidepressive Effekte nachgewiesen wurden, besteht nach wie vor noch ein großer Forschungsbedarf im Bereich der Grundlagenforschung, auch gibt es bislang nur wenige Probandenstudien.

Durch die hohe räumliche und zeitliche Auflösung ist die Methode der rTMS besonders geeignet zum Brain-Mapping, zur Erforschung kortikaler Schaltkreise und Regulationsmechanismen kognitiver Prozesse, der interhemisphärischen Konnektivität und kortikal-subkortikaler Rückkopplungsschleifen, insbesondere auch zur Erforschung der Neuroplastizität, der Wahrnehmung, des Lernens, der Sprachfunktionen, des Arbeitsgedächtnisses, des prozeduralen Gedächtnisses und der übrigen exekutiven Funktionen (vgl. Grafman 2000). Besonders die Kombination von rTMS mit funktionell bildgebenden Methoden ist hierbei vielversprechend (vgl. George et al. 2000a). Der Einsatz der Neuronavigation (Herwig et al. 2000) erlaubt es hierbei, das zu stimulierende Areal individuell präzise lokalisieren zu können.

Die große räumliche Ausdehnung des präfrontalen Kortex, seine komplexen, integrativen Funktionen und die vielfältigen Verschaltungen mit anderen Zentren stellen hierbei eine besondere Herausforderung dar, ein geeignetes experimentelles Design mit einer ausreichenden Kontrolle von Störvariablen zu entwickeln. Durch geeignete Reize zur internen oder externen Stimulation (z.B. emotionale Reize) kognitive und / oder Verhaltensaufgaben (z.B. zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses, der Planungsfähigkeit) können durch fMRI spezifische Areale identifiziert werden, die durch rTMS des präfrontalen Kortex erzielbaren Effekte sind jedoch sicherlich komplex, individuell sehr variabel und nur schwer mit hinreichender Güte meßbar. Zu berücksichtigen sind hierbei

auch die stets stattfindende transsynaptische Weiterleitung der Erregung. Außerdem müssen wichtige Störvariablen beachtet werden, v.a. Umgebungseinflüsse, zurückliegende Ereignisse, Erwartungen und Befürchtungen in Bezug auf das Experiment oder auf die Zukunft, Persönlichkeitsfaktoren, situative und circadiane Einflüsse. Zusätzlich spielen auch neurophysiologische Parameter wie z.B. das basale neuronale Aktivitätsniveau eine Rolle.

Bislang am besten untersucht ist die Stimmungsmodulation durch rTMS des DLPFC, bei gesunden Probanden waren die Effekte bei den meisten Studien jedoch nicht signifikant, die früheren Ergebnisse von George (1996b) und Pascual-Leone (1996a), in denen lateralisierte Stimmungseffekte beschrieben wurden, konnten nicht repliziert werden.

Es gibt noch relativ wenige Untersuchungen mit systematischem Vergleich der verschiedenen Stimulationsparameter, insbesondere Stimulationsfrequenz und Stimulationsorte. Bis heute besteht noch Unsicherheit darüber, wo die optimale Stimulationsorte liegen, welche Stimulationsparameter (Intensität, Frequenz, Impulsformen, Dauer, Anzahl und Intervalle) am wirksamsten sind (vgl. Sackeim 2000). In letzter Zeit mehrten sich Befunde, daß mittel- oder niederfrequente Stimulationen effektiver als hochfrequente Stimulation sein könnten (vgl. George et al. 2000b).

Auch für die unterschiedliche Wirkung derselben Stimulationsparameter bei gesunden Probanden und bei Patienten gibt es bislang nur Vermutungen, diskutiert wird eine kompensatorische Downregulation der neuronalen Aktivität mit konsekutivem präfrontalen Hypometabolismus bei der manifesten Depression (George et al. 1995a). Möglicherweise erfahren die für die Modulation der Affektivität zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke bei persistierender Traurigkeit neurohumorale, neurobiologische und physiologische Veränderungen, auch auf der strukturellen Ebene infolge neuronaler Plastizität (vgl. Herwig und Schönfeldt Lecuona 1999).

Ähnlich wie bei der ECT ist der genaue neuronale Wirkmechanismus auch bei der rTMS ist noch immer unklar, z.B. ist nicht eindeutig geklärt, ob rTMS einen positiven oder negativen Netto-Effekt auf die neuronale Aktivität ausübt (Paus 1999; Post et al. 1999). Weitgehend gesichert erscheint dagegen der unterschiedliche Einfluß hoch- vs. niederfrequenter Stimulation auf die kortikale Erregbarkeit sowie auf den kortikalen Blutfluß und Metabolismus (vgl. Post und Speer 2000; Ziemann und Hallett 2000). Die neurophysiologischen Wirkungen der TMS sind Gegenstand umfangreicher Tierversuche, untersucht wird derzeit v.a. der Effekt von kurzdauernder wie auch längerdauernder TMS auf die adrenergen β -Rezeptoren, die verschiedenen Konzentration der verschiedenen Monoamine und auf den Monoaminstoffwechsel, speziell im Hippocampusbereich

(vgl. Levkovitz et al. 1999; Belmaker et al. 2000). Bei den Tierversuchen wurde jedoch meist das ganze Gehirn stimuliert, es werden jedoch zunehmend Miniaturspulen entwickelt, die eine fokaleren Stimulation erlauben. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen bleibt dennoch limitiert. Es sind allerdings noch weitere Studien erforderlich, um die biologische Basis der rTMS besser zu verstehen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen erkennen, daß nicht nur dorsolaterale, sondern auch andere, z.B. anteromediale Stimulationsregionen effektiv sein könnten. Es ist auch zu vermuten, daß durch rTMS des präfrontalen Kortex nicht nur die Stimmungslage, sondern auch andere Befindlichkeitsqualitäten, insbesondere in Hinblick auf Aktiviertheit und Handlungsbereitschaft (z.B. Extraversion/Introversion, Selbstsicherheit, Introspektion, Zukunftsorientiertheit, Zielorientiertheit, Annäherungs- und Vermeidungsverhalten) modulierbar sein könnten. Da der präfrontale Kortex ein relativ großes Areal darstellt, in dem die verschiedensten Zentren angesiedelt sind (der dorsolaterale, anteromediale und orbitofrontale Kortex stellen nur eine sehr grobe Unterteilung dar), sind weitere TMS-Studien mit Untersuchung der übrigen relevanten präfrontalen Regionen, mit höherer Probandenzahl, wenn möglich mit Unterstützung durch Neuronavigation, erforderlich. Durch die Vielzahl der möglichen neuropsychologischen Effekte (s.o.) erscheinen zunächst noch weitere Untersuchungen mit einem eher explorativen Ansatz sinnvoll, bevor dann einzelne Wirkungen spezifisch untersucht werden.

In Zukunft könnten durch verbesserte Spulenkonstruktionen mit stärkerer Fokussierung oder durch Bündelung mehrerer Magnetfelder evtl. auch tiefer liegende subkortikale Strukturen, z.B. Regionen des limbischen Systems und des Thalamus erreicht und direkt stimulierbar werden, damit könnten möglicherweise neuartige Effekte erzielt, weitere Erkenntnisse über kortikal-subkortikale Schaltkreise gewonnen und neue klinische Anwendungsbereiche erschlossen werden. Durch TMS mit wechselnden Magnetfeldausrichtungen wäre es wahrscheinlich möglich, eine höhere Anzahl von Neuronen im gleichen Untersuchungsareal depolarisieren zu können.

Bei sehr vielen psychiatrischen Krankheitsbilder bestehen dysfunktionale Areale im präfrontalen Kortex, die durch Einsatz von rTMS moduliert werden könnten. Die klinischen Effekte der rTMS sind derzeit noch zu wenig robust, so daß es noch verfrüht ist, zu sagen, ob ein klinischer Einsatz der rTMS als Routineverfahren sich durchsetzen wird. Zur Weiterentwicklung der therapeutischen Anwendung der TMS werden derzeit mehrere Ansätze verfolgt (vgl. Sackeim 2000):

Zum einen geht die Entwicklung dahin, daß mit zunehmenden Verständnis der neurophysiologischen Wirkungsweise der rTMS mit seinen verschiedenen Stimulationsparameter, individuell optimierte Stimulationsparameter eine zunehmende Rolle spie-

len werden. Mit Hilfe bildgebender Verfahren wie hochauflösendes fMRI sowie der Methode der Neuronavigation können Regionen mit funktioneller Hypo- bzw. Hyperaktivität individuell identifiziert und diese, soweit durch rTMS zugänglich, gezielt mit den optimalen Stimulationsparametern beeinflusst werden.

Zum anderen wird versucht, weitere Response-Prädiktoren zu identifizieren, die geeignet sind, den individuellen Effekt besser vorhersagen zu können. Damit könnte die Indikation und ggf. die Wahl individuell optimierter Stimulationsparameter erleichtert werden. Diskutiert wurde z.B. eine geringere Wirkung von rTMS bei depressiven Patienten mit psychotischer Symptomatik (Grunhaus et al. 2000), Patienten mit höherem Alter (Figiel et al. 1998), aber auch bei Patienten mit größerer Schädeldicke, niedriger orbitofrontalen Aktivität, längerer Episodendauer (George et al. 2000b). Weitere Prädiktoren könnten durch spezifischere klinische Diagnostik mit Zuordnung zu Subtypen (u.a. Verlauf der Erkrankung, Reaktion auf Schlafentzug und/oder Medikamente, Reagibilität der HPA-Achse), durch Anwendung spezieller neuropsychologische Tests, oder durch EEG-gestütztes brain-mapping entwickelt werden.

Weiterhin besteht noch ein großer Forschungsbedarf in der Entwicklung optimaler Behandlungsschemata, um anhaltendere Effekte zu erzielen. Auch der Einsatz von rTMS als add-on-Verfahren zu etablierten Therapieformen wie z.B. medikamentöse Therapie, Lichttherapie, Psychotherapie gewinnt zunehmend an Beachtung.

Mit dem zunehmenden Wissen über die Aktivierung und Modulation neuronaler Netzwerke sowie über die Mechanismen der neuronalen Plastizität zeichnen sich neue Anwendungsbereiche der rTMS ab. Es ist seit längerem bekannt, daß gerade die Koinzidenz von verschiedenen externen Reizen die Bildung von synaptischen Verknüpfungen unterstützt und daß die Stärke der synaptischen Verknüpfung in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivierung moduliert wird (Malenka 1994; Xu et al. 1997; Li et al. 1998). Denkbar wäre die Möglichkeit, bifokale Stimulationen über verschiedene Areale gleichzeitig oder alternierend z.B. links- und rechtshemisphärisch, evtl. mit jeweils unterschiedlichen Stimulationsparametern, durchzuführen. Damit könnte möglicherweise die interhemisphärische Konnektivität, die bei allen psychischen Erkrankungen im Sinne einer beeinträchtigten Integrationsfähigkeit gestört ist, verbessert werden und evtl. eine Synapsenneubildung bzw. sprouting angeregt werden. Im Rahmen der Therapie der posttraumatischen Belastungsstörungen wird mit Erfolg die Methode des EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) angewandt (Shapiro 1989). Hierbei wird mit alternierender bilateraler Stimulation (durch horizontale Augenbewegungen, taktile oder akustische Reize) versucht, im Bereich der Amygdala „eingefrorene“ emotionale Erinnerungen wieder zu reaktivieren, wodurch eine Desensibilisierung, Weiterverarbeitung

und adaptive Integration der traumatischen Erinnerungen und eine kognitive Umstrukturierung ermöglicht wird (vgl. Hofmann 1999; Barrowcliff et al. 2001). Es erscheint durchaus denkbar, daß bilaterale rTMS auch im Rahmen dieses Konzeptes einsetzbar ist. Dies wäre auch als ein Versuch zu verstehen, LTD-ähnliche gegenregulatorische Prozesse im Bereich derjenigen spezifischen Synapsen anzuregen, die durch das Trauma massiv angeregt worden sind (vgl. Post und Speer 2000). Möglicherweise ist die Anwendung niederfrequenter rTMS im Kontext einer traumatischer Wiedererinnerung effektiver als die Anwendung im „Ruhezustand“.

Eine andere Möglichkeit wäre der Einsatz von rTMS zur Anregung von Differenzierung und Verknüpfung implantierter neuronaler Zellen und Gewebsimplantate, z.B. bei der Implantation dopaminergischer Zellen (Yurek et al. 1996; Kordower et al. 1998) oder bei der Überbrückung spinaler Traumata (Falci et al. 1997; Tuszynski et al. 1998). Bei spinalen Traumata könnten z.B. die Kombination von rTMS-induzierter Aktivierung von „oben“ mit einer Aktivierung von „unten“ durch Bewegungsmuster eine Neuroplastizität und eine adäquatere Bahnung erleichtern (vgl. Post und Speer 2000).

Weitere spekulative Möglichkeiten für die Anwendung von rTMS sind die Potenzierung des Effekts von schwachen Magnetfeldern, die bei der Schmerztherapie und im Tierversuch bei Epilepsie erforscht werden (McLean 1998), oder des Quenching-Effekts von schwachen Strömen (Weiss et al. 1998).

Eine weitere Perspektive könnte in Zukunft ein Wandel von einer rein interventionellen Anwendung von rTMS hin zu einem sekundär oder gar primär präventivem Ansatz sein, indem die Wirkung adäquater Stimulierung von Neuronen auf die Genexpression von neurotrophen oder neuroprotektiven Faktoren weiter erforscht wird, wie dies für bestimmte Substanzen, z.B. Lithium bereits nachgewiesen wurde (Nonaka et al. 1998; Chen et al. 1999; Mason et al. 1999).

Die Anwendung rTMS ist innerhalb der neurophysiologischen und neuropsychologischen Grundlagenforschung könnte somit dazu beitragen, ein zunehmend umfassenderes Bild über die normalen und pathologischen neurophysiologischen Prozesse, neuronale Informationsverarbeitung und Regulationsmechanismen des Gehirns, v.a. des präfrontalen Kortex zu erhalten. Dadurch könnte ein verbessertes Verständnis bestimmter psychiatrischer Erkrankungen gewonnen und neue Therapiemöglichkeiten erschlossen werden.

5. Zusammenfassung

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) findet seit einigen Jahren zunehmende Beachtung als potentielle Behandlungsform für eine Reihe von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Die umfangreichste Datenbasis liegt bisher für die Behandlung depressiver Störungen vor. In früheren rTMS-Studien wurde ein antidepressiver Effekt nach hochfrequenter Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und nach niederfrequenter Stimulation des rechten DLPFC nachgewiesen. In den ersten Studien mit hochfrequenter rTMS bei gesunden Probanden wurde über hemisphärisch lateralisierte Effekte berichtet, mit einer Stimmungsver-schlechterung nach Stimulation des linken DLPFC und Stimmungsverbesserung nach Stimulation des rechten DLPFC. Weitere Studien mit ähnlichen Stimulationsparameter konnten diese Ergebnisse jedoch nicht verifizieren. Stimmungseffekte nach niederfrequenter Stimulation wurden bei gesunden Probanden bislang nur in einer Studie untersucht. Effekte nach Stimulation des anteromedialen präfrontalen Kortex (AMPFC) wurden bislang nicht systematisch untersucht. Weitere, nicht stimmungsbezogene Befindlichkeitsqualitäten wurden bisher kaum einbezogen.

Fragestellung der Arbeit war, ob sich auch bei niederfrequenter rTMS signifikante lateralisierte Stimmungseffekte nachweisen lassen. In einem explorativen Teil wurde zusätzlich untersucht, ob sich Veränderungen weiterer Befindlichkeitsqualitäten zeigen. Zusätzlich wurde explorativ der Einfluß bestimmter Persönlichkeitszüge auf die Reagibilität der Probanden bei den einzelnen Untersuchungsbedingungen untersucht.

In einem randomisierten cross-over Design erhielten 16 rechtshändige Probanden eine niederfrequente rTMS (0,5 Hz, 150 Stimuli pro Sitzung, 120% der individuellen motorischen Schwelle) des rechten und linken DLPFC, rechten und linken AMPFC sowie des occipitalen Kortex. Die Messung der Stimmung und der Befindlichkeit erfolgte mit einer standardisierten Selbstrating-Skala (Eigenschaftswörterliste, Globalform) mit 15 Subskalen sowie mit 8 visuellen Analogskalen. Zur Messung der Persönlichkeitszüge wurden der NEO-FFI und der Sensation-Seeking-Test (SSS, Globalskala) eingesetzt.

Bei allen Skalen zeigten sich deutliche individuelle Unterschiede und inkonsistente Reaktionen. Bei den Stimmungsskalen ergaben sich nach α -Korrektur keine signifikanten Effekte, Tendenzen waren jedoch erkennbar. Auch im direkten Vergleich zwischen den einzelnen Regionen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Befindlichkeitsskalen waren die Effekte z.T. stärker als bei den Stimmungsskalen. Nach rechts dorsolateraler Stimulation kam es vor allem zu einer Abnahme von Extravertiertheit, Vertrautheit, Konzentriertheit und des globalen Zustandes. Links dorsolateral fand sich im Wesentlichen eine Abnahme der Erregtheit sowie eine Zunahme der Verträumtheit und der Ruhe. Nach rechts anteromedialer Stimulation kam es vor allem zu einer Zunahme der Selbstsicherheit und von Ärger. Links anteromedial war eine Zunahme von Introvertiertheit und Benommenheit sowie eine Abnahme von Aktiviertheit, Empfindlichkeit und der Angst zu verzeichnen. Nach occipitaler Stimulation fanden sich kaum Änderungen. Im Vergleich zur occipitalen Kontrollbedingung zeigten sich rechts dorsolateral eine Zunahme der Empfindlichkeit und eine Abnahme der Aktiviertheit und der Vertrautheit, links dorsolateral eine Abnahme der Aktiviertheit und der Konzentriertheit. Rechts anteromedial fand sich eine Abnahme der Ängstlichkeit, links anteromedial eine Abnahme der Extravertiertheit und der Aktiviertheit. Im Direktvergleich rechts vs. links ergaben sich dorsolateral signifikante Seitenunterschiede in den Skalen „Extravertiertheit“, „Erregtheit“ und „Verträumtheit“, anteromedial bei den Skalen „Aktiviertheit“, „Benommenheit“ und „Extravertiertheit“. Auch im Vergleich dorsolateral vs. anteromedial ergaben sich signifikante Unterschiede: rechts bei den Skalen „Extravertiertheit“ und „Globaler Zustand“, links bei „Aktiviertheit“ und „Empfindlichkeit“.

Bei der explorativen Untersuchung des Einflusses von Persönlichkeitsfaktoren fanden sich im Bereich der Stimmungsskalen keine signifikanten Korrelationen mit dem NEO-FFI. Bei der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ (SS) ergaben sich Hinweise auf eine Beteiligung des linken AMPFC: In einem Extremgruppenvergleich kam es nach rTMS des linken AMPFC bei der Gruppe mit hohem SS zu einer leichten Stimmungsverbesserung, bei Probanden mit niedrigem dagegen eher zu einer Stimmungsverschlechterung. Tendenziell kam es nach rTMS im Vergleich beider Gruppen zu einer Angleichung der Stimmungslage. Der SSS könnte damit ein Prädiktor für ein unterschiedliches Ansprechen von Probanden auf niederfrequente rTMS des linken AMPFC sein.

Die auf der Basis des explorativen Teils der vorliegenden Arbeit generierten Hypothesen müssen in zukünftigen kontrollierten Probandenuntersuchungen spezifisch getestet werden. Von zunehmender Bedeutung dürften dabei die Kombination mit weiteren Verfahren wie z.B. funktionelle Bildgebung, Neuronavigation, brain-mapping sein. Insgesamt zeigt sich, daß die Methode der rTMS ein wertvolles Forschungsinstrument zur Untersuchung der komplexen Funktion des präfrontalen Kortex darstellt und damit zu einem verbesserten Verständnis der Regulation von Stimmung, Emotionen und Befindlichkeit beitragen kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Abele-Brehm A, Brehm W (1986): Zur Konzeptualisierung und Messung von Befindlichkeit. Die Entwicklung der "Befindlichkeitskalen" (BFS). *Diagnostica* 32(3):209-228.
2. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Holden JE, Perlman SB, Krahn DD, Benca RM, Davidson RJ (1998): Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 9:3301-3307.
3. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Ward RT, Holden JF, Turski PA, Perlman S, Davidson RJ (1996): Medial prefrontal and amygdalar glucose metabolism in depressed and control subjects: An FDG-PET study [Abstract]. *Psychophysiology* 33:S17.
4. Aitken RCB (1969): Measurement of feeling using visual analogue scales. *Proc Royal Soc Med* 62:989-993.
5. Ajmone-Marsan C (1972): Focal electrical stimulation. In Purpura DP, Penry JK, Tower DB, et al. (eds), *Experimental Models of Epilepsy*. New York: Raven, pp 147-172.
6. Ajuriaguerra J, Hécaen H (1960): *Le Cortex Cerebral*. Paris: Masson.
7. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990): Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85:119-46.
8. Amassian VE (1993): Unmasking human visual perception with the magnetic coil and its relationship to hemispheric asymmetry. *Brain Res* 605:312-316.
9. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, et al. (1989): Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74:458-462.
10. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco JB (1992): Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheal nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: The significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:291-301.
11. Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L (1993): Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Res* (605):317-321.
12. Amassian VE, Quirk GJ, Steward A (1990): A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77:390-401.
13. Amelang M, Bartussek D (1990): *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
14. Amelang M, Zielinski W (1994): *Psychologische Diagnostik und Intervention*. Heidelberg: Springer.
15. Artola A, Brocher S, Singer W (1990): Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 347:69-72.
16. Austin MP, Dougall N, Ross M, et al. (1992): Single photon emission tomograph with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 26:31-43.
17. Baker KA, DeVos D (1996): *Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields*. Washington DC: National Academy Press.
18. Baker SC, Frith CD, Dolan RJ (1997): The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychological Medicine* 27:565-578.

19. Baker SN, Olivier E, Lemon RN (1995a): Recording an identified pyramidal volley evoked by transcranial magnetic stimulation in a conscious macaque monkey. *Exp Brain Res* 99:529-532.
20. Baker SN, Olivier E, Lemon RN (1995b): Task-related variation in corticospinal output evoked by transcranial magnetic stimulation in the macaque monkey. *J Physiol* 488:795-801.
21. Barker AT (1991): An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 8:26-37.
22. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* ii:1106-1107.
23. Barrowcliff AL, MacCulloch MJ, Gray NS, MacCulloch S, Freeman TCA (2001): The de-arousal model of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). An Investigation of the mechanisms underlying treatment effects in EMDR. Paper presented at the EMDR-Europe Annual Conference, 5th May 2001 London.
24. Basil-Neto JP, McShane LM, Hallett M, et al. (1992): Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: Factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:9-16.
25. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Smida RM (1985): Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 42:441-447.
26. Baxter LRJ, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM (1989): Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:243-250.
27. Becker P (1988): Skalen für Verlaufsstudien der emotionalen Befindlichkeit, *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie*, Vol 35, pp 345-369.
28. Beer M (1902): Über das Auftreten einer objektiven Lichtempfindung im magnetischen Felde. *Klinische Wochenzeitschrift* 15:108-109.
29. Belmaker RH, Einat H, Levkovitz Y, Segal M, Grisaru N (2000): TMS effects in animal models of depression and mania. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
30. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al. (1992): The anatomy of melancholia: Focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22:607-615.
31. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al. (1993): Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 23:579-590.
32. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, et al. (1997): Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104:191-197.
33. Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E (1999): Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 816:78-83.
34. Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F, et al. (1999): Effects of repetitive cortical stimulation in the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 125:82-86.
35. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. (1998): Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 122:79-84.
36. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu SX, Charney DS, Boutros NN (2000): A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47:332-337.
37. Bickford RG (1987): Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: Response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 20:110-116.
38. Biehl B, Dangel S, Reiser A (1986): Profile of Mood States. In CIPS (ed), *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Weinheim: Beltz-Test.

39. Blumer D, Benson DF (1975): Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In Benson DF, Blumer D (eds), *Psychiatric Aspects of neurological disease*. New York: Grune & Stratton, pp 151-169.
40. Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, et al. (1997): Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *NeuroReport* 8:2535-2538.
41. Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, Teneback C, Vincent DJ, George MS (1999): A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry* 45:385-394.
42. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Anderson SW, Dannels W, Vincent DJ, George MS (1998): Echoplanar bold fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol* 33:336-340.
43. Borkenau P, Ostendorf F (1993): *NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa & McCrae*. Göttingen: Hogrefe.
44. Bortz J (1993): *Statistik für Sozialwissenschaftler, 4. Aufl.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
45. Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, et al. (1992): Focal transcranial magnetic stimulation and response bias in a forced-choice task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:964-966.
46. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL (1997): Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19:591-611.
47. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, Bronen RA, Krystal JH, Duncan J, D. R, et al. (1997): Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 54:364-374.
48. Brickner R (1934): An interpretation of frontal lobe function based upon the study of a case of partial bilateral frontal lobectomy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 13:259-351.
49. Bridgers SL, Delaney RC (1989): Transcranial magnetic stimulation: An assesment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 39:417-419.
50. Brodmann K (1909): *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.
51. Brodmann K (1912): Neue Ergebnisse über die vergleichende histologische Lokalisation der Großhirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns. *Anat Anz (Suppl.)* 41:157-216.
52. Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, Quitkin PJMFM (1997): Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: A quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41:939-948.
53. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C (1997): Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 41:15-22.
54. Bühl A, Zöfel P (2000): *SPSS Version 9. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. München: Addison-Wesley.
55. Carmichael ST, Price JL (1995): Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615-641.
56. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, et al. (1999): The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 72(2):879-882.
57. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997a): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398-1403.

58. Chen R, Gerloff C, Classen J, et al. (1997b): Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:415-421.
59. Classen J, Knorr U, Werhahn KJ, et al. (1998): Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *J Physiol (Lond)* 512:163-179.
60. Cohen LG, Bandinelli S, Topka HR, Fuhr P, Roth BJ, Hallett M (1991): Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: Mirror movements, amputations and spinal chord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 43(36-50).
61. Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U, Rütger E, Hajak G (1998): High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport* 9:3439-3443.
62. Conca A, Koppi S, König P, Swoboda E, Krecke N (1996): Transcranial magnetic stimulation: A novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 34:204-207.
63. Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Harmon A, Martin J, Ziemann U, Wassermann E, Leong YM, Murphy DL (1998): Cortical excitability and augmentation strategies in OCD [abstract]. *Biol Psychiatry* 43:77.
64. Costa PT, McCrae RR (1992): *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five Factor Inventory. Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
65. Counter SA (1993): Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:341-348.
66. Counter SA (1994): Auditory brainstem and cortical responses following extensive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 124:163-170.
67. Cummings JL (1993): Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50:873-880.
68. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994): The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264:1102-1105.
69. d'Arsonval A (1896): Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences. *CR Societe Biologique (Paris)* May 2:450-451.
70. Darwin CR (1872): *The expression of emotions in man and animals*. London: John Murray.
71. Davey KR, Cheng CH, Epstein CM (1992): Prediction of magnetically induced electric field in biologic tissue. *IEEE Trans Biomed Eng* 38:418-422.
72. Davidson RJ (1998a): Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cogn Emotion* 12:307-330.
73. Davidson RJ (1998b): Anterior electrophysiological asymmetries, emotion and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology* 35:607-614.
74. Davidson RJ, Abercrombie H, Nitschke JB, Putnam K (1999): Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 9:228-234.
75. Davidson RJ, Ekman P, Saron C, Senulis J, Friesen WV (1990): Approach/withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology, I. *J Pers Soc Psychol* 58:330-341.
76. Davidson RJ, Irwin W (1999): The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3:11-21.
77. Davidson RJ, Sutton SK (1998): Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 21:273-313.
78. Dearing MJ, George MS, Greenberg BD, Wassermann EM, Schlaepfer TE, Murphy DL, Hallett M, Post RM (1997): Mood effects of prefrontal repetitive high frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *CNS Spectrums* 2:53-68.
79. Denny-Brown D (1951): The frontal lobes and their function. In Feiling A (ed), *Modern Trends in Neurology*. London: Butterworths, pp 13-89.

80. Dhuna A, Gates JR, Pascual-Leone A (1990): Induction of seizures but lack of activation of epileptic foci in epileptic patients with rapie transcranial magnetic stimulation [Abstract]. *Ann Neurol* 28:264.
81. Dimond SJ, Beaumont JG (1974): Hemisphere function in the human brain. New York: Wiley.
82. Dobbs AR, Rule BG (1987): Prospective memory and self-reports of memory abilities in older adults. *Canad J Psychol* 41:209-222.
83. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RSJ (1992): Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:768-773.
84. Drevets WC (2000): Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48(813-829).
85. Drevets WC, Price JL, Joseph R, Simpson Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997): Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
86. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992): A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12:3628-3641.
87. Dubois B, Levy R, Verin M, Teixeira C, Agid Y, Pillon B (1995): Experimental approach to prefrontal functions in humans. In Grafman J, Holyoak KJ, Boller F (eds), *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex*. New York: New York Academy of Sciences, pp 41-60.
88. Dunlap K (1897): Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science* 33:68-71.
89. Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1990): Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol (London)* 425(301-320).
90. Ekman P, Friesen WV (1971): Constants across culture in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 17:124-129.
91. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ (1997): Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychological Medicine* 27:931-942.
92. Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ (1998): Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med* 28:559-571.
93. Epstein CM, Lah JJ, Meador K, et al. (1996): Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 47:1590-1593.
94. Epstein CM, Schwartzenberg DG, Davey KR, et al. (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40:666-670.
95. Eslinger PJ, Damasio AR (1985): Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology* 35:1731-1741.
96. Fähndrich E, Linden M (1982): Zur Reliabilität und Validität der Stimmungsmessung mit der Visuellen Analog-Skala (VAS). *Pharmacopsychiatry* 15:90-94.
97. Falci S, Holtz A, Akesson E, et al. (1997): Obliteration of a posttraumatic spinal chord cyst with solid human embryonic spinal chord grafts: first clinical attempt. *J Neurotrauma* 14:875-884.
98. Faraday M (1965): Effects on the production of electricity from magnetism (1931). In Williams LP (ed), *Michael Faraday*. New York: Basic Books.
99. Fauth C, Meyer BU, Prosiegel M (1992): Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke (letter). *Lancet* 339(8789):362.
100. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998): Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depression Anxiety* 7:65-68.

101. Ferbert A, Mussmann N, Menne A, Buchner H, Hartje W (1991): Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241:135-138.
102. Feuchtwanger E (1923): Die Funktionen des Stirnhirns: Ihre Pathologie und Psychologie. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr (Berlin)* 38:4-194.
103. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel I, Saldivia A, Glover S (1998): The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:20-25.
104. Flament D, Hall EJ, Lemon RN (1992): The development of cortico-motoneural projections investigated using magnetic brain stimulation in the infant macaque. *J Physiol (Lond)* 425:755-768.
105. Fleischmann A, Sternhaim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH (1994): The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol* 4:449-450.
106. Fleischmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH (1996): Transcranial magnetic stimulation downregulates β -adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 103:1361-1366.
107. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P (1997): Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *NeuroReport* 8:2787-2791.
108. Freedman M, Oscar-Berman M (1986): Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behav Neuroscience* 100:337-342.
109. Frijda NH (1987): Emotion, cognitive structure, and action tendency. *Cognition and Emotion* 1:115-143.
110. Fuhr P, Cohen LG, Dang N, et al. (1992): Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:53-60.
111. Fujiki M, Steward O (1997): High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Mol Brain Res* 44:301-308.
112. Fuster JM (1997): *The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neurophysiology of the frontal lobe - 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott-Raven.
113. Gainotti G (1972): Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 8:41-55.
114. Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D (1998): Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 39:608-612.
115. Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A (1992): Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33:504-508.
116. Geddes LA (1991): History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 8:3-9.
117. Geller V, Grisaru N, Abarbanel J, Lemberg T, Belmaker RH (1997): Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 21:105-110.
118. George MS, Belmaker RH (2000): Historical overview. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
119. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM (1995a): Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 152:341-351.
120. George MS, Ketter TA, Post RM (1993): SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 54:6-13.
121. George MS, Ketter TA, Post RM (1994): Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 2:59-72.

122. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA (1999a): Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56:300-311.
123. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Teneback C, Roberts DR, Speer AM, Lorberbaum JP, Vincent DJ, Owens SD, Kozel A, Molloy M, Risch SC (2000a): TMS and neuroimaging. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
124. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X-B, Arana GW, Risch SC, Balenger JC (2000b): A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48:962-970.
125. George MS, Stallings LE, Speer AM, Spicer KM, Vincent DJ, Bohning DE, Cheng KT, Molloy M, Risch SC (1999b): A pilot study using perfusion SPECT to image regional brain activity during prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [abstract]. *Hum Psychopharmacol* im Druck.
126. George MS, Wassermann EM (1994): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Ther* 10:251-253.
127. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM (1997): Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154:1752-1756.
128. George MS, Wassermann EM, Post RM (1996a): Transcranial magnetic stimulation: A neuropsychiatric tool for the 21st Century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:373-382.
129. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM (1995b): Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 6:1853-1856.
130. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM (1996b): Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:172-180.
131. Gerloff C, Corwell B, Chen R, et al. (1997): Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 120:1587-1602.
132. Gerloff C, Corwell B, Chen R, et al. (1998): The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 121:1695-1709.
133. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM (1999): Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed up movement time in PD. *Neurology* 52:768-770.
134. Ghaly RF, Stone JL, Aldrete A, Levy W (1990): Effects of incremental ketamine hydrochloride doses on motor evoked potentials (MEPs) following transcranial magnetic stimulation: A primate study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2:79-85.
135. Ghent L, Mishkin M, Teuber H-L (1962): Short-term memory after frontal lobe injury in man. *J Comp Physiol Psychol* 55:705-709.
136. Giesen HV, Roick H, Benecke R (1994): Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 99:84-96.
137. Glue P, Costello MJ, Pert A, et al. (1990): Regional neurotransmitter responses after acute and chronic electroconvulsive shock. *Psychopharmacology* 100:60-65.
138. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK (1969): A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 25:295-330.
139. Goodwin GM (1997): Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* 11:115-122.
140. Gotlib IH, Ranganath C, Rosenfeld JP (1999): Frontal EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cogn Emotion* 12(449-478).

141. Gottesfeld BH, Lesse SM, Herskovitz H (1944): Studies in electroconvulsive shock therapy of varied electrode applications. *J Nerv Ment Dis* 99:64.
142. Grafman J (2000): TMS as a Primary Brain Mapping Tool. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
143. Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, et al. (1994): Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport* 5:1157-1160.
144. Grafman J, Vance SC, Weingartner H, Salazar AM, Amin D (1986): The effects of lateralized frontal lesions on mood regulation. *Brain* 109:1127-1148.
145. Grant DA, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychol* 38:404-411.
146. Grasi S, Petorossi VE, Zampolini M (1996): Low frequency stimulation cancels the high-frequency-induced long lasting effects in rat medial vestibular nuclei. *J Neurosci* 16:3373-3380.
147. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL (1997): Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry* 154(6):867-869.
148. Greenberg BD, Rauch SL (2000): Transcranial magnetic stimulation in anxiety disorders. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
149. Greenberg BD, Ziemann U, Harmon A, Murphy DL, Wassermann EM (1998): Decreased neural inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 352:881-882.
150. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998a): Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 44(1):52-55.
151. Grisaru N, Bruno R, Pridmore S (2001): Effect on the emotions of healthy individuals of slow repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the prefrontal cortex. *J ECT* 17(3):184-189.
152. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH (1998b): Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *Am J Psychiatry* 155:1608-1610.
153. Grisaru N, Yaroslavsky Y, Belmaker RH (2000): Is TMS an antibipolar treatment ? In George M, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
154. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH (1994): Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 4:287-288.
155. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: An open study. *Biol Psychiatry* 47:314-324.
156. Gustafsson B, Wigstrom H (1988): Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 11:156-162.
157. Hamano TR, Kaji R, Fukujyama H, Sadato N, Kimuna J (1993): Lack of prolonged cerebral blood flow change after transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:207-210.
158. Hampel W (1977): Adjektiv-Skalen zur Einschätzung der Stimmung (SES). *Diagnostica* 23:43-60.
159. Harlow JM (1848): Passage of an iron rod through the head. *Boston Med Surg J* 39:195-206.

160. Harlow JM (1868): Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publ Mass Med Soc, Boston* 2:327-346.
161. Hayes MHJ, Paterson DG (1921): Experimental development of the graphic rating method. *Psychol Bull* 18:98-99.
162. Hebb DO (1945): Man's frontal lobes: A critical review. *Arch Neurol Psychiatry* 54:10-24.
163. Hécaen H, Albert ML (1975): Disorders of mental functioning related to frontal lobe pathology. In Benson DF, Blumer D (eds), *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York: Grune & Stratton, pp 137-149.
164. Hécaen H, Albert ML (1978): *Human Neuropsychology*. New York: John Wiley & Sons.
165. Hecheltjen K-G, Mertesdorf F (1973): Entwicklung eines mehrdimensionalen Stimmungsfragebogens. *Gruppendynamik* 40:110-122.
166. Herwig U, et al. (2001): *Biol Psychiatry*.
167. Herwig U, Schönfeldt Lecuona C (1999): Neuronavigation in der Psychiatrie - fokussierte transkranielle Magnetstimulation bei depressiven Patienten. *Nervenheilkunde* 18:353-357.
168. Herwig U, Schönfeldt Lecuona C, Wunderlich A, Thielscher A, Grön G, Grothe J, Blankenhorn M, von Tiesenhausen C, Spitzer M (2000): Navigation der transkraniellen Magnetstimulation anhand von funktionellen MRT-Bildern. *Nervenheilkunde* 19:38-41.
169. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M (1998): Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 50:380-383.
170. Hoehn-Saric R, Benkelfat C (1994): Structural and functional brain imaging in OCD. In Hollander E, Zohar J, Marazziti D (eds), *Current concepts in OCD*. New York: John Wiley & Sons, pp 183-211.
171. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, Charney DS (1999): Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 46:130-132.
172. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993): Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Human Psychopharmacology* 8:361-365.
173. Hofmann A (1999): *EMDR in der Behandlung psychotraumatischer Belastungssyndrome*. Stuttgart: Thieme.
174. Holmes G (1931): Mental symptoms associated with brain tumours. *Lancet* 1:408-410.
175. Holstege G, Bandler R, Saper CB (1996): The emotional motor system. *Prog Brain Res* 107:3-6.
176. Hömberg V, Netz J (1989): Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 2(8673):1223.
177. Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzel C, Sudhop T (1993): Short-term memory: No evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. *J Neurool* 240:373-376.
178. Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, et al. (1990): Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* 27:49-60.
179. Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WRW, Pate BD (1990): Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 35:684-688.
180. Ingham RJ, Fox PT, Ingham JC, Collins J, Pridgen S (2000): TMS in developmental stuttering and Tourette syndrome. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in Neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
181. Ingvar DH (1985): "Memory of the future": An essay on the temporal organization of conscious awareness. *Human Neurobiol* 4:127-136.

182. Iriki A, Pavlides C, Keller A, et al. (1991): Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical infarcts. *J Neurophysiology* 65:1435-1441.
183. Izard CE (1971): *The Face of Emotion*. New York: Appleton-Century-Crofts.
184. Izard CE (1994): Intersystem connections. In Ekman P, Davidson RJ (eds), *The nature of Emotion*. New York: Oxford University Press, pp 356-361.
185. Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P, et al. (1997): Rapid rate transcranial magnetic stimulation - a safety study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:422-429.
186. Janke W, Debus G (1978): *Die Eigenschaftswörterliste EWL. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
187. Janowski JS, Shimamura AP, Squire LR (1989): Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 27:1043-1056.
188. Jennum P, Klitgaard H (1996): Effect of acute and chronic stimulations on pentylenetetrazole-induced clonic seizures. *Epilepsy Res* 23:115-122.
189. Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A (1995): Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:96-101.
190. Kammer T, Spitzer M (1996): Getriggerte transkranielle Magnetstimulation bei höheren kognitiven Funktionen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 64:205-211.
191. Kertesz A (1994): Frontal lesions and function. In Kertesz A (ed), *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*. New York: Academic Press, pp 567-598.
192. Kesner RP, Hopkins RO, Fineman B (1994): Item and order dissociation in humans with prefrontal cortex damage. *Neuropsychologia* 32:881-891.
193. Ketter TA, Andrason PJ, George MS, Herscovitch P, Post RM (1993): Paralimbic rCBF increases during procaine-induced psychosensory and emotional experiences (abstract 107). *Biol Psychiatry* 33:66A.
194. Ketter TA, George MS, Kimbrell TA, Benson BE, Post RM (1996a): Functional brain imaging, limbic function, and affective disorders. *Neuroscientist* 2:55-65.
195. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, et al. (1996b): Baseline hypermetabolism may predict carbamazepine response, and hypometabolism nimodipine response in mood disorders [Abstract], *Abstracts of the XXth CINP Congress*, Vol 10.
196. Kimbrell TA, George MS, Danielson AL, Dunn RT, Benson BE, Little JT, Herscovitch P, Hallett M, Post RM, Wassermann EM (1997): Changes in cerebral metabolism during transcranial magnetic stimulation [abstract]. *Biol Psychiatry* 41:108S.
197. 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 (1999): Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 46(12):1603-13.
198. Kischka U, Spitzer M, Kammer T (1997): Frontal-subkortikale neuronale Schaltkreise. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65:221-231.
199. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999): Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 56:315-320.
200. Kleist K (1934): *Gehirnpathologie*. Leipzig: Barth.
201. Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Möller HJ, Kasper S (1995): Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression - a pilot study. *Human Psychopharmacology* 10:305-310.
202. Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, et al. (1998): Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 13:383-393.

203. Kozel FA, Nahas Z, DeBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. (2000): How the distance from coil to cortex relates to age, motor threshold and possibly the antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:376-384.
204. Lane RD, M.D., Reiman EM, M.D., Ahern GL, M.D., Schwartz GE, Ph.D., Davidson RD, Ph.D. (1997a): Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 154:926-933.
205. Lane RD, Nadel L, Ahern G (2000): Cognitive neuroscience of emotion. New York: Oxford University Press.
206. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (1997b): Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35(11):1437-44.
207. Larson CL, Davidson RJ, Abercrombie HC, Ward RT, Schaefer SM, Jackson DC, Holden JE, Perlman SB (1998): Relations between PET-derived measures of thalamic glucose metabolism and EEG alpha power. *Psychophysiology* 35:162-169.
208. LeDoux LE (1996): *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster.
209. Levkovitz Y, Marx J, Grisaru N, Segal M (1999): Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci* 19:3198-3203.
210. Levkovitz Y, Segal M (1997): Serotonin 5-HT_{1A} receptors modulate hippocampal reactivity to different stimulation. *Brain Res* 719:234-238.
211. Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C (1991): Mapping of motor cortex gyral sites noninvasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 43:51-75.
212. Lewinsohn PM, Zieler RE, Libet J, Eyeberg S, Nielson G (1972): Short-term memory: A comparison between frontal and nonfrontal right- and left-hemisphere brain damaged patients. *J Comp Physiol Psychol* 81:248-374.
213. Li H, Weiss SRB, Chuang DM, Post RM, Rogawski MA (1998): Bidirectional synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala: Characterization of an activity-dependent switch sensitive to the presynaptic metabotropic glutamate receptor antagonist 2S- α -ethylglutamic acid. *J Neurosci* 18:1662-1670.
214. Lindgren KA, Larson CL, Schaefer SM, Abercrombie HC, Ward RT, Oakes TR, Holden JE, Perlman SB, Benca RM, Davidson RJ (1999): Thalamic metabolic rate predicts EEG alpha power in healthy controls but not in depressed patients. *Biol Psychiatry* in press.
215. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA (2000): Transcranial magnetic stimulation: Applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharm* 3:259-273.
216. Lisanby SH, Luber BL, Schroeder C, Osman M, Finck D, Amassian VE, Arezzo J, Sackeim HA (1998): rTMS in primates: Intracerebral measurement of rTMS and ECS induced voltage in vivo. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:79P.
217. London ED, Broussolle EP, Links JM, Wong DF, Cascella NG, Dannals RF, Sano M, Herring R, Snyder FR, Rippetoe LR, Toung TJK, Jaffe JH, Wagner HN (1990): Morphine-induced metabolic changes in human brain: studies with positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. *Arch. Gen. Psychiatry* 47:73-81.
218. London ED, Morgan MJ, Phillips RL, Stapleton JM, Cascella NG, Wong DF (1991): Mapping the metabolic correlates of drug-induced euphoria. *NIDA Res. Monogr.* 105:54-60.
219. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S (1999): Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156:946-948.
220. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS (2000): Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* 47:325-331.

221. Lorberbaum JP, Wassermann EM (2000): Safety Concerns of TMS. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
222. Luria AR (1966): *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.
223. Luria RE (1975): The validity and reliability of the visual analogue mood scale. *J Psychiat Res* 12:51-57.
224. Malenka RC (1994): Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell* 78:535-538.
225. Malenka RC, Nicoll RA (1997): Learning and memory. Never fear, LTP is hear (news comment). *Nature* 390:552-553.
226. Mallet L, Mazoyer B, Martinot J-L (1998): Functional connectivity in depressive, obsessive-compulsive, and schizophrenic disorders: An explorative correlational analysis of regional cerebral metabolism. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 82:83-93.
227. Mano Y, Funakawa I, nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T, Matsui K (1998): The safety of magnetic stimulation. In Wallinga W, Boom HBK, Vries JD (eds), *Electrophysiological Kinesiology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp 191-194.
228. Martinot J-L, Hardy P, Feline A, Huret J-D, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A (1990): Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 147:1313-1317.
229. Mason RP, Leeds PR, Jacob RF, et al. (1999): Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebral granule cells. *J Neurochem* 72(4):1448-1456.
230. Mathew RJ, Meyer JS, Francis DJ, Semchuk KM, Mortel K, Claghorn JL (1980): Cerebral blood flow in depression. *Am J Psychiatry* 137:1449-1450.
231. Matsumiya Y, Yamamoto T, Miauchi S, Yarita M, Kling JW (1989): Effect of pulsed magnetic stimulation of the head, II: Neuropathological changes in the rat. *J Clin Neurophysiol.* 6:354.
232. Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M, Miauchi S, Kling JW (1992): Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produced cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol.* 9:287.
233. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabeck PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT (1997): Cingulate function in depression: A potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8:1057-1061.
234. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabeck PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156:675-682.
235. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN, Robinson RG (1990): Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 28:57-64.
236. McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM (1998): Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder: Two case reports. *Arch Gen Psychiatry* 55:276-279.
237. McCormack HM, del Horne DJ, Sheather S (1988): Clinical applications of visual analogue scales: A critical review. *Psychological Medicine* 18:1007-1019.
238. McLean M (1998): Magnetic fields in the treatment of pain and epilepsy (abstract), *Bioelectromagnetics Society Abstract Book 20th Annual Meeting*, p 76.
239. McNair D, Lorr M (1964): An analysis of mood in neurotics. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 69:620-627.
240. Milner B (1963): Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch. Neurol.* 9:90-100.
241. Milner B (1964): Some effects of frontal lobectomy in man. In Warren JM, Akert K (eds), *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. New York: McGraw-Hill, pp 313-334.

242. Milner B (1971): Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br. Med. Bull.* 27:272-277.
243. Milner B (1982): Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 298:211-226.
244. Milner B, Teuber H-L (1968): Alteration of perception and memory in man: Reflections on methods. In Weiskrantz L (ed), *Analysis of Behavioral Change*. New-York: Harper & Row.
245. Mindus P, Rauch SL, Nyman H, Baer L, Edman g, Jenike M (1994): Capsulotomy and cingulotomy as tratments for malignant obsessive compulsive disorder: an update. In Hollander E, Zohar J, Marazzati D (eds), *Current copncepts in OCD*. New York: John Wiley & Sons.
246. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Hopwood MJ (1996): Lesion location and poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:399-403.
247. Mosimann U, Rihs TA, Engeler J, Fisch H-U, Schlaepfer TE (2000): Mood Effects of Repetitive Transcranial Stimulation (rTMS) in Healthy Volunteers - Stimulation of Left Prefrontal Cortex and Review of the Published Data.
248. Müri RM, Vermesch AI, Rivaud S, et al. (1996): Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol* 76:2102-2106.
249. Nahas Z, McConnell K, Collins S, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, Christie S, Arana GW, George MS (1999a): *Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia [abstract]*. Washington, DC.
250. Nahas Z, Molloy M, Risch SC, George MS (2000): TMS in schizophrenia. In George MS, Belmaker RH (eds). Washington DC: American Psychiatric Press, pp 237-251.
251. Nahas Z, Molloy MA, Hughes PL, Oliver NC, Arana GW, Risch SC, George MS (1999b): Repetitive transcranial magnetic stimulation: Perspectives for application in the treatment of bipolar and unipolar disorders. *Bipolar Disorders* 2:73-80.
252. Nahas Z, Speer A, Molloy M, Arana GW, Risch SC, George MS (1998a): Preliminary results concerning the roles of frequency and intensity in the antidepressant effect of daily left prefrontal rTMS [abstract]. *Biol Psychiatry* 43:94S-95S.
253. Nahas Z, Speer AM, Lorberbaum JP, Molloy M, Liberatos C, Risch SC, George MS (1998b): MRI scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal rTMS for depression (abstract). *Biol Psychiatry*. 43:95.
254. Nahas Z, Stallings LE, Speer AM, Teneback CC, Vincent DJ, Bohning DE, Spicer KM, Cheng KT, Molloy M, Risch SC, George MS (1998c): Perfusion SPECT studies of rTMS on blood flow in health and depression [abstract]. *Biol Psychiatry* 43:19s.
255. Nedjat S, Folkerts HW, Michael ND, Arolt V (1998): Evaluation of the side effects after rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal cortex in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:96.
256. Nitsch JR (1976): Die Eigenzustandsskala (EZ-Skala) - Ein Verfahren zur hierarchisch-mehrdimensionalen Befindlichkeitsmessung. In Nitsch JRU, I. (ed), *Beanspruchung im Sport*. Bad Honburg v.d.H.: Limpert.
257. Nobler MS, Sackeim HA, Moeller JR, Prudic J, Petkova E, C W (1997): Quantifying the speed of symptomatic improvement with electroconvulsive therapy: Comparison of alternative statistical methods. *Convulsive Ther* 13:208-221.
258. Nobler MS, Sackheim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, Prudic J, Devenand DP (1994): Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 51:884-897.
259. Nonaka S, Katsube N, Chuang DM (1998): Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin, and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther* 286:539-547.
260. Ortony A, Clore GL, Collins A (1988): *The cognitive Structure of emotions*. New York: Cambridge University Press.

261. Padberg F, Juckel G, Präßl A, Zwanzger P, Mavrogiorgou P, Hegerl U, Hampel H, Möller H (2001): Facial expressions and mood after transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* in press.
262. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Haag C, Kathmann N, Hampel H, Möller H (1998): TMS in major depression: Impact of frequency and intensity on the therapeutic effect in pharmacotherapy-refractory patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:96P.
263. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller H-J (1999): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: Comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 88:163-171.
264. Paradiso S, Johnson DL, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1999): Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am J Psychiatry* 156(10):1618-29.
265. Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME (1993): Neural correlates of self-induced dysphoria. *Am J Psychiatry* 150:713-719.
266. Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual AP-L (1996a): Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46:499-502.
267. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Hallett M (1992a): No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 89:120-130.
268. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991): Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41:697-702.
269. Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, et al. (1994a): Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44:494-498.
270. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M (1994b): Modulation of cortical motor output-maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263:1287-1289.
271. Pascual-Leone A, Hallett M (1994): Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroReport* 5:2517-2520.
272. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, et al. (1993): Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:120-130.
273. Pascual-Leone A, Keenan J, Tormos JM, et al. (1998a): Why does rTMS have an antidepressant effect? Differences with ECT (abstract). *Biol Psychiatry* 43:76S-77S.
274. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD (1996b): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233-237.
275. Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD (1999): Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia* 37:207-217.
276. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. (1998b): Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15:333-343.
277. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M (1994c): Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44:892-898.
278. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1994d): Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44:884-891.
279. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wasserman EM, et al. (1992b): Effects on focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115:494-498.

280. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994e): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117:847-858.
281. Pascual-Leone A, Wassermann E, Grafman J, Hallett M (1996c): The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res* 107:479-485.
282. Pascual-Leone A, Wassermann EM (1996): Repetitive transcranial magnetic stimulation: Applications and safety considerations. *Advanc Occup Medic Rehabil* 2:105-116.
283. Paus T (1999): Imaging the brain before, during and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 37:219-224.
284. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC (1997a): Dose dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol.* 79:1102-1107.
285. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC (1997b): Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: A new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 17:3178-3184.
286. Penfield W, Jasper H (1954): *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain, 8th Edition*. Boston, MA: Little, Brown.
287. Plutchik R (1980): *Emotion: A Psychoevolutionary Synthesis*. New York: Harper & Row.
288. Post RM, Kimbrell T, Frye M, George M, McCann U, Little J, Dunn R, Li H, Weiss SRB (1997): Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrums* 2:54-60.
289. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SRB (1999): Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: Present status and future potential. *J ECT* 15:39-59.
290. Post RM, Speer AM (2000): Speculations on the future of rTMS and related therapeutic modalities. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
291. Prince Da (1987): Neuronal events underlying focal epileptiform potentials. In Wieser HG, Speckmann EJ, Engel JJ (eds), *The Epileptic Focus*. London: John Libbey, pp 17-26.
292. Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW (1996): An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Br. J Psychiatry* 169:690-695.
293. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK (1996): A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 53:380-387.
294. Reid SA, Duke LM, J. AJ (1998): Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 35:389-404.
295. Reiman EM (1997): The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl. 16):4-12.
296. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (2000): Positron emission tomography in the study of emotion, anxiety, and anxiety disorders. In Lane RD, Nadel L, Ahern G (eds), *Cognitive neuroscience of emotion*. New York: Oxford University Press.
297. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun L-S, Chen K (1997): Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 154:918-925.
298. Reitan RM (1964): Psychological deficits resulting from cerebral lesions in man. In Warren JM, Akert K (eds), *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. New York: McGraw-Hill.
299. Robinson RG, Benson DF (1981): Depression in aphasic patients: Frequency, severity, and clinical-pathological correlations. *Brain and Language* 14:282-291.

300. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR (1984): Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 107:81-93.
301. Rogers PJ, Derroncourt C (1998): Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 59:1039-1045.
302. Rösler F, Baumann U, Marake H (1980): Zum Vergleich zwischen globaler und additiver Befindlichkeitserfassung. *Diagnostica* 26(2):151-164.
303. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application: Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:79-92.
304. Rotenberg VS (1982): Funktionelle Dichotomie der Gehirnhemisphären und die Bedeutung der Suchaktivität für physiologische und psychopathologische Prozesse. In Ammon G (ed), *Handbuch der Dynamischen Psychiatrie Bd. 2*. München, Basel: Ernst Reinhardt, pp 276-336.
305. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, et al. (1991): Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 78:159-200.
306. Rudiak D, Marg E (1994): Finding the depth of magnetic brain stimulation: A re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93:358-371.
307. Rylander G (1939): *Personality changes after operations on the frontal lobes*. London: Oxford University Press.
308. Sackeim HA (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation: What are the next steps? *Biol Psychiatry* 48:959-961.
309. Sackeim HA, Decina P, Portnoy S (1987): Effects of electrode placement on the efficacy of titrated low-dosage ECT. *Am J Psychiatry* 144:1449-1455.
310. Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N (1982): Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol* 39:210-218.
311. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S (1990): Regional cerebral blood flow in mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 47:60-70.
312. Sastry BR, Goh JW, Auyeung A (1986): Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 232:988-990.
313. Segman RH, Shapira B, Gorfine M, Lerer B (1995): Onset and time course of antidepressant action: Psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology* 119:440-448.
314. Seyal M, Masuoka LM, Browne JK (1992): Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:397-401.
315. Sgro JA, Stanton PC, Emerson RG, Blair R, Ghatak NR (1991): Repetitive high magnetic field stimulation: The effect upon rat brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 43:180-185.
316. Shallice T (1982): Specific impairments of planning. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 298:199-209.
317. Shapiro F (1989): Eye movement desensitization and reprocessing: a new treatment for posttraumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 20:211-217.
318. Shastri A, George MS, Bohning DE (1999a): Performance of a system for interleaving transcranial magnetic stimulation with steady-state magnetic resonance imaging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* im Druck.
319. Shastri A, George MS, McGravin L, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts D, Bloomer C, Vincent DJ, Bohning DE (1999b): Brain activity induced by 1 Hz transcranial

- magnetic stimulation closely parallels normal physiology [Abstract], *Human Brain Mapping Annual Meeting*, Vol in press. Düsseldorf, Germany.
320. Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR (1990): Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia* 28:803-813.
 321. Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR (1991): What is the role of frontal lobe damage in memory disorders ? In Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (eds), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. New York: Oxford University Press, pp 174-195.
 322. Shin LM, Kosslyn SM, J. MR, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, Macklin ML, Pitman RK (1997): Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:233-241.
 323. Siebner HR (1999): Neues aus der Neurophysiologie: Die repetitive transkranielle Magnetstimulation - Therapeutikum der Zukunft? *Nervenheilkunde* 18:467-474.
 324. Siebner HR, Auer C, Conrad B (1999a): Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 262:133-136.
 325. Siebner HR, Mentschel, Auer C, et al. (1999b): Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10:589-594.
 326. Siebner HR, Tormos JM, O C-BA, et al. (1999c): Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52:529-537.
 327. Sil'kis IG, Rapoport S, Veber NV, et al. (1994): 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* 24:500-506.
 328. Silferskiöld P, Risberg J (1989): Regional blood flow in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 46:523-529.
 329. Sommer M, Kamm T, Tergau F, et al. (1998): Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on fine motor control in Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 13(suppl 2):298.
 330. Sommer M, Tergau F, Paulus W (2000): TMS in Hypokinetic Movement Disorders. In George M, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, pp 163-172.
 331. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (2000): Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48:1133-1141.
 332. Speer AM, Kimbrell TA, Willis MW, Benson BE, Dunn RT, Osuch EA, Wassermann EM, Post RM (1998): 20 Hz rTMS increases and 1 Hz rTMS decreases regional cerebral blood flow (RCBF) in depressed patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:97P.
 333. Speer AM, Kimbrell TA, Willis MW, et al. (1999): Baseline absolute blood flow measured with oxygen-15 PET predicts differential antidepressant response to 1 Hz versus 20 Hz rTMS, *152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington DC.
 334. Sperry RW (1974): Lateral Specialization in the Surgically Separated Hemispheres, *The Neuroscience III*. Cambridge: MJT Press.
 335. Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE (1969): Interhemispheric relationships: The neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds), *Handbook of Clinical Neurology. Bd. 4*. New York: John Wiley.
 336. Stallings LE, Speer AM, Spicer KM, Cheng KT, George MS (1997): Combining SPECT and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Left prefrontal stimulation decreases relative perfusion locally in a dose-dependent manner [abstract]. *Neuroimage* 5:S521.
 337. Starkstein SE, Robinson RG (1991): The role of the frontal lobes in affective disorder following stroke. In Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (eds), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. New York: Oxford University Press, pp 288-303.

338. Steinacher B, Reischies FM, Sieglitz R-D (1998): Verlaufserfassung der Befindlichkeit bei depressiven Patienten. *Nervenarzt* 69(7):586-591.
339. Stieglitz R-D (1986): *Erfassung von Veränderungen. Theoretische und empirische Beiträge*. Berlin: Oberhofer.
340. Stieglitz R-D (1988): Klinische Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren. *Diagnostica* 34(1):28-57.
341. Stuss DT, Benson DF (1986): *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press.
342. Stuss DT, Kaplan EF, Benson DF, Weir WS, Chiulli S, Sarazin FF (1982): Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: An interference effect. *J Comp Physiol Psychol* 96:913-925.
343. Talairach J, Tournoux P (1988): *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain*.
344. Tegeler J, Lehmann E, Quadbeck H (1980): Teststatistischer Vergleich von Fremdbeurteilungs(AMP)- und Selbstbeurteilungs-Verfahren (EWL-K) bei Schizophrenen. *Arzneim Forsch* 30 (II)(8).
345. Tergau F, Tormos JM, Paulus W, et al. (1997): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal and cortico-cortical excitability, *Neurology*, Vol 48, p A107.
346. Teuber H-L (1964): The riddle of frontal lobe function in man. In Warren JM, Akert K (eds), *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. New York: McGraw-Hill, pp 410-477.
347. Thompson SP (1910): A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond B* 82:396-399.
348. Tomkins SS (1962): *Affect, Imagery, Consciousness, vol 1: The Positive Affects*. New York: Springer.
349. Tsubokawa T, Yamamoto T, Nakamura S (1989): Electrophysiological and morphological consequences of repeated magnetic stimulation of the brain and peripheral nerve, *International Motor Evoked Potentials Symposium*.
350. Tucker DM (1981): Lateral brain function, emotion, and conceptualization. *Psychol Bull* 89:19-46.
351. Tuszynski MH, Weidner N, McCormack M, et al. (1998): Grafts of genetically modified Schwann cells to the spinal cord: survival, axon growth, and myelination. *Cell Transplant* 7:187-196.
352. Uitdenhoef F, Portlange J, Linkowski P, Mendlewicz J (1983): Regional CBF and lateralized hemisphere dysfunction in depression. *Br J Psychiatry* 143:128-132.
353. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Williams WA, et al. (1992): Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:335-364.
354. von Zerssen D (1976): *Die Befindlichkeitsskala*. Weinheim: Beltz.
355. von Zerssen D (1986): Clinical Self-Rating-Scales (CSRS) of the Munich Psychiatric Information System (PSYCHIS München). In Sartorius N, Ban TA (eds), *Assessment of depression*. Berlin: Springer, pp 279-303.
356. Walsh KW (1978): *Neuropsychology: A Clinical Approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
357. Wang H, Wang X, Scheich H (1996): LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal and cortico-cortical excitability [abstract]. *Neuroreport*. 7:521-525.
358. Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:1-16.
359. Wassermann EM, Kimbrell TA, George MS, Danielson AL, Herscovitch P, Hallett M, Post RM (1997): Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [Abstract]. *Neurology* 48:A 107.

360. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, et al. (1992): Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:1-8.
361. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M (1993): Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:424-433.
362. Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, et al. (1996): Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 109:158-163.
363. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998): Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 250:141-144.
364. Weiss SRB, Eidsath A, Li XL, et al. (1998): Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Exp Neurol* 154(1):185-192.
365. Weiss SRB, Li XL, Heynen T, Noguera EC, Li H, Post RM (1997): Kindling and quenching: Conceptual links to rTMS. *CNS Spectrums: Int J Neuropsychiatric Med* 2:32-68.
366. Weiss SRB, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM (1995): Quenching: Inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *NeuroReport* 6:2171-2176.
367. Weissman JD, Epstein CM, Davey KR (1991): Magnetic brain stimulation and brain size: Relevance to animal studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:215-219.
368. Wundt W (1903): *Grundriß der Psychologie*. Stuttgart: Engelmann.
369. Xu L, Anwyl R, Rowan MJ (1997): Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature* 387:497-500.
370. Yamada H, Tamaki T, Wakano K, Mikami A, Transfeldt EE (1995): Effect of transcranial magnetic stimulation on cerebral function in a monkey model. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 97:140-144.
371. Yurek DM, Lu W, Hipkens S, et al. (1996): BDNF enhances the functional reinnervation of the striatum by grafted fetal dopamine neurons. *Exp Neurol* 137:105-118.
372. Ziemann U, Hallett M (2000): Basic neurophysiological studies with TMS. In George MS, Belmaker RH (eds), *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press.
373. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997): Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154:1277-1284.
374. Zis AP, Nomikos GG, Brown EE, et al. (1992): Neurochemical effects of electrically and chemically induced seizures: An in vivo microdialysis study in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 7:189-195.
375. Zis AP, Nomikos GG, Damsma G, et al. (1991): In vivo neurochemical effects of electroconvulsive shock: Studies by microdialysis in the rat striatum. *Psychopharmacology* 103:343-350.
376. Zuckerman M (1979): *Sensation Seeking: Beyond the optimal level of arousal*. Hillsdale: Erlbaum.
377. Zuckerman M (1984): Sensation seeking: A comparative approach to a human trait. *Behavioral and Brain Sciences* 7:413-473.
378. Zuckerman M, Eysenck S, Eysenck HJ (1978): Sensation seeking in England and America: Crosscultural, age and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 36:139-149.
379. Zwanzger P, Thoma H, Mikhael P, Ella R, Hampel H, Möller HJ, Padberg F (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression - The Impact of stimulation intensity on therapeutic efficacy [Abstract], *13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology*. Munich, Germany.

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

5-HIAA	5-Hydroindolessigsäure
5HT ₂	5-Hydroxytryptamin
AMPFC	Anteromedialer präfrontaler Kortex
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ASS	Acetylsalicylsäure
BFS	Befindlichkeitsskalen
Bf-s	Befindlichkeitsskala nach Zerssen
CMRglu	zerebraler Glucose-Metabolismus
DA	Dopamin
dB	dezibel
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroencephalographie
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EMG	Elektromyogramm
EWL	Eigenschaftswörterliste
EWL-G	Eigenschaftswörterliste (Globalform)
FFA	Fenfluramin
fMRI	Functional magnetic resonance Imaging
G.	Gyrus
GABA	γ-Amino-Buttersäure
HDRS	Hamilton Depression Rating Score
Hz	Hertz
LPFC	Linker präfrontaler Kortex
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
M.	Musculus
MAO	Monoaminoxidase
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
ms	Millisekunden
MT	Motor threshold (Motorische Schwelle)

N.	Nucleus
n.s.	nicht signifikant
NA	Noradrenalin
NEO-FFI	NEO-Five-Factor-Inventory
NIMH	New York Institute of Mental Health
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
nv	normalverteilt
OCD	Zwangsstörung (obsessive compulsive disorder))
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PC	Personal Computer
PET	Positronen-Emissions-Computertomographie
POMS	Profile of Mood States
PS	Population-Spike
PTSD	Posttraumatisches Streß-Syndrom
rCBF	Regionaler Zerebraler Blutfluß
REM	Rapid eye movement
RPFC	Rechter präfrontaler Kortex
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunden
SE	Serotonin
SES	Adjektiv-Skalen zur Einschätzung der Stimmung“
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
SSS	Sensation Seeking Scale
T	Tesla
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TSH	Thyreoidea Stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
VAS	Visuelle Analogskala
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der TMS-Forschungsgruppe angefertigt.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller danke ich für die Überlassung des Themas und für die Arbeitsmöglichkeiten in der Psychiatrischen Klinik.

Herrn Dr. F. Padberg danke ich für die freundliche Aufnahme in die TMS-Arbeitsgruppe, die Einweisung in die Untersuchungsmethodik, die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit und die zahlreichen Anregungen und Diskussionen, die für den Fortgang der Untersuchungen und für die Fertigstellung der Arbeit außerordentlich hilfreich und unterstützend waren.

Herrn Dr. Eißner und Fr. Schink vom Institut für medizinische Datenverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern sowie Herrn Schneider vom Institut für Medienpädagogik, München, danke ich für die statistische Beratung.

Herrn Dr. P. Zwanzger und Dr. G. Juckel von der TMS-Forschungsgruppe der Klinik Nußbaumstraße danke ich für die vielen Anregungen und Diskussionen. Diese und viele weitere Mitarbeiter in der Abteilung für Neurophysiologie haben dazu beigetragen, daß ein freundschaftliches Arbeitsklima entstand. Für ihren Rat und die geduldigen Antworten möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner lieben Frau Bettina, die mich stets fürsorglich, mit Rat und Tat, viel Verständnis und Geduld unterstützte.

9. Eigene Veröffentlichungen zum Thema

Hermelink D, Juckel G, Zwanzger P, Hampel H, Möller H-J, Padberg F (2000): No evidence of lateralized effects on mood after slow repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. (Abstract und Poster, präsentiert bei dem 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, München, 9.-13. Sept. 2000)

Hermelink D, Juckel G, Zwanzger P, Hampel H, Möller H-J, Padberg F (2000): No evidence of lateralized effects on mood after slow repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. (Abstract und Poster, präsentiert bei dem 1. Regionaltreffen der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) in Potsdam, 26.-27. Okt. 2000)

Hermelink D, Juckel G, Zwanzger P, Hampel H, Möller H-J, Padberg F (2000): No evidence of lateralized effects on mood after slow repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. (Abstract und Poster, präsentiert bei dem 7th World Congress of Biological Psychiatry, Berlin, 1.-6. Juli 2001)

Sato T, Hermelink D, Juckel G, Zwanzger P, Hampel H, Möller H-J, Padberg F (2001): Effects of slow transcranial magnetic stimulation on anxiety and psychomotor functions in healthy volunteers. (zur Veröffentlichung eingereicht, abgelehnt und soll nach weiterer Überarbeitung im J. of Neuropsychiatry and clinical Neurosciences wieder eingereicht werden)

10. Lebenslauf

Ich wurde am 4. Juni 1955 in Tübingen am Neckar geboren. Meine Eltern sind
 Dr. med. Margarete Hermelink, geb. Meier-Hauss, Psychoanalytikerin und
 Dr. med. Bernhard Hermelink, Facharzt für innere Medizin

Ausbildung:

1962 - 1966	Grundschule in Tübingen
1966 - 1974	Uhland-Gymnasium in Tübingen, Abitur
1974 - 1975	Studium Generale am Leibniz-Kolleg in Tübingen
1975 - 1978	Studium der Soziologie in Tübingen und Bielefeld. Vordiplomprüfung
1978 - 1986	Studium der Psychologie an der Freien Universität Berlin Diplomprüfung
1987 - 1993	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin Famulaturen u.a. in Asikuma und Accra (Ghana) Praktisches Jahr in Innerer Medizin, Chirurgie und Neurologie in Berlin Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1994 - 1995	Arzt im Praktikum an der Klinik für Dynamische Psychiatrie in München (Chefarzt Dr. R. Schmidts) und an der Fachklinik Enzensberg in Hopfen am See (Chefarzt Dr. W. Schupp)
Mai 1996	Approbation als Arzt
1996 – 1997	Assistenzarzt im REHA-Zentrum Jesuitenschlössl, Passau (Chefarzt Dr. G. Rothacher)
1997 – 2000	Assistenzarzt im BKH Gabersee (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. G. Laux)
Seit Juni 1998	Doktorarbeit bei Prof. Dr. H.-J. Möller in der Abteilung für Neurophysiologie, Psychiatrische Universitätsklinik Nußbaumstr. (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller)
November 2001	Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

Gegenwärtige Stellung:

Assistenzarzt an der Klinik für Dynamische Psychiatrie in München (seit Februar 2000)