

Experimentelle und therapeutische Neuromodulation von Emotion und sozialer Kognition mit nichtinvasiver Hirnstimulation

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts nutzte der Arzt und Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval Starkstromspulen zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) am Menschen. Seitdem Anthony Baker im Jahr 1985 eine moderne Version der TMS zur Stimulation des schädelnahen Kortex vorgestellt hat, wurde die Methode kontinuierlich weiterentwickelt und neue Einsatzbereiche sowohl in der klinischen Anwendung als auch in der präklinischen experimentellen Forschung wurden erschlossen. Repetitive TMS (rTMS) über dem präfrontalen Kortex wurde 2008 in den USA zur Behandlung mittelgradiger therapieresistanter Depression zugelassen und in klinischen Studien wurden potenzielle neue Anwendungsfelder wie die Neurorehabilitation nach Schlaganfällen, die Behandlung chronischer Schmerzen oder der Negativsymptomatik bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis untersucht [23]. Darüber hinaus besitzt die TMS ein großes Potenzial für die experimentelle Grundlagenforschung. Bestimmte Stimulationsprotokolle ermöglichen die transiente Inhibition spezifischer Gehirnregionen und die so erzeugten „virtuellen Läsionen“ erlauben es, Aussagen über kausale Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivität einerseits und emotionalen und kognitiven Funktionen andererseits zu treffen [27].

Im Folgenden werden die grundlegenden TMS-Wirkmechanismen und Stimula-

tionsprotokolle skizziert und beispielhaft einige jüngere Befunde der experimentellen Forschung in den Domänen Emotionsregulation und soziale Kognition vorgestellt. Anschließend werden verschiedene Möglichkeiten der Navigation der TMS-Spule thematisiert und die Perspektiven der funktionellen Lokalisation von Stimulationszielen auf der Grundlage aufgabenunabhängiger Konnektivitäts- und aufgabenspezifischer Aktivitätsanalysen diskutiert.

Grundlagen, Wirkmechanismen, Protokolle

Basierend auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion wird bei der TMS über eine tangential an den Schädel angelegte Magnetspule ein elektrisches Feld transkraniell in die darunter liegenden Kortexareale induziert. Die genauen biophysischen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch den elektromagnetischen Impuls Axone depolarisiert und Aktionspotenziale ausgelöst werden. Neurophysiologisch ähneln die durch TMS induzierten Effekte der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität [13].

Seit der Einführung der TMS wurden verschiedene Stimulationsprotokolle zur Inhibition und zur Exzitation kortikaler Gehirnregionen erprobt. Einzel- oder Doppelpulse wurden ursprünglich zur Untersuchung des motorischen Systems eingesetzt. Durch Applikation über dem primären Motorkortex können Muskelkontraktionen ausgelöst und motorisch evozierte Potenziale (MEPs) abgeleitet

werden. Experimentell kann mit ereigniskorrelierten Einzelpulsen in einem „Online“-Design die Exekution von Aufgaben beeinflusst und die mentale Chronometrie untersucht werden. Durch die Applikation von Reizen zu verschiedenen Zeitpunkten kann mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich bestimmt werden, wann neuronale Aktivität für die Ausführung einer Aufgabe obligat ist [4].

Bei der rTMS werden Salven von Pulsen mit Frequenzen von bis zu 100 Hz oft über einen Zeitraum von mehreren Minuten abgegeben. Dadurch wird es möglich, Effekte zu evozieren, die über die Dauer der Stimulation hinaus anhalten. Der experimentellen Forschung bietet sich auf diese Weise die Möglichkeit die Auswirkungen von TMS „offline“ zu untersuchen, indem im Anschluss an die Stimulation Aufgaben bearbeitet werden. Bildgebende Untersuchungen zeigen ein inkohärentes Bild in Bezug auf die Kinetik von Stimulationseffekten; in Abhängigkeit von den verwendeten Stimulationsparametern wurden 9 bis mehr als 60 min nach Stimulationsende modulatorische Effekte beobachtet [5, 30]. Erst durch diese anhaltende Wirkung der TMS wird das Potenzial einer therapeutischen Anwendung im klinischen Kontext erkennbar. Heuristisch wird zur Charakterisierung von rTMS-Protokollen oftmals zwischen niederfrequenten (≤ 1 Hz) und hochfrequenten (≥ 5 Hz) Stimulationen unterschieden. Die niederfrequente rTMS verringert die

R. Hurlmann ist Leiter der Arbeitsgruppe NEMO (Neuromodulation of Emotion), Universitätsklinikum Bonn.

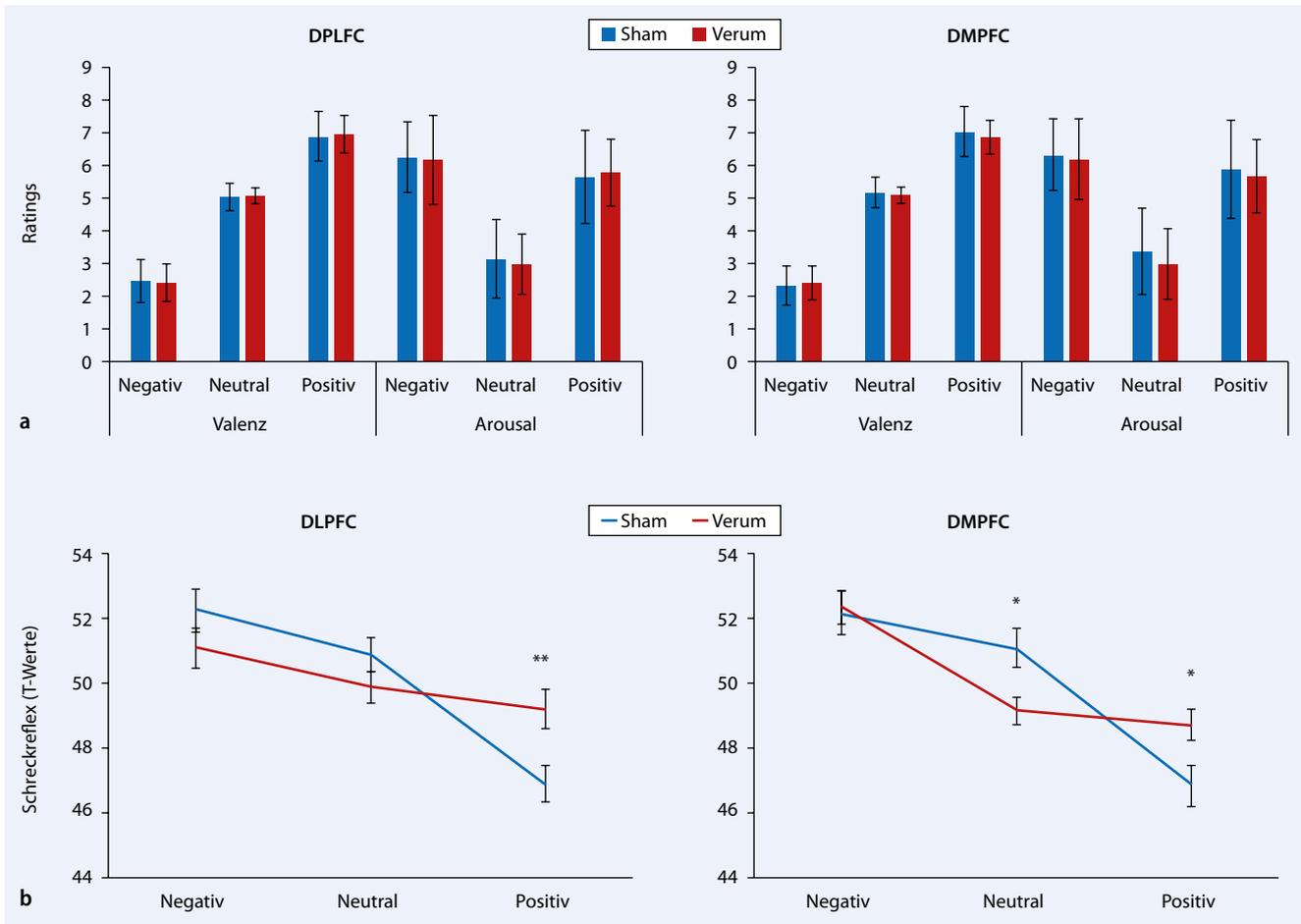


Abb. 1 **a** Die Inhibition des linkshemiphrischen DLPFC oder DMPFC mit TBS hatte keine Veränderungen in der subjektiven Bewertung emotionaler Stimuli bezüglich Valenz und Arousal (Intensität) zur Folge. **b** Hingegen blieb durch die Intervention eine typische Dämpfung des Schreckreflexes in Form einer Abnahme der Magnitude durch positive Reize aus. *DLPFC* dorsolateraler präfrontaler Kortex, *DMPFC* dorsomedialer präfrontaler Kortex, *TBS* Theta-Burst-Stimulation, $**p < 0,01$; $*p < 0,05$. (Abbildung adaptiert nach [15])

kortikale Erregbarkeit motorischer Areale und wirkt damit inhibitorisch, während die hochfrequente rTMS die kortikale Erregbarkeit erhöht und damit exzitatorisch wirkt [22]. In den letzten Jahren werden vermehrt neue rTMS-Protokolle mit einer Theta-Burst-Stimulation (TBS) verwendet, bei der hochfrequente (50 Hz) Dreifachsalven in einem 5-Hz-Rhythmus verabreicht werden [14]. Abhängig davon, ob diese Salven kontinuierlich oder intermittierend appliziert werden, haben sie eine inhibitorische oder exzitatorische Wirkung. Verglichen mit den klassischen nieder- und hochfrequenten Stimulationen zeichnen sich TBS-Protokolle durch vermutlich noch länger anhaltende Effekte und eine kürzere Stimulationsdauer aus, was gerade im Hinblick auf ihre klinische Anwendung Adhärenzvorteile hat.

» Auch distale Gehirnregionen können beeinflusst werden

Die Wirkung der TMS hängt neben der Frequenz von zahlreichen weiteren Stimulationsparametern ab. Die effektive „Stimulationsdosis“ wird beispielsweise beeinflusst durch den Typ der Magnetspulen, die Länge und Polarität einzelner Impulse, die Pausen zwischen den Bursts bei intermittierenden Protokollen, die Gesamtanzahl der Impulse, die Häufigkeit der TMS-Sitzungen und insbesondere die gewählte Stimulationsintensität [29]. Diese wird entweder als fester Prozentsatz der maximalen Leistung des Magnetstimulators oder als variabler Prozentsatz einer individuellen Schwelle angegeben. Meist wird die motorische

Schwelle durch die Applikation von Einzelpulsen über dem motorischen Kortex bestimmt. Mithilfe verschiedener Schätzverfahren kann die Stimulationsintensität ermittelt werden, die notwendig ist, um im Ruhezustand sichtbare Kontraktionen des *M. abductor pollicis brevis* der kontralateralen Hand zu induzieren oder beim abgeleiteten MEP eine vorher definierte Mindestamplitude auszulösen. In vielen klinischen rTMS-Protokollen wird eine Stimulationsintensität von 110 oder 120% der motorischen Ruheschwelle gewählt. Wegen der geringen Tiefenwirkung der TMS (ca. 2 cm; abhängig von den gewählten Stimulationsparametern) können nur oberflächennahe Gehirnareale direkt stimuliert werden. Es wurde jedoch wiederholt gezeigt, dass durch kortikokortikale und kortikosubkortikale Konnekti-

vität auch distale Gehirnregionen beeinflusst werden können, was faszinierende therapeutische Möglichkeiten eröffnet.

Virtuelle Läsionen

Durch inhibitorische Stimulationsprotokolle können gezielt passagere Funktionsunterbrechungen bei gesunden Probanden induziert und die resultierenden Effekte auf kognitive und behaviorale Parameter untersucht werden [27]. Derartige transiente Funktionsunterbrechungen spezifischer Domänen können entweder online durch die Stimulation während der Bearbeitung einer Aufgabe mittels ereigniskorrelierter Pulse oder offline durch die Nutzung der verlängerten Wirkungsdauer der rTMS induziert werden.

Entscheidungsverhalten

Anhand virtueller Läsionen konnte gezeigt werden, dass der rechtshemisphärische dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) zu moralischer Kompetenz und sozialer Sanktionsbereitschaft gegenüber Unfairness beiträgt, sogar um den Preis persönlicher Verluste. So gelang es Knoch et al. [19] mithilfe eines Ultimatum-Spiels nachzuweisen, dass die vorübergehende Inaktivierung des rechten DLPFC durch niederfrequente rTMS bei gesunden Personen dazu führte, dass ihre Spielentscheidungen zunehmend von monetärer „Gier“ dominiert wurden, auch wenn dies bedeutete, das moralische Fehlverhalten des Gegenübers zu tolerieren. Konsistent mit diesem Befund sind Beobachtungen, dass nach Inhibition des rechten DLPFC die Bereitschaft von Personen, sich fair zu verhalten [19, 34], abnimmt und größere Risiken eingegangen werden [18], wodurch auch die Fähigkeit, sich eine positive soziale Reputation aufzubauen, kompromittiert wird [20].

Emotionsmodulation

Vielfach wurde die emotionsmodulierende Wirkung neuer Stimulationsprotokolle und Zielorte zunächst präklinisch bei gesunden Probanden charakterisiert. Im Gegensatz zu frühen Studien [10, 28] dokumentieren jüngste Untersuchungen keinen Einfluss einer einmaligen hoch-

Nervenarzt 2015 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-015-4324-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Mielacher · D. Scheele · R. Hurlmann Experimentelle und therapeutische Neuromodulation von Emotion und sozialer Kognition mit nichtinvasiver Hirnstimulation

Zusammenfassung

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist nicht nur eine höchst elegante Methode, um in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung mittels transienter Läsionen kausale Struktur-Funktions-Zusammenhänge zu untersuchen, sondern auch aus klinischer Sicht ein vielversprechendes Verfahren für die Augmentationstherapie bei mittel- bis schwergradigen depressiven Episoden. Dieser Übersichtsartikel skizziert die methodischen Grundlagen der TMS und beleuchtet das neuromodulatorische Potenzial des Verfahrens anhand jüngster Studienergebnisse, die in den Domänen Emotionsregulation und soziale Kognition erzielt wurden. Vor diesem empirischen Hintergrund wird deutlich, dass präklinische Studien an gesunden Pro-

bandenkollektiven von eminenter Bedeutung sind, um innovative Stimulationsprotokolle zu entwickeln und funktionell relevante Zielorte zu definieren, die in klinischen Studien auf ihr therapeutisches Potenzial geprüft werden können. Des Weiteren werden die Perspektiven und Grenzen einer individualisierten TMS-Neuronavigation auf der Basis von aufgabenunabhängigen Konnektivitäts- und aufgabenspezifischen Aktivitätsmessungen aufgezeigt.

Schlüsselwörter

Transkranielle Magnetstimulation · Virtuelle Läsionen · Stimulationsziele · Funktionelle Konnektivität · Dorsolateraler Präfrontalkortex

Experimental and therapeutic neuromodulation of emotion and social cognition with non-invasive brain stimulation

Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is not only a highly elegant method for basic neuroscientific research that employs transient lesions to explore the relationship between brain structure and function but in a clinical context it is also a very promising approach to augmentation therapy in middle to severe grade depressive episodes. This overview illustrates the methodological basis of TMS and illuminates its neuromodulatory potential with reference to findings from recent studies on emotion regulation and social cognition. Against this empirical background, it becomes clear that preclinical studies on

healthy participants are extremely important to develop innovative stimulation protocols and define functionally relevant target regions to be tested in clinical studies for therapeutic efficacy. Finally, the perspectives and limitations of functionally guided, individualized TMS neuronavigation will be explored based on task-independent connectivity and task-dependent activity measurements.

Keywords

Transcranial magnetic stimulation · Virtual lesions · Stimulation targets · Functional connectivity · Dorsolateral prefrontal cortex

frequenten rTMS-Anwendung auf die Selbsteinschätzung der Stimmung bei gesunden Probanden [2, 25]. In einer kürzlich publizierten Studie [15] fand sich nach inhibitorischer prolongierter intermittierender TBS bei den Versuchspersonen keine Veränderung in der subjektiven Bewertung emotionaler Bilder (■ **Abb. 1a**). Es zeigte sich jedoch, dass die Inaktivierung des linken DLPFC oder auch des linken dorsomedialen präfrontalen Kortex (DMPFC) ausreichte, um den dämpfenden Einfluss positiver Bildstimuli auf den Schreckreflex aufzuheben (■ **Abb. 1b**); ein Befund, der Parallelen aufweist zur

fehlenden Modulation defensiver Reflexe durch positive Reize bei Patienten mit depressiven Störungen, die oft veränderte Aktivierungs- und Stoffwechselsignaturen im DLPFC und DMPFC zeigen. In einer Magnetenzephalographie (MEG)-basierten Studie wurde bei gesunden Probanden der Beitrag des rechtshemisphärischen DLPFC zur Regulation der Aufmerksamkeit für emotionale Gesichter untersucht. Nach DLPFC-Inhibition mittels niederfrequenter rTMS wurde selektiv für Furchtgesichter eine frühe Aktivitätszunahme in der temporoparietalen Übergangszone registriert, während die

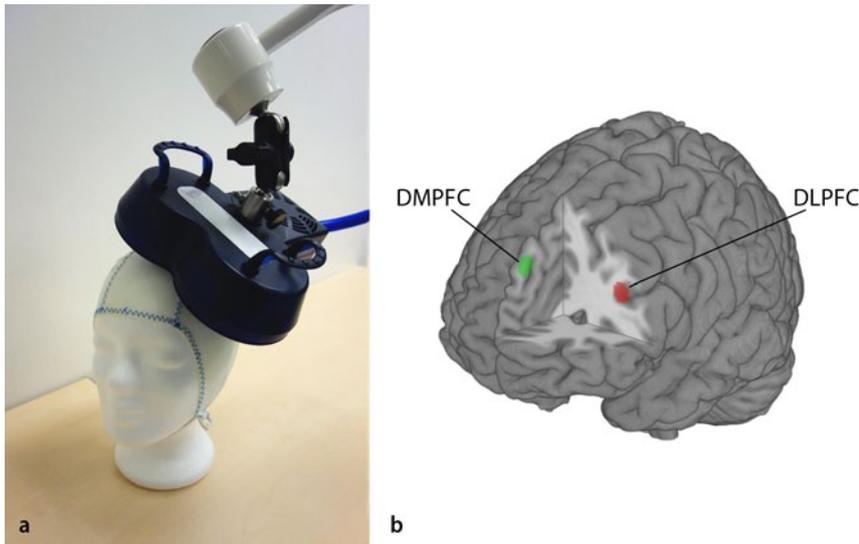


Abb. 2 **a** Positionierung der TMS-Spule auf Basis des 10-20-Elektrodensystems. **b** Lokalisierung des DLPFC und des DMPFC anhand gruppenbasierter Aktivierung. *DLPFC* dorsolateraler präfrontaler Kortex, *DMPFC* dorsomedialer präfrontaler Kortex. (Abbildung adaptiert nach [15])

Geschwindigkeit, mit der Furchtgesichter von den Probanden korrekt erkannt wurden, abnahm [38].

Soziale Kognition

Die Zuschreibung mentaler Zustände mit dem Ziel, das eigene Verhalten oder das anderer Menschen zu interpretieren („mentalizing“), aktiviert die temporoparietale Übergangszone [26]. Die gezielte Inhibition dieser Region mit niederfrequenter rTMS schränkt konsekutiv die Fähigkeit ein, bei moralischen Urteilen die Intentionalität eines Vergehens zu berücksichtigen [37]. Auf der Grundlage von TMS-Untersuchungen konnten unterschiedliche Rollen des temporoparietalen Übergangs und des DLPFC bei moralischen Entscheidungsprozessen differenziert werden: Während ersterer vor allem emotionale Reaktionen vermittelt, beeinflusst letzterer kognitive Kontrolle [16]. Kelly et al. [17] konnten durch inhibitorische Einzelpulsstimulation des temporoparietalen Übergangs Symptome eines visuellen Neglekts induzieren und folgerten, dass zwischen der Attribution mentaler Zustände und dem eigenen sensorischen Bewusstsein ein enger funktioneller Zusammenhang bestehen müsse.

Definition des Stimulationszieles und Neuronavigation

Sowohl die Auswahl eines geeigneten Stimulationsortes als auch die möglichst akkurate Lokalisierung dieses Ziels sind kritisch für das Outcome einer TMS-Anwendung. Die Entscheidung über ein Stimulationsziel beeinflusst maßgeblich die Wahl der Lokalisierungsmethode. So lassen sich bestimmte Areale des primären motorischen Kortex beispielsweise durch die Ableitung von MEPs an den entsprechend innervierten Muskeln lokalisieren. Weitaus schwieriger gestaltet sich hingegen die Bestimmung des DLPFC, welcher das therapeutische Stimulationsziel der ersten Wahl bei den meisten antidepressiven rTMS-Regimen ist. Im einfachsten Fall wird für die Ausrichtung der TMS-Spule das 10-20-Elektrodensystem der Elektroenzephalographie (EEG) verwendet und die Stimulation des DLPFC erfolgt über F3 ([12], **Abb. 2a**). In der klinischen Routine wird für die Lokalisierung des DLPFC jedoch meist die „5-cm-Regel“ herangezogen [23]. Das Stimulationsziel wird hierbei 5 cm anterior zu dem bei der Bestimmung der motorischen Schwelle ermittelten Hand-Motor-Hotspot definiert. Dieser modus operandi vernachlässigt jedoch die erhebliche interindividuelle anatomische Variabilität, sodass der Stimulationsort bis zu 2 cm vom angestreb-

ten Zielareal abweichen kann [1, 11]. Neben der Nutzung struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) für die anatomisch geleitete Neuronavigation der TMS-Spule eignen sich auch funktionelle MRT (fMRT)-Messungen auf der Basis spezifischer Paradigmen (Stimulationsaufgaben) zur Lokalisation des TMS-Zielortes. Diese aufgabenabhängige funktionelle Neuronavigation erfolgt dann entweder individualisiert anhand der Aktivierungskarte jedes einzelnen Probanden oder auf Basis der über alle Probanden gemittelten Gruppenergebnisse ([15], **Abb. 2b**).

Die Wahl der Lokalisierungsmethode hat unmittelbaren Einfluss auf den Stimulationserfolg.

In einer Vergleichsstudie fielen die Verhaltenseffekte inhibitorischer TMS am größten aus, wenn die Navigation der Spule „personalisiert“, d. h. auf der Grundlage des individuellen fMRT-Befundes erfolgte [31]. Für die Navigation mithilfe gemittelter fMRT-Analysen und struktureller MRT-Daten wurden immerhin noch mittlere Effektstärken beobachtet. Die Bestimmung des Stimulationszieles mittels des 10-20-EEG-Systems lieferte die im Vergleich schwächsten Effekte. Es ist vor diesem empirischen Hintergrund naheliegender anzunehmen, dass die Modalität der Lokalisation des Stimulationsortes auch die klinische Wirksamkeit von TMS-Protokollen substanziell beeinflussen könnte. Erste vielversprechende Studienergebnisse auf der Basis strukturell-anatomisch geleiteter TMS-Neuronavigation bei depressiven Patienten [6] zeigen die Vorteile einer Berücksichtigung interindividueller Variabilität bereits auf und es ist anzunehmen, dass individuelle, funktionsbasierte Verfahren die klinische Wirksamkeit von TMS-Protokollen nochmals verbessern könnten.

Netzwerke und Konnektivität

TMS-Effekte sind nicht fokal auf den Ort der Stimulation begrenzt, sondern können beispielsweise durch kallosalen Transfer auch die zur Stimulation kontralaterale Hemisphäre erreichen. Untersuchungen mit der Positronenemissionstomographie (PET) zeigten, dass exzitatori-

sche rTMS über dem linken DLPFC eine endogene Dopaminfreisetzung im Striatum induziert [32, 33], während ein inhibitorisches TBS-Protokoll die striatale Dopamintransmission vermindert [21]. Eine Inhibition des rechten DLPFC hatte keinen mit [¹¹C]Racloprid-PET nachweisbaren Effekt [21], aber in einer fMRT-Studie wurde nach exzitatorischer Stimulation eine verringerte furchtspezifische Aktivierung der Amygdala registriert [3].

» Durch Konnektivitätsanalysen lässt sich der Zielort optimieren

Mithilfe aufgabenunabhängiger Resting-state-fMRT(R-fMRT)-Messungen können kortikosubkortikale Verbindungen identifiziert werden, die auch bei der Stimulation kortikaler Zielareale subkortikale Effekte ermöglichen. Beispielweise zeigten Fox et al. [7] mithilfe von R-fMRT-Daten, die bei verschiedenen Patientengruppen erhoben worden waren, dass nichtinvasive und invasive Verfahren der Hirnstimulation übereinstimmende funktionelle Netzwerke modulieren. So waren subkortikale Regionen, die als Zielorte für tiefe Hirnstimulation (THS) fungierten, funktionell mit jenen kortikalen Regionen interkonnektiert, zu deren therapeutischer Modulation nichtinvasive Stimulationsverfahren erfolgreich eingesetzt worden waren. Konnektivitätsanalysen können darüber hinaus auch genutzt werden, um die Festlegung des Zielortes innerhalb des DLPFC bei antidepressiven rTMS-Therapien zu optimieren [9]. Die therapeutische Wirksamkeit war in klinischen Studien größer, wenn das Stimulationsareal im DLPFC eine stärkere funktionelle Konnektivität mit dem subgenualen zingulären Kortex (Cg25) aufwies [8, 24].

Besonders informativ ist in diesem Kontext die Studie von Wang et al. [35], in der – basierend auf Analysen der kortikohippokampalen Konnektivität im Ruhezustand – eine Zielregion im lateralen Parietalkortex definiert wurde. Nach fünf Sitzungen mit exzitatorischer rTMS über dieser Zielregion ließ sich bei den gesunden Probanden nicht nur eine verbesserte kortikohippokampale Konnektivität nachweisen, sondern auch eine gestiegene Merkfähigkeit feststellen, die sich noch

15 Tage später in besseren Gedächtnisleistungen niederschlug [36]. Diese Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass durch konnektivitätsbasierte funktionelle Neuronavigation langanhaltende Veränderungen sowohl auf neuronaler Ebene als auch auf Verhaltensebene erzielt werden können.

Fazit für die Praxis

- Die TMS ist ein erprobtes Therapieverfahren zur nichtinvasiven Behandlung von Depression und anderen psychischen Erkrankungen sowie eine etablierte Methode zur experimentellen Exploration kausaler Struktur-Funktions-Zusammenhänge.
- Präklinische Studien an gesunden Probandenkollektiven sind von eminenter Bedeutung, um innovative Stimulationsprotokolle zu entwickeln und funktionell relevante Zielorte zu definieren, die in klinischen Studien auf ihr therapeutisches Potenzial geprüft werden können.
- Gerade in der klinischen Routine werden jedoch gravierende Abstriche zugunsten erhöhter Praktikabilität gemacht, sodass das therapeutische Potenzial der Methode nur unzureichend ausgeschöpft scheint. Inkohärente Befunde zur therapeutischen Wirksamkeit lassen sich neben zahlreichen Freiheitsgraden bei der Definition von Stimulationsparametern vermutlich auch auf inakkurate Spulennavigation und Vernachlässigung interindividueller anatomischer Unterschiede bei der Lokalisierung der Stimulationsziele zurückführen.
- Stimulationsziele könnten in zukünftigen klinischen Studien durch eine individualisierte, fMRT-gestützte Neuronavigation, basierend auf aufgabenunabhängigen Konnektivitäts- und aufgabenspezifischen Aktivitätsmessungen, präziser lokalisiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. R. Hurlermann

Abteilung für Medizinische Psychologie und Soziologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
renehurlermann@icloud.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Mielacher, D. Scheele und R. Hurlermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P et al (2010) Comparison of „standard“ and „navigated“ procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 40:27–36
2. Baeken C, Leyman L, De Raedt R et al (2008) Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers. *Clin Neurophysiol* 119:568–575
3. Baeken C, De Raedt R, Van Schuerbeek P et al (2010) Right prefrontal HF-rTMS attenuates right amygdala processing of negatively valenced emotional stimuli in healthy females. *Behav Brain Res* 214:450–455
4. Chambers CD, Payne JM, Stokes MG, Mattingley JB (2004) Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nat Neurosci* 7:217–218
5. Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knöch D (2008) Time-course of „off-line“ prefrontal rTMS effects – a PET study. *NeuroImage* 42:379–384
6. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S et al (2009) A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34:1255–1262
7. Fox MD, Buckner RL, Liu H et al (2014) Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci* 111:E4367–E4375
8. Fox MD, Buckner RL, White MP et al (2012) Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 72:595–603
9. Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A (2013) Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage* 66:151–160
10. George MS, Wassermann EM, Williams WA et al (1996) Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8(2):172–180
11. Herwig U, Padberg F, Unger J et al (2001) Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of „standard“ coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 50:58–61
12. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C (2003) Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 16:95–99
13. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V (2010) Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 3:95–118
14. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E et al (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45:201–206

15. Hurlmann R, Arndt S, Schlaepfer TE et al (2015) Diminished appetitive startle modulation following targeted inhibition of prefrontal cortex. *Sci Rep* 5:8954
16. Jeurissen D, Sack AT, Roebroek A et al (2014) TMS affects moral judgment, showing the role of DLPFC and TPJ in cognitive and emotional processing. *Front Neurosci* 8:18
17. Kelly YT, Webb TW, Meier JD et al (2014) Attributing awareness to oneself and to others. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:5012–5017
18. Knoch D, Gianotti LRR, Pascual-Leone A et al (2006) Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *J Neurosci* 26:6469–6472
19. Knoch D, Pascual-Leone A, Meyer K et al (2006) Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314:829–832
20. Knoch D, Schneider F, Schunk D et al (2009) Disrupting the prefrontal cortex diminishes the human ability to build a good reputation. *Proc Natl Acad Sci* 106:20895–20899
21. Ko JH, Monchi O, Ptito A et al (2008) Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task – a TMS-[11 C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 28:2147–2155
22. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F et al (2011) Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 105:2150–2156
23. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A et al (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125:2150–2206
24. Liston C, Chen AC, Zebley BD et al (2014) Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry* 76:517–526
25. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J et al (2000) Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 94:251–256
26. Van Overwalle F (2009) Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 30:829–858
27. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP (1999) Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of „virtual lesions“. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 354:1229–1238
28. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual AP-L (1996) Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46:499–502
29. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC et al (2012) Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimul* 5:435–453
30. Rounis E, Lee L, Siebner HR et al (2005) Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *NeuroImage* 26:164–176
31. Sack AT, Kadosh RC, Schuhmann T et al (2009) Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 21:207–221
32. Strafella AP (2003) Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126:2609–2615
33. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21:1–4
34. Strang S, Gross J, Schuhmann T et al (2015) Be nice if you have to – the neurobiological roots of strategic fairness. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10:790–796
35. Wang JX, Rogers LM, Gross EZ et al (2014) Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science* 345:1054–1057
36. Wang JX, Voss JL (2015) Long-lasting enhancements of memory and hippocampal-cortical functional connectivity following multiple-day targeted noninvasive stimulation. *Hippocampus* 25(8):877–883
37. Young L, Camprodon JA, Hauser M et al (2010) Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:6753–6758
38. Zwanzger P, Steinberg C, Rehbein MA et al (2014) Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex modulates early affective processing. *NeuroImage* 101:193–203