

# Transcraniale magnetische stimulatie en cerebrale fysiologische processen bij psychiatrische stoornissen

D. J. L. G. SCHUTTER

**ACHTERGROND** Transcraniale magnetische stimulatie (TMS) is een techniek die in toenemende mate gebruikt wordt in onderzoek naar de biologische aspecten van psychiatrische stoornissen.

**DOEL** Beschrijving van afwijkingen in lokale cerebrale fysiologische processen, zoals gemeten met TMS-methoden, bij patiënten met obsessieve-compulsieve stoornis, depressie, schizofrenie of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit.

**METHODE** Overzicht van de wetenschappelijke literatuur over aspecten van cerebrale excitabiliteit en functionele connectiviteit tussen de cerebrale hemisferen zoals gemeten met TMS met enkele of gepaarde puls.

**RESULTATEN** Obsessieve-compulsieve stoornis, depressie, schizofrenie, en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit bleken samen te gaan met afwijkingen in cerebrale excitabiliteit en functionele connectiviteit.

**CONCLUSIE** TMS is een geschikte methode om hersenfysiologisch onderzoek naar unieke cerebrale aspecten te doen bij mensen met een psychiatrische aandoening.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)2, 97-105]

**TREFWOORDEN** cerebrale hersenschors, psychiatrie, transcraniale magnetische stimulatie

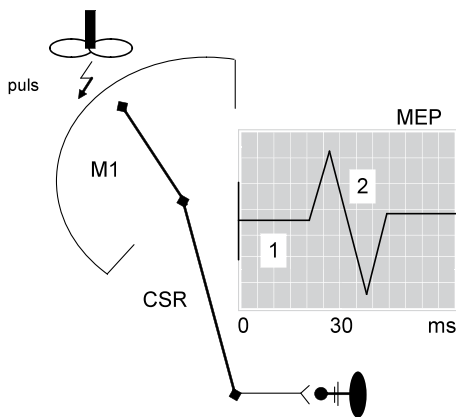
In het jaar 1820 observeerde de Deense fysicus en scheikundige Hans Christian Ørsted (1755-1851) dat een kompasnaald van het noorden afweek wanneer de naald in de buurt van een elektrische stroom werd gehouden. Spoedig daarna ontdekte hij dat een elektrische stroom in een koperdraad een magnetisch veld genereert, dat de afwijkingen van de naald veroorzaakte. Ørsted's bevindingen toonden aan dat elektriciteit en magnetisme nauw aan elkaar verwant zijn. In 1831 toonde Michael Faraday (1791-1867) op zijn beurt aan dat een snel wisselend magnetisch veld een elektrische stroom in geleidend materiaal veroorzaakt. Dit principe

staat bekend als Faradays wet van elektromagnetische inductie. Meer dan 150 jaar later blijkt dit principe de basis te zijn voor een niet-invasieve techniek die onderzoekers in staat stelt de werking van de menselijke hersenen te bestuderen: transcraniale magnetische stimulatie (TMS).

## TRANSCRANIALE MAGNETISCHE STIMULATIE

De eerste gedocumenteerde beschrijving waarin de primaire motorische hersenschors (M1) van een gezonde vrijwilliger met magnetische

FIGUUR 1 Transcraniale magnetische stimulatie op de primaire motorische hersenschors en de contralaterale motorrespons: (1) latentie; (2) amplitude van piek-tot-piek; CSR: corticospinale route, M1: primaire motorische hersenschors, MEP: motorisch opgewekte potentiaal



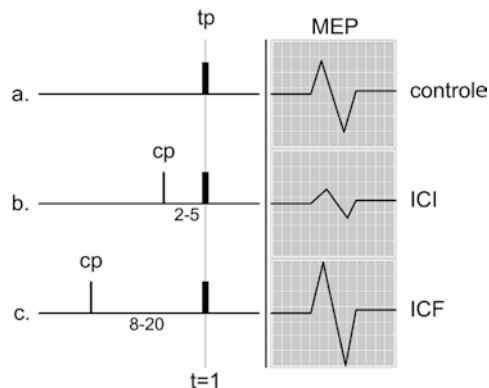
pulsen via een spoel op het hoofd werd gestimuleerd, stamt uit halverwege de jaren tachtig (Barker 1985). Bij TMS gaat het magnetische veld zonder enige weerstand door de schedel heen en genereert in de nabijheid van geleiders, in dit geval de zenuwcellen, een elektrische stroom. Indien sterk genoeg, activeert deze elektrische stroom onderliggende neurale populaties (Hallett 2007). Zo heeft een TMS-puls op M1 onvrijwillige vingerbewegingen tot gevolg. Met electromyografie kunnen deze bewegingen worden gekwantificeerd (latentie en amplitude; figuur 1). Dit wordt de motorisch opgewekte potentiaal (motor evoked potential of MEP) genoemd. De amplitude van de MEP is het resultaat van een complexe wisselwerking tussen exciterende en inhiberende interneuronen op de piramidale zenuwcellen van de corticospinale baan. In de cerebrale hersenschors worden deze exciterende en remmende invloeden vooral bewerkstelligd via de overdrachtstoffen glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA). De amplitude van de MEP wordt gebruikt als maat voor cerebrale excitabiliteit. De MEP wordt doorgaans gemeten van de M. abductor pollicis brevis of de eerste M. dorsalis interosseus.

Wanneer de MEP van één enkele magnetische puls, de zogenaamde testpuls, op tijdstip 1 wordt

vergeleken met de MEP van een testpuls op tijdstip 1 die wordt voorafgegaan door een magnetische puls op tijdstip 0, de zogeheten conditioningspuls, dan zullen de beide MEP's gemeten op tijdstip 1 significant van elkaar verschillen (Rothwell e.a. 1991). Indien het tijdsinterval tussen de eerste conditioningspuls en de tweede testpuls tussen de 2-5 milliseconden (ms) ligt, zal de testpuls-MEP aanzienlijk lager zijn dan de MEP van enkel een testpuls. Dit noemt men intracerebrale inhibitie (ICI). Indien het tijdsinterval tussen de eerste conditioningspuls en de tweede testpuls 8-20 ms bedraagt, dan zal de MEP van de testpuls significant groter zijn dan de MEP van alleen de testpuls. Dit staat bekend als intracerebrale facilitatie (ICF).

Figuur 2 geeft een schematische weergave van het principe van de TMS-techniek met gepaarde puls. Farmacologische studies hebben uitgewezen dat ICI wordt veroorzaakt door de remmende werking van GABA, terwijl ICF het

FIGUUR 2 Transcraniale magnetische stimulatie met gepaarde puls. Een interval van 2 tot 5 ms tussen de conditioningspuls (cp) en de testpuls (tp) op tijdstip 1 ( $t=1$ ) leidt tot een lagere motorisch opgewekte potentiaal (MEP) (b) dan de controle-MEP (a). Een interval van 8 tot 20 ms tussen de conditionings- en de testpuls leidt tot een hogere MEP (c) dan de controle-MEP (a). Nota bene: de intensiteit van de cp ligt onder de motorische drempelwaarde en genereert zelf geen MEP. ICI: intracerebrale inhibitie, ICF: intracerebrale facilitatie



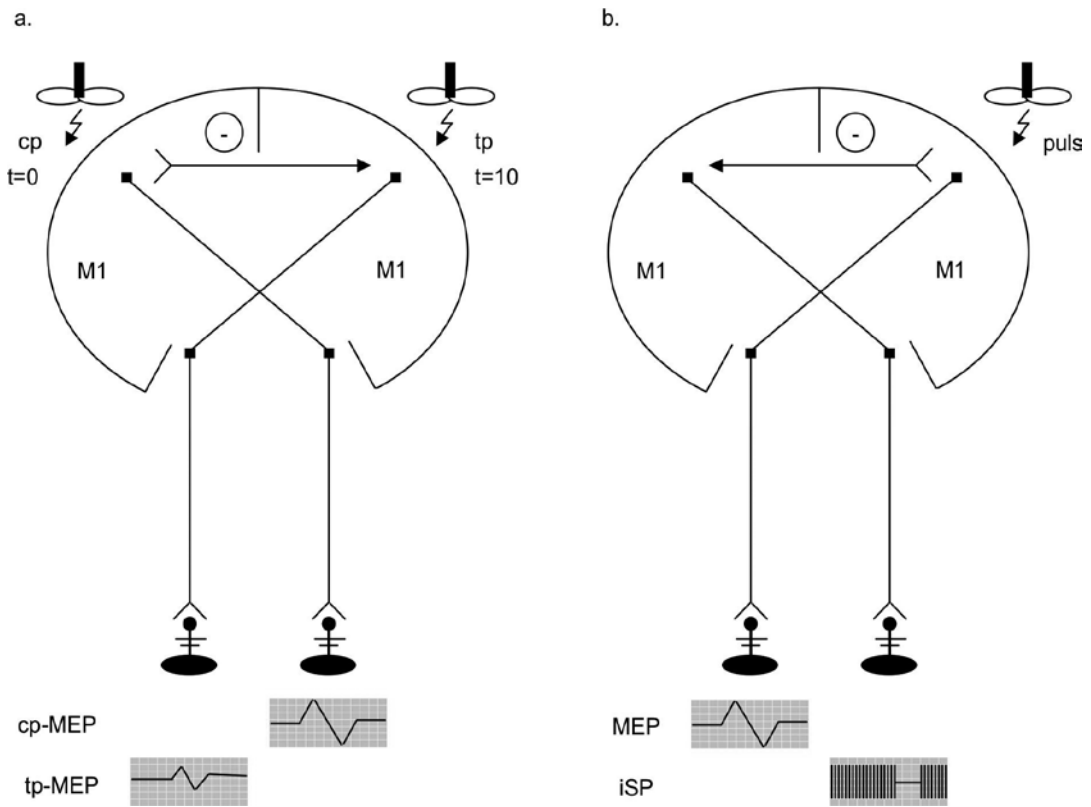
resultaat is van de exciterende werking van glutamaat op piramidale cellen (Ziemann 2004). De TMS-techniek met gepaarde puls geeft meer gedetailleerde informatie over cerebrale fysiologische processen in termen van neuronale excitabiliteit.

**Onderzoek naar connectiviteit** De TMS-techniek met gepaarde puls maakt het tevens mogelijk de integriteit en de connectiviteit tussen de cerebrale hemisferen direct meetbaar te maken (Ferbert e.a. 1992). De fysiologische basis ligt bij de bundel witte stof, het corpus callosum, die beide hersenhelften met elkaar verbindt. De connectiviteit tussen de hersenhelften loopt via cerebrale mechanismen van exciterende transcal-

losale vezels die aangrijpen op remmende interneuronen aan de contralaterale zijde. Wanneer een unilaterale magnetische conditioneringspuls wordt voorafgegaan door een contralaterale magnetische testpuls, zal de MEP van de testpuls significant kleiner zijn dan wanneer alleen een testpuls wordt gegeven. Deze vorm van transcallosale inhibitie (TCI) treedt op wanneer het tijdsinterval tussen de conditionerings- en testpuls 10 ms bedraagt. Zo is TCI afwezig bij patiënten zonder corpus callosum, maar intact bij patiënten met eenzijdige beschadigingen in het efferente gedeelte van de corticospinale route (Meyer e.a. 1998).

Een tweede manier om TCI te meten is door

**FIGUUR 3** Schematische weergave van twee methoden van transcraniale magnetische stimulatie voor het meten van functionele connectiviteit tussen de cerebrale hemisferen. Een interval van 10 ms tussen de krachtige conditionerings- (cp) en de krachtige testpuls (tp) op de primaire motorische hersenschorsdelen leidt tot een lagere testpuls-MEP in vergelijking met de controle-MEP (a). Bij de tweede methode leidt een krachtige puls op een willekeurig tijdstip tot een contralaterale MEP en het kortstondig wegvallen van spierspanning aan de ipsilaterale zijde (b). Cp: conditioneringspuls, iSP: ipsilaterale stille periode, M1: primaire motorische hersenschors, MEP: motorisch opgewekte potentiaal, tp: testpuls, -: inhibitie



proefpersonen te instrueren de spieren in de hand maximaal aan te spannen, gevolgd door een testpuls op de ipsilaterale kant van de motorische hersenschors. Ongeveer 35 ms na de testpuls zal de spieractiviteit in de aangespannen handspieren kort wegvallen, de zogenaamde ipsilaterale stille periode (iSP). De duur van deze stilte is een maat voor TCI. In figuur 3 staan schematische weergaves van deze twee TMS-methoden om TCI op te wekken en te meten.

In tegenstelling tot de andere onderzoeksmethoden in humaan onderzoek is TMS vooralsnog de enige methode die neurofysiologische principes zoals cerebrale inhibitie en transcallosale inhibitie direct meetbaar kan maken. Deze benadering gaat een stap verder dan de gebruikelijke 'activatie'-methoden in neurowetenschappelijk onderzoek, waarin toe- of afname in hersenactiviteit niets zegt over de aard van deze activiteit. TMS-onderzoek heeft bijvoorbeeld laten zien dat contralaterale activiteit na ipsilaterale activering van de primaire motorische hersenschors een fysiologisch inhibitiel proces weerspiegelt (Fitzgerald e.a. 2002).

Met de beschreven TMS-methoden is onderzoek verricht naar afwijkingen in lokale cerebrale fysiologische processen en functionele connectiviteit bij mensen met een obsessieve-compulsieve stoornis, depressie, schizofrenie of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit.

Voor dit overzicht zocht ik literatuur in PubMed en Web of Science met als zoektermen ['transcranial magnetic stimulation'] and ['cortical excitability'] and/or 'reactivity' and/or 'pathophysiology'] and ['psychiatry' and/or 'emotion' and/or 'disorders'].

## CEREBRALE FYSIOLOGISCHE KENMERKEN EN PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN

### Obsessieve-compulsieve stoornis

Een obsessieve-compulsieve stoornis wordt gekenmerkt door dwanggedachten en hieruit voortvloeiende dwanghandelingen (American Psychiatric Association 2000). Eén van de eerste onderzoeken naar cerebrale inhibitie- en excitatie-

mechanismen bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis is verricht aan het National Institute of Mental Health in Bethesda, VS (Greenberg e.a. 2000). De motorische drempelwaardes (als globale maat voor cerebrale excitabiliteit) ICI en ICF werden gemeten bij zestien patiënten en vergeleken met die bij elf gezonde vrijwilligers. De uitkomsten lieten zien dat cerebrale excitabiliteit significant lager was bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis dan bij de controlegroep. Daarnaast vonden de auteurs een afname van ICI bij de patiëntengroep ten opzichte van de controlegroep. Ook wanneer voor medicatiegebruik werd gecontroleerd, bleven beide groepen significant verschillen. Op ICF werden geen groepsverschillen gevonden. Deze bevindingen bevestigen de veronderstelde onderliggende neurofysiologische mechanismen die ten grondslag zouden liggen aan dwangstoornissen. De tonisch verlaagde ICI wordt in verband gebracht met een verlaging van GABA-activiteit. In combinatie met de verlaagde motorische drempelwaarde en normale ICF zou deze toestand relatieve cerebrale hyperexcitabiliteit veroorzaken door een verstoorde balans tussen GABA en glutamaat.

In een andere studie heeft men aangetoond dat dergelijke verlagingen in ICI al kunnen variëren als functie van neuroticisme bij gezonde vrijwilligers (Wassermann e.a. 2001). In deze studie werd in een groep van 46 gezonde vrijwilligers een persoonlijkheidsvragenlijst (NEO-PI-R) afgenomen, waarna deze groep TMS met gepaarde puls onderging. De onderzoekers vonden een positief lineair verband tussen de mate van neuroticisme en het niveau van ICI. De resultaten suggereren dat er een direct verband bestaat tussen verlaagde GABA-activiteit en angst. Deze relatie strookt met de angstremmende werking van benzodiazepines, die zorgen voor een verhoging van de GABA-receptoraffiniteit.

### Depressie

Depressie is volgens de DSM-IV-TR een stemmingsstoornis die zich kenmerkt door gevoe-

lens van hevige neerslachtigheid en verlies aan interesse in alledaagse activiteiten gedurende een aaneengesloten periode van ten minste twee weken (American Psychiatric Association 2000). Er zijn aanwijzingen gevonden dat depressie gepaard gaat met verlaagde GABA-concentraties in het centrale zenuwstelsel (Roy e.a. 1991). In een recente studie werd dit resultaat bevestigd met magnetische-resonantiespectroscopie (Sanacora e.a. 2004). Dit heeft geleid tot de hypothese dat verlaagde GABA-activiteit een wezenlijk onderdeel uitmaakt van het pathofysiologische proces bij depressie.

Om vast te stellen of verminderde GABA-werking ook gold voor de cerebrale hersenschors, werden bij twintig medicatievrije patiënten met een depressie en twintig gezonde controlepersonen de ICI en de ICF bepaald (Bajbouj e.a. 2006b). De resultaten wezen uit dat ook bij patiënten met een depressie de ICI verminderd was. De onderzoekers vonden tevens aanwijzingen voor een cerebrale asymmetrie: de excitabiliteit van de linker hemisfeer was significant lager dan die van de rechter bij de patiënten met een depressie.

Deze bevinding sluit aan bij het frontale-lateralisatiemodel van motivatie en emotie. Dat model gaat ervan uit dat de linker hersenhelft gekoppeld is aan toenaderingsgedrag en de rechter hersenhelft aan vermijdingsgedrag (Davidson 1998). Lateralisatie-effecten in cerebrale excitabiliteit en verschillen in de neiging tot toenaderings- ofwel vermijdingsgedrag zijn recentelijk ook aangetoond bij gezonde vrijwilligers (Schutter e.a. 2008). Een groot verschil in cerebrale excitabiliteit tussen de hersenhelften zou wellicht een biologische kwetsbaarheid voor depressie kunnen reflecteren.

### Schizofrenie

Schizofrenie is een complexe psychische aandoening die gekenmerkt wordt door onder andere emotionele ontregeling, wanen, hallucinaties en gerelateerde gedragsstoornissen. Onderzoek bij patiënten met schizofrenie levert wat betreft cerebrale inhibitie een vergelijkbaar beeld op. Een

groep Canadese wetenschappers onderzocht een groep medicatievrije patiënten met schizofrenie (Daskalakis e.a. 2002). De observaties werden vergeleken met die bij een groep patiënten met schizofrenie die behandeld werd met een antipsychoticum en een gezonde medicatievrije controlegroep. De medicatievrije groep patiënten had significant verlaagde niveaus van cerebrale inhibitie ten opzichte van de twee andere groepen. De ernst van positieve symptomen toonde een positief verband met verminderde cerebrale inhibitie. Tevens vonden de onderzoekers aanwijzingen dat dopamineantagonisten een gedeeltelijke normalisering van cerebrale inhibitie kunnen bewerkstelligen.

Deze data suggereren, aldus de onderzoekers, dat afwijkingen in verminderde GABA-activiteit een directe rol spelen in de positieve symptomen. Daarnaast impliceren de bevindingen dat de effectiviteit van medicinale behandeling van schizofrenie mede afhangt van veranderingen in GABA-gestuurde cerebrale activiteit.

Naast afwijkingen in lokale cerebrale fysiologische processen zijn er bij schizofrenie tevens aanwijzingen dat de functionele verbindingen tussen beide hersenhelften zijn aangedaan. Een onderzoeksgroep uit Australië heeft TCI bij patiënten met schizofrenie onderzocht en vond onafhankelijk van medicatiedosis verminderde TCI (Fitzgerald e.a. 2002). Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van een eerdere meta-analyse die hebben laten zien dat schizofrenie gepaard gaat met een kleiner oppervlak van het corpus callosum (Woodruff e.a. 1995). Omdat de onderzoekers geen ICI-metingen hebben verricht, valt de alternatieve verklaring dat het verminderde inhibitie-effect op de testpuls het gevolg is van lokale verstoringen van cerebrale inhibitie niet uit te sluiten.

Naast aberraties in lokale en transcallosale inhibitie zijn er bij schizofrenie ook aanwijzingen voor afwijkende functionele connectiviteit tussen het cerebellum en de cerebrale hersenschors (Daskalakis e.a. 2005). Door de conditioneringspuls op het laterale deel van de kleine hersenen te geven

zal, indien 5-7 ms later een testpuls op de contralaterale motorische hersenschors wordt gegeven, de MEP significant lager zijn dan wanneer de testpuls niet door de conditioneringspuls wordt voorafgegaan.

Een hersengebied dat in verband wordt gebracht met de regulatie en het op elkaar afstemmen van in- en externe informatiestromen (Schutter 2006), is het cerebellum. Verlaagde functionele connectiviteit tussen het cerebellum en cerebrale gebieden zou een aanwijzing kunnen zijn voor verminderde cerebellumregulatie en deze speelt mogelijk een rol in het ontstaan van psychoses. Schizofrenie wordt daarom ook wel een 'disconnectiviteitsyndroom' genoemd (Andreasen 1999).

#### Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

Overeenkomstig de TCI-veranderingen bij schizofrenie lijkt de functionele connectiviteit tussen beide hersenhelften ook verstoord te zijn bij kinderen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Gedragsproblemen, zoals impulsiviteit en korte aandachtsspanne, en motorische onhandigheid, worden in verband gebracht met een achterlopende ontwikkeling van de cerebrale hersenschors en de functionele verbindingen tussen de hersenhelften (Rueckert e.a. 1994).

In een recente studie werd een groep jongens met ADHD in de leeftijd van 7-13 jaar onderzocht op aanvang en duur van de ISP en motorische vaardigheden (Garvey e.a. 2005). In vergelijking met een controlegroep waren de jongens met ADHD niet alleen motorisch onhandiger, maar lieten ook

een duidelijk vertraagde aanvang van de ISP zien. Dit is de eerste studie die direct bewijs levert voor afwijkende ontwikkeling van de verbindingen tussen beide hersenhelften bij patiënten met ADHD.

Figuur 4 geeft een overzicht van de gevonden veranderingen in cerebrale hersenfysiologie voor de verschillende psychiatrische aandoeningen.

#### DISCUSSIE

Het feit dat verlaagde cerebrale inhibitie bij verscheidene psychiatrische stoornissen is gevonden, doet vermoeden dat het eerder gaat om een specifiek neurofysiologisch defect dan om een defect dat direct gekoppeld kan worden aan een specifieke psychiatrische conditie.

Er is geopperd dat dit aspecifieke effect verminderde activiteit van de remmende cerebrale projecties naar de subcorticale hersengebieden weerspiegelt en dat de cerebrale hersenschors dan minder in staat is cognitief en affectief gedrag te reguleren. Angst, depressie, schizofrenie en ook andere psychiatrische stoornissen zou men volgens deze hypothese kunnen beschrijven als het resultaat van een defect in gedragsregulatie (Beaugregard 2007). Het ontstaan van een specifieke stoornis zou onder meer afhangen van sociale en fysiologische kwetsbaarheidsfactoren en deze zouden een rol kunnen spelen in de keuze voor een bepaalde behandelingsstrategie.

*TMS als mogelijke behandeling* Sinds de eerste publicatie in 1994 wordt TMS onderzocht als mogelijke behandeling voor depressie en auditieve hallucinaties bij patiënten met schizofrenie (Aleman e.a. 2007; Herrmann & Ebmeier 2006). Gebleken is dat TMS, hoewel superieur aan een nepbehandeling, meestal geen klinisch relevante effecten sorteert. Een mogelijke oorzaak hiervan is dat een TMS-behandeling is gebaseerd op aanwijzingen van de patiënt (interview) en niet op interview en fysiologische verschijnselen. Afwijkende cerebrale excitabiliteit en connectiviteit tussen beide hersenhelften zouden de behande-

FIGUUR 4 Overzicht van psychiatrische aandoeningen en afwijkingen in cerebrale fysiologie

	excitabiliteit	connectiviteit
OCS	↓ CI	[onbekend]
Schizofrenie	↓ CI	↓
Depressie	↓ CI	↓
ADHD	↓ CI	[onbekend]

CI: cerebrale inhibitie; OCS: obsessieve-compulsieve stoornis; ADHD: aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

laar op voorhand duidelijk kunnen maken welk type TMS-behandeling de grootste kans van sla- gen heeft. Daarnaast zouden veranderingen in de beschreven fysiologische parameters tijdens of na de behandeling informatie kunnen geven over het verloop en effectiviteit van de behande- ling (Fitzgerald e.a. 2004). Sterke empirische on- dersteuning is er hiervoor echter nog niet. Wel heeft onderzoek naar de behandeling van depres- sie laten zien dat elektroconvulsie therapie ver- minderde cerebrale inhibitie bij patiënten kan herstellen (Bajbouj e.a. 2006a).

TMS is een techniek die onderzoekers en cli- nici in staat stelt unieke aspecten van het centrale zenuwstelsel te bestuderen bij mensen met een psychiatrische aandoening. Voor een aantal psy- chiatrische aandoeningen zijn afwijkingen in cerebrale fysiologische aspecten en functionele connectiviteit reeds aangetoond.

*Beperkingen* Toch is er ook een aantal kant- tekeningen te plaatsen over de reikwijdte en toe- pasbaarheid van de methodiek. Omdat de sterkte van het magnetische veld exponentieel afneemt met de groter wordende afstand is het nog niet mogelijk om diepgelegen hersenstructuren te bereiken. Momenteel werkt men aan een speci- ale spoel die meer dan 6 cm diep kan stimuleren (Roth e.a. 2007). Het praktische probleem zit voor- alsnog in de sterkte van het benodigde magneti- sche veld. Een groter veld betekent automatisch dat er meer tussenliggend hersenweefsel wordt gestimuleerd, waardoor het ruimtelijk oplossend vermogen van TMS verloren gaat.

Een tweede beperking betreft de generalisatie van de resultaten naar andere cerebrale hersenge- bieden. In de in dit artikel besproken studies heeft men uitsluitend de primaire motorische hersen- schors onderzocht. Dit is deels vanuit theoretisch oogpunt, zoals bij dwangstoornissen, en deels vanuit praktisch oogpunt omdat primaire moto- rische hersenschorsstimulatie een MEP produ- ceert die gemeten en gekwantificeerd kan worden. De vraag rijst in hoeverre deze gegevens te extra- poleren zijn naar andere hersengebieden, zoals de

prefrontale hersenschors. Met een elektro-encefa- logram (eeg) en bepaalde hardwareaanpassingen is het mogelijk de directe effecten van TMS te bestuderen. Een vergelijkende studie naar de effec- ten van TMS op het eeg van prefrontale en motori- sche hersenschorsgebieden liet zien dat de eeg- responsen van beide gebieden gecorreleerd waren (Kähkönen e.a. 2005). Toch reageren beide hersen- gebieden anders op TMS, wat deels verklaard kan worden door verschillen in afstand tussen schedel en hersenen.

In een recentere studie is aangetoond dat cerebrale inhibitie zoals geïnduceerd met TMS met een gepaarde puls en gemeten met eeg, een vergelijkbaar patroon van cerebrale inhibitie ople- vert tussen motorische en prefrontale hersen- schorsdelen (Daskalakis e.a. 2008).

Deze bevindingen suggereren dat het genera- lisatieprobleem voor de prefrontale hersendelen voor een gedeelte niet opgaat. Dergelijke studies illustreren tevens dat de combinatie van eeg en TMS het aantal onderzoeksmogelijkheden ver- groot.

*Sterke punten van TMS* Een sterk punt is dat men met TMS, in tegenstelling tot bijvoorbeeld functionele beeldvormingstechnieken, voorbij kan gaan aan de traditionele correlatieve aard van hersen-functierelaties in humaan onderzoek. Een ander sterk punt is dat TMS als een van de weinige technieken inzicht kan geven in unieke hersenfysiologische aspecten zoals de mate van GABA-gestuurde cerebrale inhibitie. Een aantal zwakke punten van TMS is onder andere het pro- bleem van generalisatie en de bestudering van uitsluitend cerebrale processen.

## TOT BESLUIT

In de psychiatrie is TMS tot op heden voorna- melijk gebruikt als instrument voor het behande- len van depressie en auditieve hallucinaties. Het gebruik van TMS als onderzoeksinstrument bij psychiatrische stoornissen is een nieuwe ontwik- keling, wat het beperkte aantal onderzoeken ver-

klaart. Desondanks illustreren de besproken studies dat TMS als onderzoeksinstrument een waardevolle toevoeging kan zijn in studies naar de neurofysiologische basis van psychiatrische aandoeningen. De resultaten van dit type onderzoek kunnen op hun beurt weer bijdragen aan de verdere ontwikkeling van effectieve TMS-behandelingsvormen.

✍ Dr. J.S. Peper, psycholoog en onderzoeker, leverde commentaar op eerdere versies van dit manuscript. Financiële ondersteuning: de auteur werd financieel ondersteund door Vidi-subsidie (nr. 452-07-012) van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

#### LITERATUUR

- Aleman, A., Sommer, I.E., & Kahn R.S. (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 416-421.
- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (4de, herz. druk). Arlington: American Psychiatric Press.
- Bajbouj, M., Lang, U.E., Niehaus, L., e.a. (2006a). Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 322-327.
- Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., e.a. (2006b). Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 59, 396-400.
- Barker, A.T. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-1107.
- Beauregard, M. (2007). Mind does really matter: Evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Progress in Neurobiology*, 81, 218-236.
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Chen, R., e.a. (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry*, 59, 347-354.
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., e.a. (2005). Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1203-1205.
- Daskalakis, Z.J., Farzan, F., Barr, M.S., e.a. (2008). Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2860-2869.
- Davidson, R.J. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12, 307-330.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., e.a. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 453, 525-546.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., e.a. (2002). A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophrenia Research*, 56, 199-209.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A.U., e.a. (2004). Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *Journal of Affective Disorders*, 82, 71-76.
- Garvey, M.A., Barker, C.A., Bartko, J.J., e.a. (2005). The ipsilateral silent period in boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1889-1896.
- Greenberg, B.D., Ziemann, U., Cora-Locatelli, G., e.a. (2000). Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, 54, 142-147.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55, 187-199.
- Herrmann, LL, & Ebmeier, K.P. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1870-1876.
- Kähkönen, S., Komssi, S., Wilenius, J., e.a. (2005). Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 181, 16-20.
- Meyer, B.U., Roricht, S., & Woiciechowsky, C. (1998). Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Annals of Neurology*, 43, 360-369.
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., e.a. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24, 31-38.
- Rothwell, J.C., Ferbert, A., Caramia, M.D., e.a. (1991). Intracortical inhibitory circuits studies in humans. *Neurology*, 41, 192.
- Roy, A., de Jong, J., & Ferraro, T. (1991). CSF GABA in depressed patients and normal controls. *Psychological Medicine*, 21, 613-618.
- Rueckert, L., Sorensen, L., & Levy, J. (1994). Callosal efficiency is related to sustained attention. *Neuropsychologia*, 32, 159-173.
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C.N., e.a. (2004). Subtype-spe-



cific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 705-713.

Schutter, D.J.L.G. (2006). Is er een grote rol voor de kleine hersenen in de psychiatrie? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 313-317.

Schutter, D.J.L.G., Weijer, A.D., Meuwese, J.D.I., e.a. (2008). Interrelations between motivational stance, cortical excitability, and the frontal electroencephalogram asymmetry of emotion: A transcranial magnetic stimulation study. *Human Brain Mapping*, 29, 574-580.

Wassermann, E.M., Greenberg, B.D., Nguyen, M.B., e.a. (2001). Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biological Psychiatry*, 50, 377-382.

Woodruff, P.W.R., McManus, I.C., & David, A.S. (1995). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 58, 457-461.

Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1717-1729.

#### AUTEUR

D.J.L.G. SCHUTTER is biopsycholoog en is als universitair docent verbonden aan het Helmholtz Onderzoeksinstituut in Utrecht.

Correspondentieadres: dr. D.J.L.G. Schutter, Helmholtz Onderzoeksinstituut, Heidelberglaan 2, 3584CS Utrecht.

E-mail: d.schutter@uu.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-4-2008.

#### SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation and cerebral physiology in psychiatric disorders – D.J.L.G. Schutter –

**BACKGROUND** Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a technique that is being used increasingly to investigate the biological precursors of psychiatric disorders.

**AIM** To survey the current knowledge about deficits in local cerebral physiologic processes, as measured with TMS methods in patients with obsessive-compulsive disorder, depression, schizophrenia or attention deficit/hyperactivity disorder.

**METHOD** Aspects of cortical excitability and functional connectivity between the cerebral hemispheres as measured with single and paired-pulse TMS were investigated by reviewing the scientific literature.

**RESULTS** Obsessive compulsive disorder, depression, schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder are found to be associated with aberrant cerebral excitability and impaired functional connectivity.

**CONCLUSION** TMS is a suitable tool for examining unique aspects of brain physiology in individuals with a psychiatric condition.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)2, 97-105]

**KEY WORDS** cerebral cortex, psychiatry, transcranial magnetic stimulation