

第20回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

講演集

20周年記念 特別プログラム

2009年11月18日
北九州国際会議場

CONTENTS

Page

はじめに

大分大学医学部 脳神経外科 藤木 稔 1

1 経頭蓋磁気刺激による誘発視覚の解析： ブレインマシンインターフェースへの非侵襲的アプローチ

1) 大阪大学 脳神経外科
2) 大阪大学 保健学科
平田雅之^{1,2)} 谷 直樹¹⁾
後藤 哲^{1,2)} 柳澤琢史¹⁾
齋藤洋一¹⁾ 依藤史郎²⁾
吉峰俊樹¹⁾ 2

2 磁気刺激による神経ネットワークの解明

東京大学医学部附属病院 神経内科 花島律子16

3 Towards understanding of the neural control of movement : multidisciplinary neuroimaging approach

国立精神・神経センター 神経研究所、科学技術振興機構 さきがけ
花川 隆 [掲載なし]

4 Report on the international workshop concerning safety considerations with TMS

Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, USA
Mark Hallett, M.D.26

事務局連絡

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊41

はじめに

司会・藤木（大分大学医学部 脳神経外科）：皆さん、今晚は。ただ今から「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を始めさせていただきます。この研究会は、磁気刺激が日本に導入される非常に早い時期に木村淳先生が立ち上げられまして、今日が数えて20年目、20回目ということでございます。このあたりのお話は後ほど木村淳先生に話していただくことになっております。今回社会長のご好意によりまして、特別プログラムといたしまして、特別講演に Mark Hallett 先生をフィーチャーいたしております。そこで敬意を表しまして、この Hallett 先生の講演は木村淳先生にご司会いただくということにいたしまして、私は前半の3題を司会させていただこうと思います。前半の3名はいずれも今、新進気鋭で行っていらっしゃる若手のホープの先生方でいらっしゃるしまして、次の20年に賭けるといっても過言ではない先生方のお話になっております。それでは、最初の先生から始めさせていただきます。第1題目は「経頭蓋磁気刺激による誘発視覚の解析：ブレインマシンインターフェースへの非侵襲的アプローチ」という演題で、大阪大学の平田先生、よろしく願いいたします。

1

経頭蓋磁気刺激による誘発視覚の解析：ブレインマシンインターフェースへの非侵襲的アプローチ

1. 大阪大学 脳神経外科
2. 大阪大学 保健学科

平田雅之^{1,2} 谷 直樹¹
後藤 哲^{1,2} 柳澤琢史¹
齋藤洋一¹ 依藤史郎²
吉峰俊樹¹

このような機会を与えていただいた藤木先生に感謝いたします。ブレインマシンインターフェース (BMI) に関連した話をしてくださいということで藤木先生から依頼をいただきました。私は必ずしも磁気刺激の専門家ではありませんが、両者の接点にあたる場所を今日お話させていただきたいと思います。皆さんよくご存知のように、運動出力型の BMI というのが今注目されていますが、これは脳信号を取り出して解読し、外部の制御機器を思い通りに制御しようというものであります。これに対して感覚の入力型の BMI というものもあります。これは、例えば視覚の BMI であれば、外界の情報をカメラで撮ってきて、コンピューターで処理して適切な刺激を大脳の視覚野に与えてやることにより視覚情報認知を可能にするものです (図 1)。

運動出力型の BMI というのは 2000 年以降非常に注目されてきました。それは一つには Directional tuning といって、運動野のニューロンが手を動かす時の方向に特異的に反応する特性があるということが、発見されたことによります。例えば多極電極を 100 個位大脳皮質に刺入すると、それぞれの電極から記録されるニューロン活動は、手を動かす時の方向に特異的に反応するような性質があるわけです。この特性を利用すると、100 個位のニューロンを取り出してきただけで、ロボットの三次元の操作が比較的簡単にできるということが分かり、注目されているわけです。

我々は脳外科医ですから、硬膜下電極を用いて同じようなことに挑戦しております。現時点では、三次元的な定量的な動きを推定するのではなくて、3 種類位

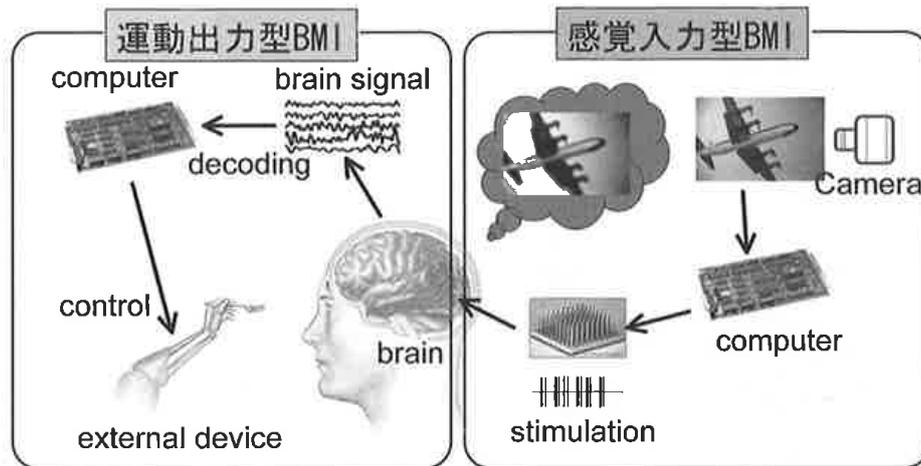
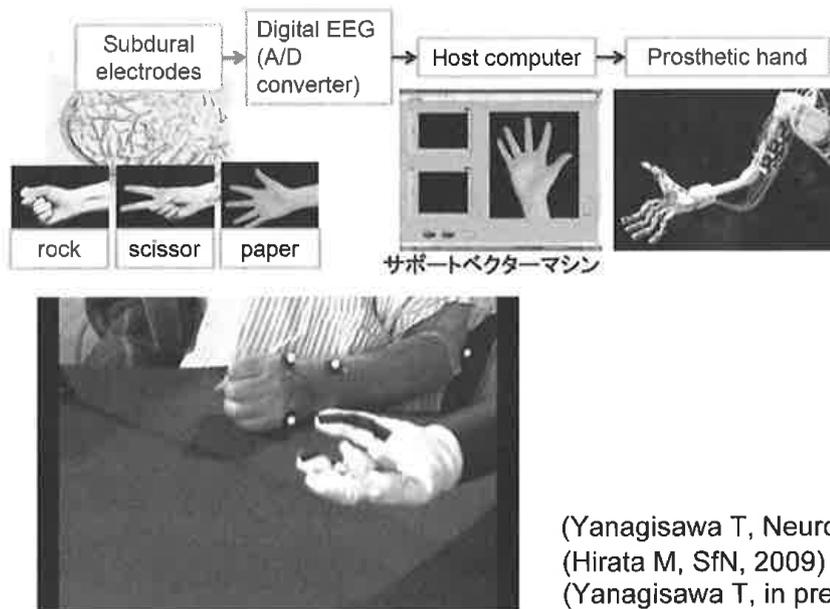


図1 Brain-machine interface



(Yanagisawa T, Neuroimage, 2009)
 (Hirata M, SfN, 2009)
 (Yanagisawa T, in preparation)

図2 運動出力型BMI (Osaka Univ)

の運動刺激、例えばグー、チョキ、パーなどを弁別しています。硬膜下電極から検出した皮質脳波をサポートベクターマシンというアルゴリズムで解読して、ロボットをリアルタイムに動作しようというものであります(図2)。200 ms ずつ連続的に脳信号を解読していき、グーとチョキとパーを区別して、リアルタイムにロボットを動かすことができます。グー、チョキ、パーができれば物を握る、離すことができますので、これが自由自在にできれば手のもっとも基本的かつ重要な機能を果たすことができるということにつながります。

現在こうした出力型運動のBMIが注目されているわけですが、実は視覚入力

- 1) Foerster, J Psychol Neurol, 1929
電気刺激によるphospheneの報告
- 2) Brindley, J Physiol, 1968

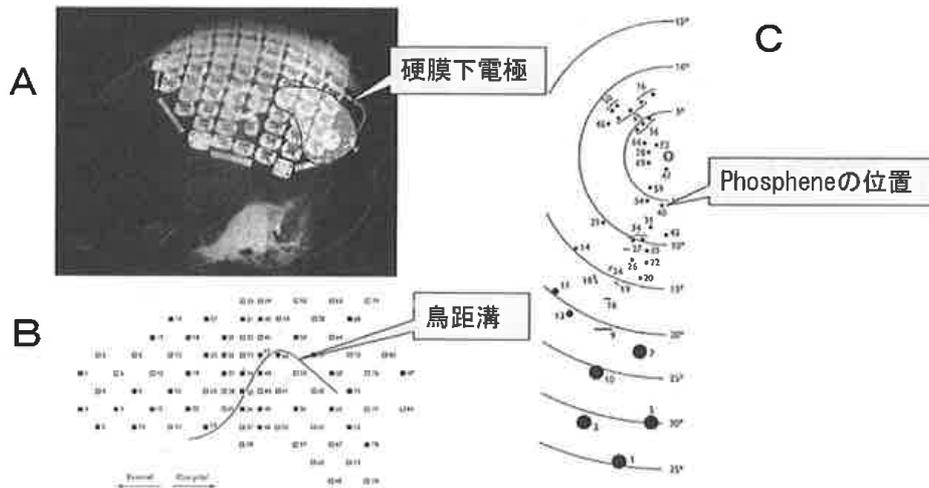


図3 Phosphene と視覚 BMI の先駆的研究

型 BMI もずいぶん前から研究が行われています。phosphene という、電気で脳を刺激すると光が見えるという現象を、Foerster という人が 1929 年、80 年前に、既に報告しています。40 年位経って 1968 年には埋込型 BMI 装置が開発されています。脳外科の手術により頭部を大きく開頭し、図 3 A の部分にワイヤレスコイルを多数配置し、これに接続した硬膜下電極を後頭葉の視覚野、内側面と後頭極に置いて、phosphene を生じさせるという研究が既に 1968 年に行われています。硬膜下電極に電流を流すことにより、図 3 B に示す黒い点の電極の部分に phosphene が認められたとのこと。図 3 C は、phosphene が視覚野の中でどのような分布をしたかを示しています。鳥距溝の中には電極を置けないので少しびつな分布をしていますが、平面的に広がった分布を示すことができ、電極の刺激パターンを組み合わせることによって、当時既に文字のようなものを認識させることに成功し、Science や Nature を賑わしました。ところが、コンピューターのパワーなど、いくつかの問題のため、携帯型の装置として使うことはできず、実用化はされませんでした。

2000 年位になり、コンピューターの高性能化・小型化が進み、人工視覚装置の携帯化が可能になりました。Dobelle という 1970 年代からずっと研究してきた研究者がこれを発表して、再び注目を浴びたわけです。ところが、刺激条件をどうするかなど、基礎的な研究がまだ十分でない面もあり、これも実用化されるに

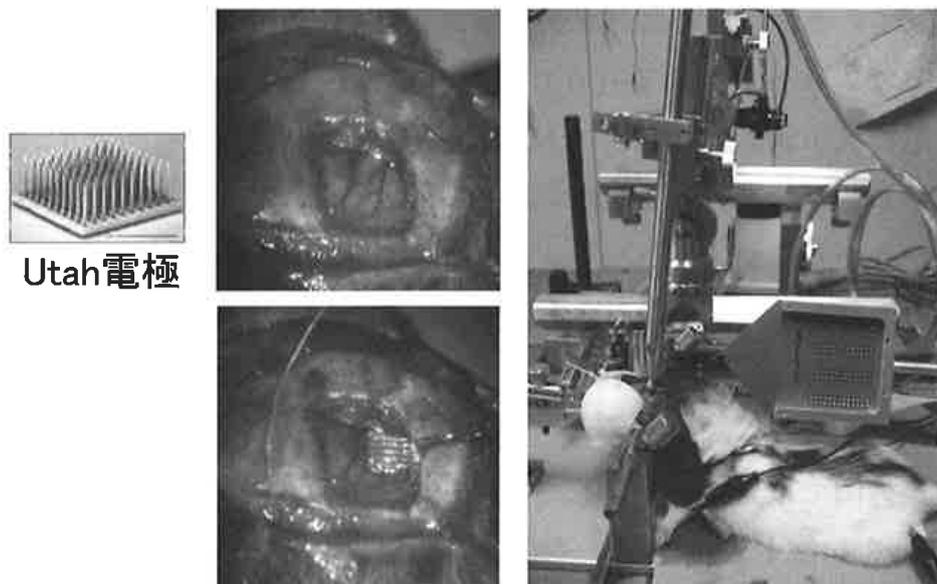
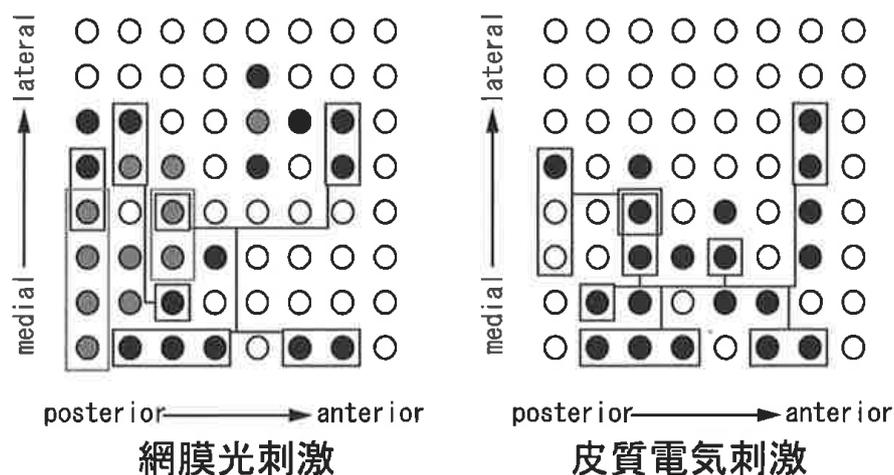


図4 ラットを用いた多極電極によるマルチニューロン活動計測



(平田他, 臨床眼科, 2005)

図5 JointPSTHを用いた connectivity の評価

は至っていません。

刺激条件など基礎的なエヴィデンスを明らかにする必要があり、我々はラットの後頭葉に Utah 電極と呼ばれている剣山型の電極を刺入 (図4) して、視覚野の活動を数 10 カ所から計測するような研究を開始したわけです。

多極電極を用いることによりこのようなマルチニューロン計測が可能になり、解析もマルチニューロンを対象としたものが使われるようになってきました。図5に示すのは、Joint PSTH という解析手法を用いて視覚野のネットワーク、connectivity を評価したものです。網膜上に光刺激を与えた場合の connectivity が左側の

図で示されています。互いにコネクションを持った集団がいくつかあって、それを繋ぐようなニューロンの存在が示唆されます。Small World Network に似ています。大脳皮質を刺激した場合の connectivity を示したのが右図です。左下の2極を刺激しました。光刺激と比較すると、似ているところがあれば違いもあるということが分かります。しかしラットは何も喋りませんから、なかなかこれ以上のことが分かりません。サルなどを使っていろいろトレーニングをすれば、何が見えるのかということに関してもある程度評価できるでしょうが、ラットではできません。

そこで、外国ではサルを利用して、phosphene が出た時にそちらへ眼を向ける saccade 運動を起こすようなトレーニングを動物にいたしまして、研究が行われているというのが現状です。ヒトではこういう人工視覚の研究というのは今、一段落していて、動物を用いての基礎実験が地道に行われているというような状況です。

やはり、倫理的な問題でいきなりヒトに電極を入れて刺激するわけにはいきません。基礎の知見が十分にそろっていないわけです。ところが動物実験では、動物はものを言いませんので、どんな phosphene が見えているか直接は分かりません。そこで何ができると考えついたのが、後頭葉を TMS で刺激をして phosphene を誘発する方法です。目的は、どこをどんな条件で刺激すればどんな phosphene が誘発されるかを明らかにすることです。ただし、TMS は誘導される電流の空間分布が diffuse でありますから、電極刺激と比較すると、刺激される広さにかかなりの違いがあります。TMS でできるだけ限局的な刺激をすることが重要になります。そこで、東京大学の上野照剛先生と関野正樹先生と共同で、磁気刺激の強度などを調整するとどれ位フォーカルな刺激ができるかを調べました。その結果、磁気分布は diffuse なのですが、実際に脳の中に誘発される誘導電流というのは刺激強度を調節すれば結構限局できるということが分かり、TMS による phosphene 誘発でも人工視覚の基礎的知見が得られるのではないかと考えました。

研究の目的をまとめますと、まず第1に、ナビゲーションガイド下に視覚野に対して正確な反復的経頭蓋磁気刺激を行うということです。正確に刺激する必要がありますので、ナビゲーションガイド下に行いました。第2に、誘発視覚を定量的に解析するために、誘発頻度、部位、形状、色等を被験者に訊いて、定量的

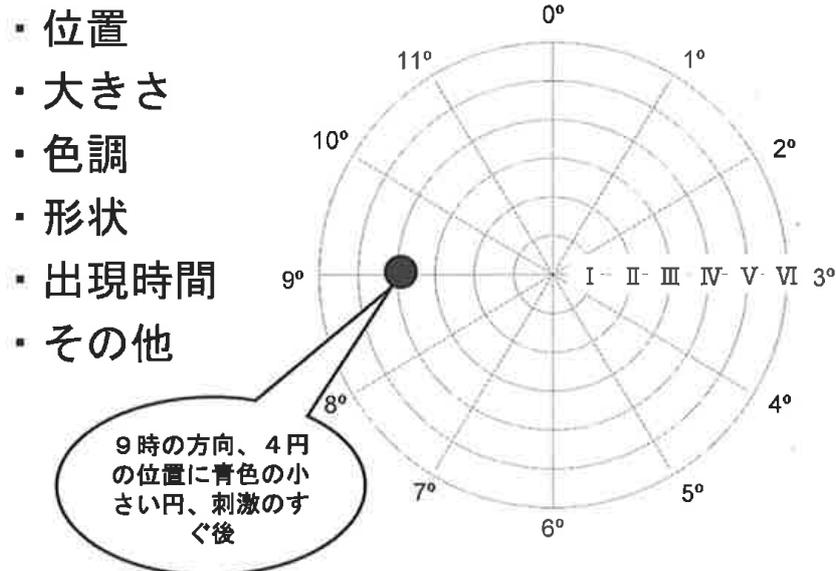


図 6 誘発視覚の口述方法：clock face system

に回答してもらいました。第3に、これらの結果から皮質刺激による視覚再建の基礎的知見を得ることを目的としました。

対象は、健常被験者 10 名、男性が 3 名、女性が 7 名、年齢が 21-56 歳です。実際の患者さんにも 3 名参加していただきました。視神経炎で全盲の方が 2 名、それから後頭葉梗塞で 4 分の 3 盲の方が 1 名です。研究は大阪大学附属病院倫理委員会の承認を得て行いました。機材は普通の Medtronic の MagPro、8 字コイルを用いて刺激を行いました。

刺激方法は、双極パルス刺激で、刺激強度は motor threshold を参考にして、phosphene が実際に出る強度と比較して低いほうを選びました。刺激頻度としては、1 Hz、5 Hz、20 Hz を 5 trains で行いました。刺激方向は上向き、それと反対の reverse の方向の刺激を行いました。刺激部位は、鳥距溝の交点のところを中心として、右上、右下、左下、左上の 4 箇所、計 5 箇所を刺激しました。シャム刺激をランダムに 10 % 混ぜました。

誘発視覚の口述方法は、位置や大きさ、形状その他をできるだけ定量的に口述してもらいました。図 6 の例では、「9 時の方向に 4 円の位置に青色の小さい円が刺激のすぐ後に出了ました」という口述になります。

以下に結果を示します。図 7 は、刺激周波数と phosphene の誘発率の関係を示しています。20 Hz で高周波刺激した時が 1 Hz に比べて有意に高い phosphene 誘発率が得られました。再現性は 74 % で、シャム刺激では全く phosphene が誘発

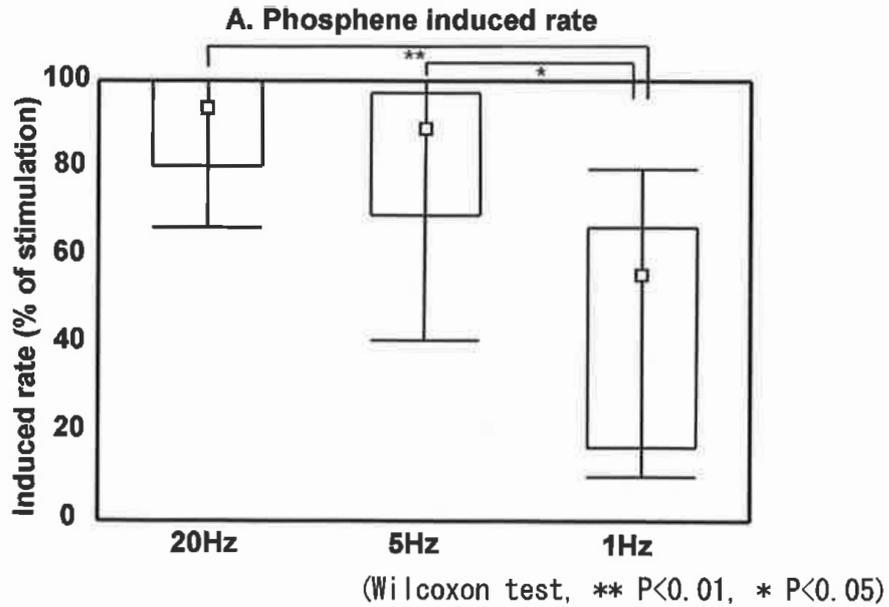


図7 刺激周波数と phosphene 誘発率
再現率 74.3%、シャム刺激での phosphene 誘発なし

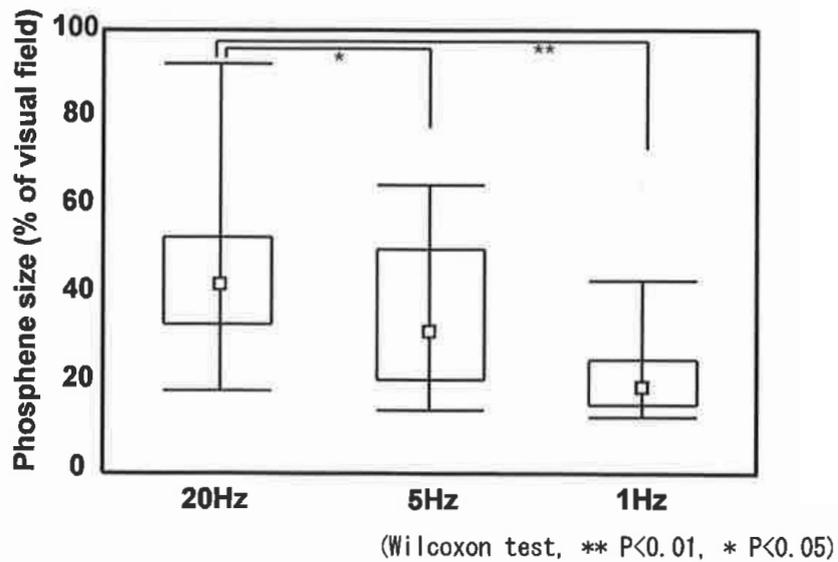


図8 刺激周波数と phosphene のサイズ

されていないので、信頼ができる結果と言えます。

図8は、phospheneのサイズですが、20Hzで刺激した場合が他の周波数に比べて有意にサイズが大きいという結果が得られました。図9は、複雑な形状のphospheneの誘発率を示しています。複雑な形状とは直線や点以外のものを指しますが、楕円、三角形、扇形、三日月形といった答がありました。これも20Hzでは他の周波数に比べて有意に複雑な形状のphospheneを誘発しやすいという結

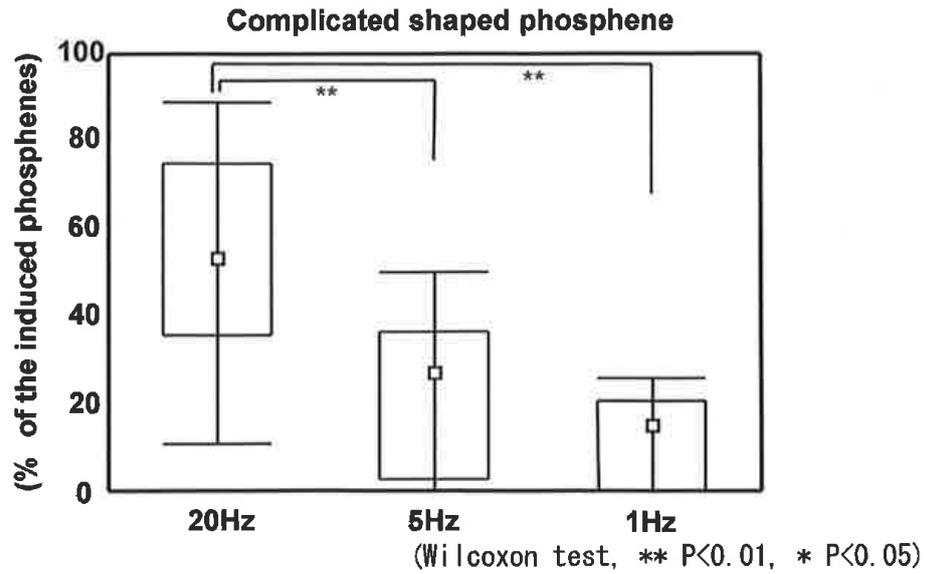


図9 刺激周波数と複雑な形状の phosphene 誘発率(楕円、三角形、扇形、三日月形…)

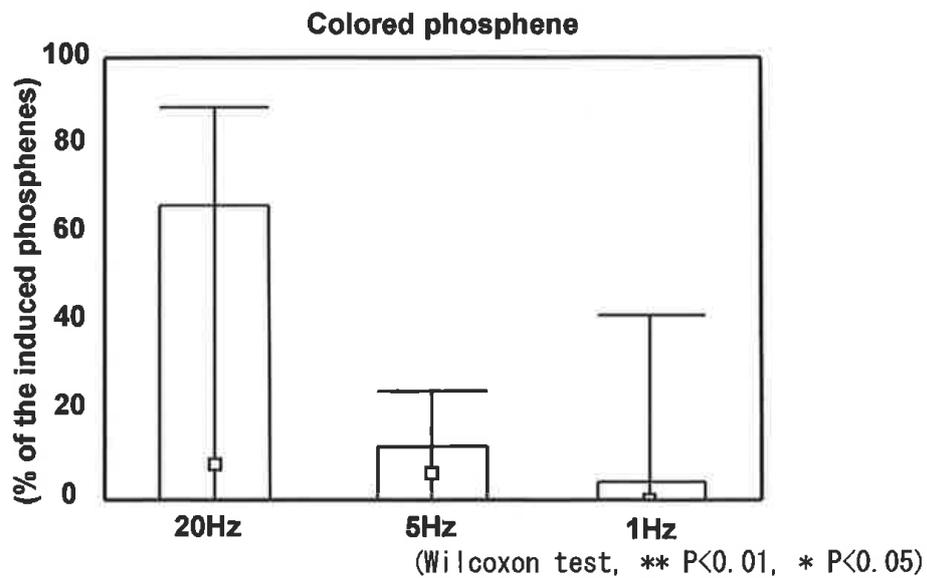
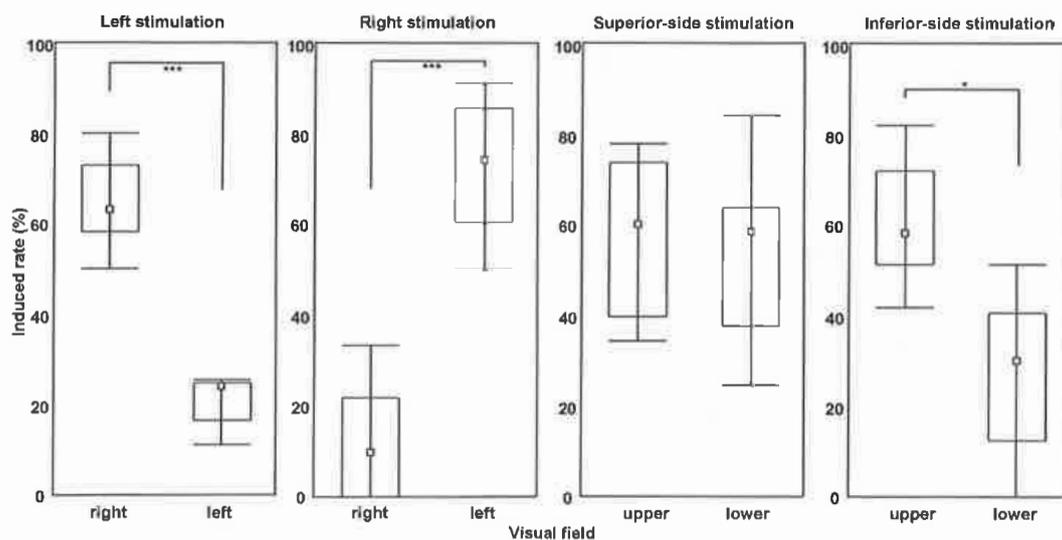


図10 刺激周波数と有色の phosphene 誘発率 (赤、青、黄、緑、橙、茶…)

果が出ました。

図10は、有色の phosphene の誘発率を示しています。有色の phosphene は、20 Hz で高い人がいましたが、有意差はありませんでした。色としては赤、青、黄色、緑、橙、茶など、いろいろな色の答えがありました。

図11は、刺激部位と誘発視覚が出現した部位の関係です。機能解剖からは、例えば右の後頭葉を刺激すると左に phosphene が出るということが期待されます。実際に、左を刺激した時には有意に右側に高い頻度で phosphene が得られ、



(Wilcoxon test, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

図 11 刺激部位と誘発視覚出現部位

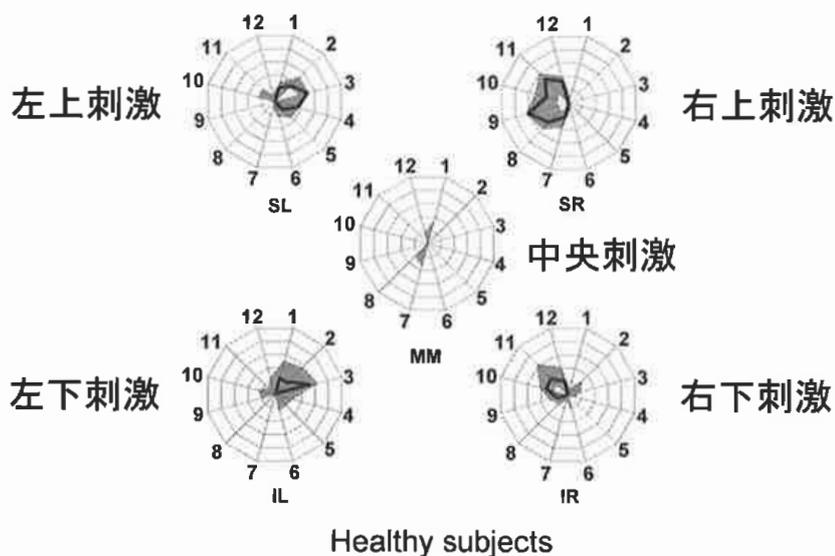


図 12 刺激部位と誘発視覚出現部位 PT=1.12 rMT(0.98-1.43)

右側を刺激すると左側に有意に高く誘発視覚が出ました。下側を刺激すると上側に視覚が出ましたが、なぜか上側を刺激した時は上下に関して有意差は得られませんでした。

図 12 は、実際に誘発視覚が出た部位と頻度です。頻度が高いほど外側にプロットされます。右上を刺激すると左上に出て、左下を刺激すると右上に誘発視覚が出るという傾向がよく分かります。

Patient No.	Age (years)	Cause of visual impairment	Duration of blindness (years)	Phosphene induced rate (% of stimulation)	
				20 Hz / 5 Hz / 1 Hz	MM / SR / SL / IR / IL
3	55	Occipital lobe infarction	4	70 / 80 / 40	33.3 / 33.3 / 83.3 / 66.7 / 100

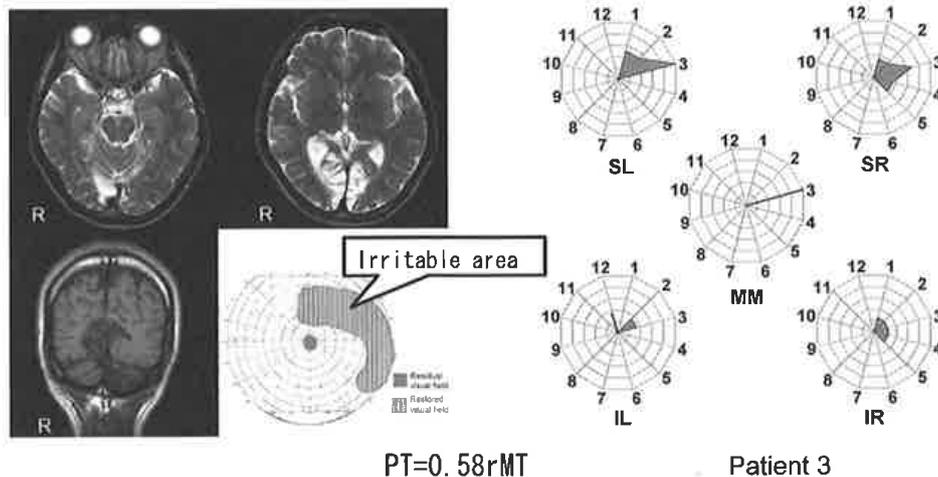


図 13 視覚障害者：後頭葉梗塞による 3/4 盲患者

患者さんの結果を示します。図 13 は、後頭葉脳梗塞による 3/4 盲の視覚障害者の方で左下に示す視野障害がありました。中心視野は残存しており、発症後、半年位経ってから右上 1/4 視野が見えるようになってきましたが、この部分は、明るいか何か物があるなということが分かる程度で、常に何かチラチラしているという状態でした。この患者さんでは、右上 1/4 視野が irritable な状態になっているのか、motor threshold の 0.58 の強度でここがチカチカ稲妻のように光り、ここにばかり誘発視覚が出ました。

図 14 は、視神経炎で全盲の患者 2 名の結果です。解釈が難しいのですが、発症後 10 年位経過した患者の誘発率は低いものでした。phosphene が出にくいということを意味します。

以上まとめまして考察です。まず、健常者に関してです。刺激頻度について、高頻度、20 Hz でより高率に、大きい、複雑な形状の phosphene が生じました。これは従来からの報告に一致します。面白いのは、大脳皮質の電気刺激でも同様の報告があることです。30 Hz 以上が至適だという報告や、刺激周波数と train の duration を上げると、phosphene のサイズと明るさが増すという報告もあります。これらのことから、TMS を用いることによって非侵襲的に皮質電気刺激人工視覚の基礎的知見を得ることが可能なのではないかと考えられます。

刺激の部位に関してですが、刺激部位と phosphene の位置が視覚野の機能解剖

いるということが示唆されました。興奮性低下に関しては既に報告があります。本法は、視覚障害で全盲に近い方も視覚路を介さずに大脳視覚機能を直接評価できる検査として、今後期待ができるということと、皮質刺激型の人工視覚の治療適応評価として有望ではないかと考えられました。

結論を表1に示します。どうもご清聴ありがとうございました。

【討論】

司会・藤木（大分大学医学部脳神経外科） 平田先生、どうもありがとうございました。平田先生は工学のバックグラウンドをもっていらっしゃるって、TMSが次に進むべき方向性の一つとして、ブレインマシンインターフェースは確立する可能性の高いものだろうということで、今日講演をお願いいたしました。会場からご質問ございませんでしょうか。biphasicのstimulatorを使っているって、方向性に関してはあまりはっきりとは言えないのかもしれませんが、大雑把に後頭葉で有効なphospheneが出てくる軸はどうだったのでしょうか。中心に向かう軸だったのですか。

平田 はい。これは上向きと下向きしかやっていないのですけれども、上を刺激した時も下を刺激した時も有意差はありませんでした。ただし、最近のNeuro-imageに出た報告では、異方性があるというような報告があります。どの向きがよく出るかはちょっと記憶しておりませんが。

司会・藤木 上野先生、どうぞ。

上野（九州大学） 興味あるお話をありがとうございました。Magnetophospheneでは20 Hzの刺激が一番閾値が低くて、20 Hzを中心にV字型の特性を示しますが、TMSでも20 Hzが一番良い結果が得られたというのは面白いですね。刺激の頻度を上げて、20 Hz以上の刺激もやってみられましたか。

平田 私、おそらく20 Hzが最適かどうか分かりませんが、高周波で刺激することによって、はっきりと光として認知できるのではないかと思います。単発刺激でphospheneが出るという被験者もいるのですけれども、僕などは出ません。5 Hzにすると結構phospheneが出ます。20 Hzを5発ではかなり形がはっきり分かります。おそらく周波数を上げることによって、また、そのtrainの数を増やすことによって、有効な刺激になって視覚として確実に認識できるのではないかと思います。我々の装置では20 Hzが最大周波数に近かったので、20 Hzまでしか刺激していませんが、おそらく30、40、50 Hzと上げていくと、もっとはっきり見えてくるのではないかと思います。30 Hzを超えるとフリッカーを超えますの

で、持続的に光って見える可能性があると思います。

上野 こめかみに電磁石を当てて、目のあたりに交流磁場が当たるようにすると、10 mTで光が見える磁気閃光 Magnetophosphene を1896年にフランスの d'Arsonval がはじめて報告したのですが、この場合は、20 Hz を中心によく光が見えて、周波数を下げても上げても見えにくくなります。網膜での特性がV字曲線になると考えられています。TMSで視覚野を刺激すると、どのような特性になるのか、皮質の刺激ではどのようなようになるのか興味があります。

平田 そうですね。後頭葉皮質を電気刺激した場合には、30 Hz 以上がよいという報告があります。それが要するに持続的に光が見える条件にもなっているわけですから。おそらく20 HzでVの字になると言うよりは、高周波がよいのではないかと思います。皮質の電気刺激では、100 Hz とか200 Hz 位がよいという報告があります。

上野 分かりました。

司会・藤木 よろしいでしょうか。はい、どうぞ。

星田（奈良医療センター） 平田先生は、鳥距溝の後点（後頭極側）を中心に上下に分けて、後頭葉外側皮質の磁気刺激を行い、下側を刺激すると上側に phosphene は出るが、上側を刺激した時には下側になかなか phosphene が出ないのが不思議であると言われていています。これは脳表の皮質電気刺激の結果から説明できるのかもしれませんが。

鳥距溝を外側に延ばした後頭葉外側皮質の位置が、必ずしも視野の水平面（0度）になるのではないことを、Kaido, Hoshida らが Journal of Neurosurgery 101 : 114-118, 2004 に「Retinotopy with coordinates of lateral occipital cortex in humans」で示しています。4例の難治てんかん患者に留置した硬膜下電極の皮質電気刺激の結果から、誘発した phosphene の位置を評価しました。後頭極からの電極の位置を解剖学的に二次元で示し、出現した phosphene の位置の視野角度を検討しますと、外側皮質の位置（局在）によっては鳥距溝の高さが、必ずしも視野の水平面（0度）を示すのではないことが分かります（Fig.3 参照）。

平田 鳥距溝を境に上下を打ち分けるということですね。左右の打ち分けに関しては、ほとんどの論文は左右に打ち分けられるという報告です。上下に関しては、ほとんどの報告は下に出るという報告が多いです。だから鳥距溝の上が刺激されているということになると思うのですけれども。我々の結果は逆でした。分からない面もあったのですけれども、先生の御指摘では、上下を打ち分けるのは難しいということなので、なるほどと納得いたしました。

司会・藤木 ありがとうございます。他によろしいでしょうか。どうぞ。

本田（国立精神・神経医療研究センター神経研究所） 全盲の方で盲の期間が長くなると sensitivity が下がるということだったのですが、先天的な盲の方だと、視覚野が、点字を読むために別の機能をもったり、高頻度刺激で視覚野を叩くと点字が読めなくなるといったようなことが報告されていると思います。盲の期間が長くなると単に sensitivity が下がるのか、それとも一次視覚野が何らかの別の機能をもつようになるのかという点についてどのようにお考えでしょうか。その患者さんの場合、phosphene 以外に刺激を受けて気づかれたような感覚があったかどうかを教えてください。

平田 いや、そこまでは本人にも確認していません。まだ患者の数が少ないということもあるのですが、今後はその辺にも注意して調べていきたいと思っています。

本田 ありがとうございます。

司会・藤木 よろしいでしょうか。平田先生、どうもありがとうございました。TMS はブレインマシンインターフェースでは、今後もハードウェアも含めて検討項目のたくさんある領域だと思います。今後の発展をお祈り申し上げます。どうもありがとうございました。

2

磁気刺激による神経ネットワークの解明

東京大学医学部附属病院
神経内科

花島 律子

藤木先生、ありがとうございます。今回私に与えられたテーマは「磁気刺激による神経ネットワークの解明」というかなり大きな題で困っております。今回は、Supplementary motorarea (SMA) と primary motor cortex (M1) の関連について、最近当教室で行っている研究を混じえお話したいと思います。

磁気刺激というのは、皆さんよくご存知だと思いますが、非侵襲的にコネクションを見るのに有益な方法です。特に得意とするのは運動関連領域で、運動誘発電位 (MEP) を筋電図で記憶できるため研究しやすく、いろいろな報告がされています。磁気刺激は何をしているかということ、実はこれは結構難しい問題なのですが、刺激した場所を活性化するというのと、それに加えて、ブロックや virtual lesion というように抑制をするという両方の影響を起こします。

図1はモーター関連エリアのコネクションをかなり簡単に描いていますが、premotor や両側の M1、SMA 等の関連があります。磁気刺激をしますと刺激部位の興奮性が変わったことによってコネクションがある部位の脳血流が変わります。M1 への影響を見るには、磁気刺激すると便利なことに MEP の大きさが興奮性の程度を反映して変わるので評価が行えます。今回に関しては、SMA と M1 についてのコネクションを見たいと思いますので、SMA に磁気刺激を与えると、どのような変化が生じるかということについてお話したいと思います。

SMA というのは、運動の sequential な運動をコントロールしたり、その運動の状態を維持したりするために大事なところなのですが、このように頭の内側に位置しますので、かなり刺激も評価もしにくい部位だという特徴があります。

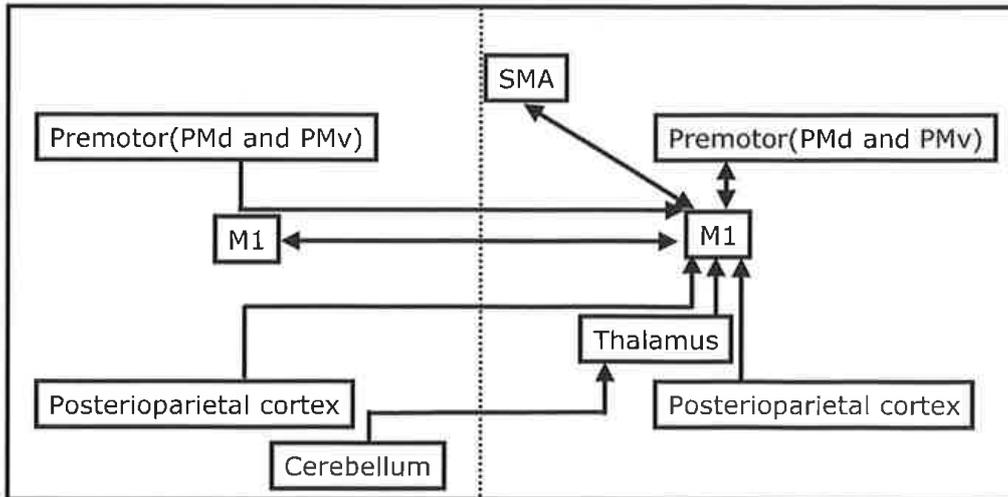


図1 運動関連領域のネットワーク

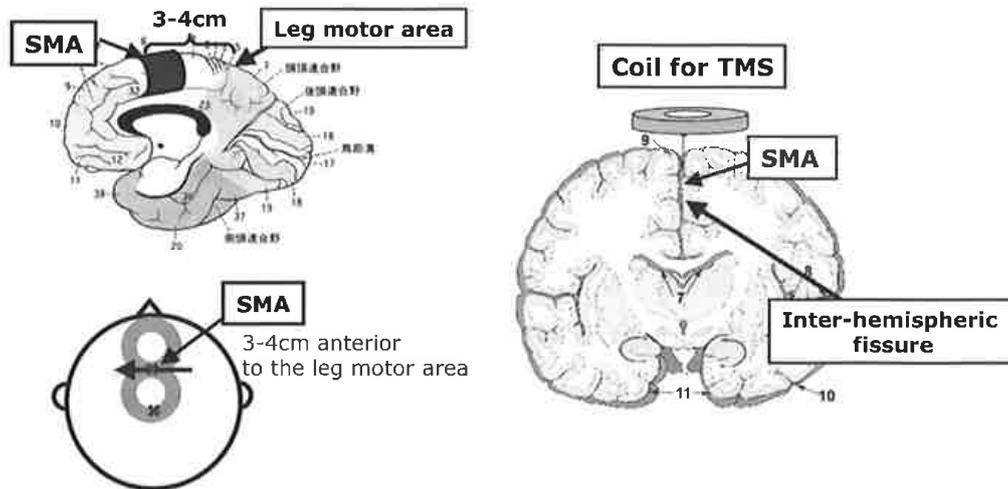


図2 補足運動野 (SMA) の磁気刺激

ヒトでは、大体足の運動野の3-4 cm 前辺りが SMA だろうと言われています。磁気刺激も足の MEP を誘発する至適部位を見つけて、図2のように3-4 cm 前にコイルを置いて SMA を刺激することが行われます。前額断で見ますと、SMA はかなり奥にあるので、頭の外に刺激コイルを置いても遠くなり、閾値も高く限局的な刺激もなかなか難しそうだとすることが察せられると思います。

実際、SMA を磁気刺激した研究はいくつかあるのですが、報告の数は意外に少ないです。SMA は複雑な運動に対してコントロールしていることから、finger movement をどう変えるかを分析した報告では、単発の磁気刺激では、かなり強い刺激を用いた時には運動を少し障害したという報告がありますが、刺激の強度がかなり強いので SMA だけを刺激した効果かどうかは評価が難しいという問題

が生じます。また、連発磁気刺激を行うと、高頻度で刺激するため、少し効果が強く出ることが期待されるのですが、やはり強めな刺激でやっと運動に影響が出るということが報告されています。

SMA を刺激すると、脳血流にどのような変化を起こすかについては、実はあまり報告がありません。M1 を刺激して SMA の脳血流が変わったという報告はたくさんあり、このことについては次の花川先生が詳しくお話しなさると思います。SMA 自体を刺激した変化はまだあまり行われていません。SMA 刺激後、M1 刺激の MEP がどのように変化するかに関してはいくつか報告があります。やはり少し強目の刺激を SMA に与えると、M1 磁気刺激による MEP が SMA 刺激の 4-6 ms 後で小さくなると言われていています。ただ、この効果は少し運動の状態を変えたり、足の運動をしている間は SMA 刺激後の MEP が大きくなるというように、少し複雑な結果が出ています。SMA の連発刺激をすると、松永先生の報告にありますように、M1 刺激の MEP が大きくなるということです。以上から、SMA 刺激をすると、M1 の興奮性は促進されるのか抑制されるのか単純には言えないことが分かります。

本日は、今述べました通り、SMA 自体を刺激して脳血流の変化を見る研究はあまり報告がないので、私たちが functional MRI で行ったものを一つ報告させていただくと、SMA の刺激をプライミング刺激として使った場合に、M1 に LTP を起こすような刺激の効果にどのような影響を及ぼすかという 2 点についてお話ししたいと思います。

磁気刺激装置も刺激コイルも金属ですので、fMRI とあまり相性が良くないものです。それで、磁気刺激装置は外に置いて、長いコードにつないだ非磁性体の磁気刺激コイルだけ中に入れます。そして、刺激とタイミングを合わせるように撮像すると、連発磁気刺激最中の BOLD 効果を調べることができます。図 3 は上から見た写真ですが、MRI のヘッドコイルがあって、非磁性帯のコイルをホルダーで固定し、連発刺激しながら MRI を撮るという装置です。

これは、撮像するためのタイミングの合わせ方です。磁気刺激をしてこの 20 EPI で一つのスライスを作るわけですが、刺激後 110 ms と刺激と MRI の撮像を十分あける形にすると functional MRI を撮ることができます。ブロックデザインで磁気刺激中と刺激しない時との差を見ます。タイミングを合わせる都合上、2.4 Hz の磁気刺激を使っています。刺激の intensity を様々にふって、それとどの

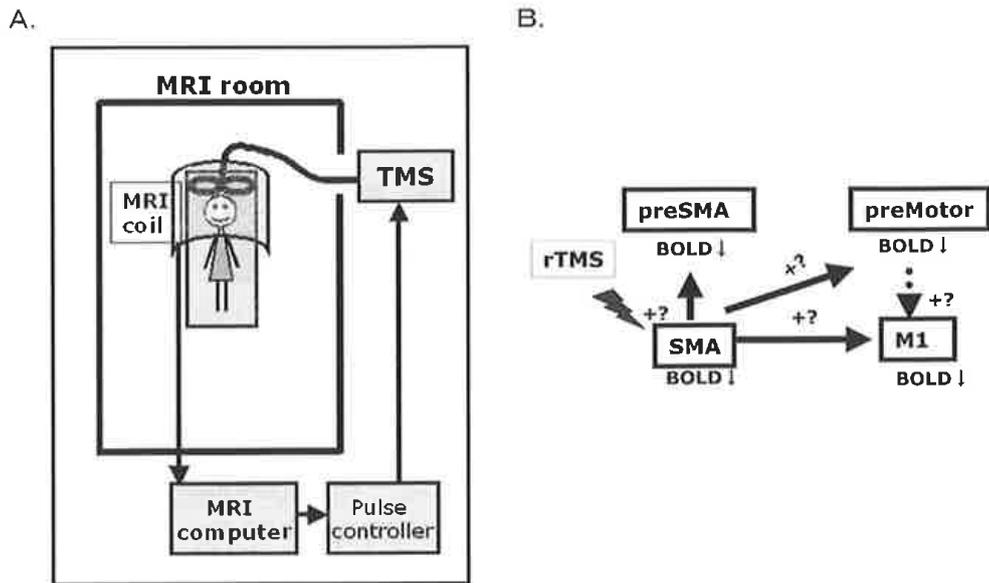


図3 TMS-fMRI Sequence

ように血流が連動するかということ調べました。

これがMRIの結果で、negative correlationを示す部位を表しています。つまり、磁気刺激の強度を増やしていくと血流が減るところを示しています。SMA刺激直下のところは、刺激強度と連動して血流が減っています。また、M1の脳血流も減り、SMA、premotorというような運動関連領域が全般に、磁気刺激の強さの増大に伴って脳血流が下がっているということが示されました。

これをまとめると、実際その磁気刺激自体がどういう効果を起こしているかという、脳血流はSMAの刺激中下がっています。SMA刺激中に運動関連領域全体が同じ方向の変化を示し、SMA、M1、premotor全て脳血流が下がっているということが分かります。磁気刺激の最中は、MRI検査はされにくいのですが、今回このようなSMA刺激の検査を行ってみると、運動関連領域間のネットワークの存在が示されたと言えると思います。

次にSMAの刺激をプライミングとして使った場合のM1の変化を示します。Quadri-pulse stimulation (QPS) といって、これは当教室で最近LTP-likeのlong effectを誘発する方法として報告しています。今日の午前中のシンポジウムでも濱田先生が発表し、以前にも何度か発表していますのでご存知の方もいらっしゃるかと思いますので、ここでは簡単に述べさせていただきます。磁気の4発刺激を5秒に1回30分繰り返します。この4発を1.5から100msといろいろな刺激間隔に変化させます。QPSの前にMEPをとり、QPS後MEPを記録し続けて変

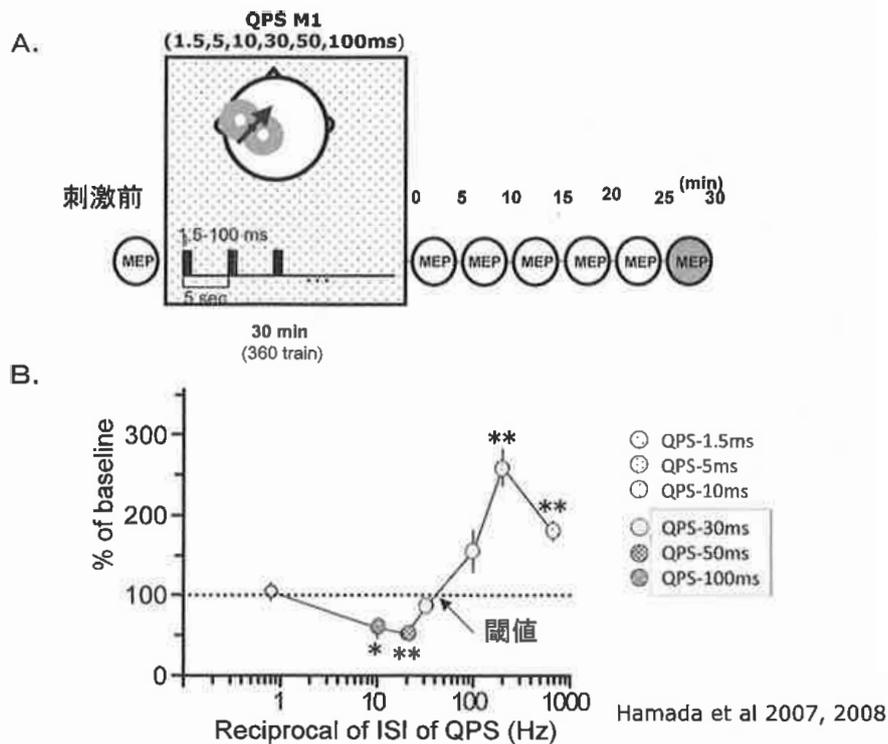


図4 4連発磁気刺激刺激法 (QPS)

A 方法のプロトコール

B 4発の刺激周波数と刺激後効果の関係

化を追います。代表として QPS 30 分後の MEP がどのように変化したかを評価します。

横軸は先ほどの 4 発の刺激の間隔を 4 発の刺激周波数 (Hz) で表し log 表示しています。30 分後の MEP の大きさと QPS 前の MEP の大きさとの比率を縦軸に表しています (図 4)。刺激の frequency が比較的ゆっくり、つまり、4 発の刺激の間隔が 30、50、100 ms の場合には、刺激後の MEP の大きさは小さくなります。それに対して、1.5 から 10 という少し高頻度の刺激では、MEP は大きくなるというように、両方向性の長期効果が得られています。これはかなり詳細な検討をしまして、LTP-like の効果だといってよいだろうと我々は考えています。

BCM theory という報告をした 3 人の名前のついたシナプス可塑性の生じ方のセオリーです。ある刺激を繰り返し与えた時に生じる post-synaptic な効果を横軸にとって、それによって生じるシナプスの長期効果がどのようになるかを示すものです。このセオリーからすると、post-synaptic な効果に対して bi-directional な効果が得られ、ある閾値をもって抑制と促通が変わっているというカーブを描きます。これを海馬で、この post-synaptic な効果を刺激の頻度に置き換えて EPSP

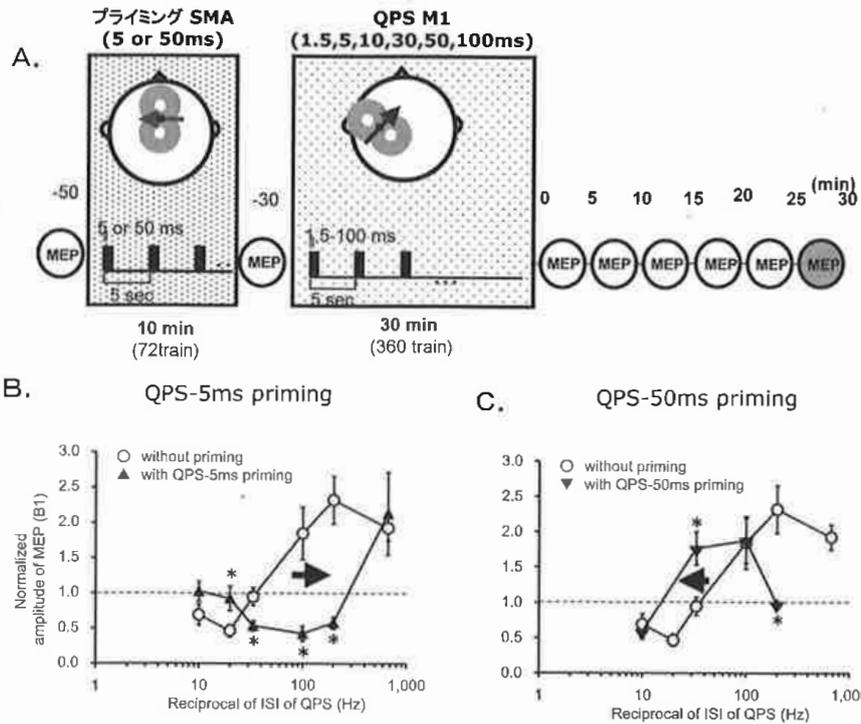
の変化をプロットすると同様のカーブを描くと知られています。刺激頻度と LTP/LTD の関係は、シナプス可塑性の性質としてこういう形でプロットできるだろうと思われます。それと先ほど QPS で示したグラフの示すカーブの形とかなり似ているのではないかと考えています。

シナプス可塑性にはまた、メタ可塑性という特性があり、先ほど示しましたカーブの両方向性の切り替わる閾値が、プライミング刺激といって刺激を先行して与えた場合に、変わり得るという性質を示します。この先行する刺激が LTP を起こすような刺激の場合は、恒常性の効果が働くような形で閾値が高くなります。これは homosynaptic な、同じシナプスを刺激した場合も、違うシナプスの hetero な場合も、両方ともプライミング効果が見られます。逆に、少し抑制をかけるようなプライミングを与えると、LTP が起きやすいように閾値がずれ、この閾値が変動し得るものだというのがシナプスの可塑性を示すものとして言われています。

M1 にプライミング刺激を与えた場合、この閾値の変動が起こるということは既に我々が報告しております。今回は hetero なプライミング刺激ではどうなるか検討するため、SMA の刺激を与えました。SMA の刺激を 5 ms と 50 ms の QPS にします。5 ms は facilitate を少し起こすだろうと思われるもので、50 ms は抑制効果を起こすであろう刺激です。それを通常の QPS の 30 分よりもずっと短い 10 分という間隔のみ与えます。従ってこのプライミング刺激だけでは MEP に変化は生じません。プライミング刺激後、QPS をして QPS 前後の MEP の大きさを比較しました (図 5)。

そうしますと、やはりプライミング効果が生じました。図 5 B の○がプライミングがない時のカーブですが、5 ms という促通を起こす方向のプライミングでは、カーブの閾値は右にずれます。つまり、閾値が上がるわけです。逆に 50 ms のプライミングでは、閾値は左にシフトするというように (図 5 C)、SMA をプライミング刺激によって、メタ可塑性に似ているような変化を起こすことができるのではないかと考えられます。

プライミング刺激のみではどういうことを起こしているかということですが、プライミング刺激は長期効果としては何も起こさないのですが、刺激直後はどうということが M1 に起きているかということ調べました。SICI や LICI という M1 の磁気 2 発刺激により GABAergic な刺激を反映すると言われるパラメー



Hamada et al 2007, 2008

図5 運動野 QPS に対する補足運動野 (SMA) へのプライミング効果
A プライミング刺激のプロトコール
B 5 ms 間隔の QPS を SMA にプライミング刺激として与えた場合の、運動野 QPS の刺激後効果の変化
C 50 ms 間隔の QPS を SMA に与えた場合

ターや、SICF という interneuron の EPSP の summation の具合をパラメーターで調べますと、SICI や LICI 等は何も変化は起きないのですが、SICF という EPSP の summation だけ、刺激直後には少し変化があります。つまり、5 ms という促進すると予想される刺激では SICF では大きくなり、50 ms というように少し抑制がかかるような刺激では SICF は小さくなるということが分かります。これより、interneuron のシナプス対して短時間変化を起こすことで、長期効果に影響を与えていると考えられます。

従って、プライミング刺激を SMA に与えた場合も、QPS による M1 の可塑性とってよいような長期効果に対して影響を与えます。多分その QPS で可塑性を起こすシナプスと、SMA からの入力シナプスは何か共通しているものではないかと思います。可塑性というのは学習などに関係していますので、運動の学習による恒常性を維持する入力が SMA のニューロンから M1 に来ていて、M1 のニューロンのシナプスをコントロールしているというようなことに、今日の結果としては関係があるのではないかと考えています。

SMA というのは、磁気刺激にとっては少し不得意な分野で、磁気刺激しにくい部位なのですが、新しい方法を組み合わせたりすることで、少し M1 と SMA のコネクションの理解を深めることができるのではないかと思います。以上です。ご清聴ありがとうございました。

【討論】

司会・藤木（大分大学医学部脳神経外科） 花島先生、どうもありがとうございました。期待した通りのお話をしていただきまして、SMA を中心にしたお話をいただきました。会場からご質問ございますでしょうか。考えていらっしゃる間に私から。TMS-fMRI は私どもも今やっているところなのですが、今日先生がお示しになったのは Bestmann のオリジナルの方法で、各 EPI の中のインターバルの 100 数十 ms のところに TMS を差し込むという形です。この後多分花川先生がお話しになるのは、TR は分けないで、TR と TR の間に TMS を入れるという方法でベースをとっていらっしゃると思うのだけれど、先生がとった方法がために周波数が 2.4 Hz に限定されてしまうというところは、例えば今後周波数を上げていく時など、どのように考えていらっしゃいますか。

花島 そうですね。MRI の機種による EPI 性質によると思うので、MRI の機種が違ったら少し変わるのかもしれないです。確かにこの方法だとかなり周波数は限定されます。周波数をゆっくりするなら、もう二つ飛ばしにするなどはできるかと思います。

司会・藤木 一番お伺いしたかったのは、SMA の BOLD が下がってしまったというのはちょっと私が期待していたのと反対だったので、例えば条件を違うふうにするとう変わるのか、あるいは周波数を上げればなお下がってしまうのか、その辺に関してはいかがでしょうか。

花島 そうですね、確かにもちろん刺激周波数によって効果は変わり得ると思います。ただ、刺激は 2.4 Hz ですから BOLD が上がることも限らないところはあるかと思います。BOLD は何を見ているかというのが、難しい問題なのです。

司会・藤木 そうですね。どうぞ、花川先生。

花川（国立精神・神経センター神経研究所） SMA を刺激したデータは、話は聞いていたのですが、初めて見せていただいたので非常に興味深く伺いました。お伺いしたいのですが、多くの仕事で、刺激の直下のところはあまり検出できないことも多いのですけれども、SMA の活動を出しておられたというのは、あれは SMA と考えてよいのか、SMA を刺激したことで、例えば pre-SMA のような所

の活動を見ているのかというのが、見分けられているのか。SMA を刺激して、pre-SMA の活動の変化を見ているのではないか、そこは繋がっているはずなので、直下ではなくて、という可能性が一点と、それともう一つは、今示していただいた 2.4 Hz で打った場合に intensity が下がる場所というのが、機能的にも抑制されているという何かエヴィデンスがあるのかどうか。

花島 一つ目は、preSMA と SMA と両方下がっている可能性はあの場所ではあると思われます。preSMA だけが下がった効果が見えたというよりは、SMA と両方下がっているのではないかと考えています。あと、機能的なことに関しては、ここではタスクはやっていないですが、実際にはあれ位のヘルツで刺激をすると少しタスクの遂行を悪くするという報告のほうが多いのではないかとはい思います。タスクに関しては、今回同じ条件下で検討していませんので、機能が本当に落ちているのかどうかということの傍証は得ていません。

司会・藤木 そうすると、どうなのでしょう、例えば、最近その premotor と motor の機能を TMS を先行させてプレコンで打っておいて、M1 の MEP でというのが Journal of Physiology に Rothwell のグループから出ていたのですが、その機能を見るという側面を BOLD が下がっていたという条件で、SMA にプレコンディショニングで打っておいて MEP を見るという paradigm は考え得るのですか。

花島 それはあり得ると思います。

司会・藤木 その他いかがでしょうか。どうぞ。

美馬 (京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター) 非常に興味深いご講演をありがとうございました。プライミングをすることによって活性をより強く出すブースター効果のようなものであれば、非常に臨床的に興味深いものだと思います。SMA 刺激のプライミング効果はどの位の時間持続するのかに目安があるのかどうかという点が一つです。あともう一つ、通常ではプライミング刺激だけではあまり MEP パラメーターに変化が起きず、次の刺激による変化の度合いが大きくなるということが多いです。一方、先生のご発表では、ICF に差が出るということでした。ICF はプライミング効果のインデックスと見てよいのかどうか、その辺の感触をお伺いしたいのですが。

花島 一つは、これはブースターとはちょっと違って逆に動きます。facilitate しようと思うと抑えるという、どちらかということ、homeostatic な感じで動きます。そして、その効果ですけれども、プライミングをして 10 分位あけて、それから 30 分刺激して 30 分後が変化しているので、少なくとも 1 時間は続いているということが言えると思います。プライミングのみ効果に関しては、刺激直後だけです。プライミングをした直後だけ変化があって、それは長く続いているものではないです。プライミングの刺激によるかですが、今回のこの QPS がやはり

少し SICF を変化させるものなので、同じような機序のものがプライミングだから効果が出るのかもしれませんが、他のすべてのプライミングがこの SICF でうまく評価できるかというのと少し違い、それぞれ違う示標が必要なのではないかとと思います。

司会・藤木 ありがとうございます。その他よろしいでしょうか。先生、今日は本当に広い範囲でありがとうございました。今後の発展を期待いたします。

4

Report on the international workshop concerning safety considerations with TMS

**Human Motor Control Section,
NINDS, NIH, Bethesda, USA**

Mark Hallett, M.D.

Dr. Kimura (The University of Iowa, Chairperson) : I would like to welcome Mark Hallett to Kokura, and I am happy to introduce him to you. As you all know, Mark is a Harvard graduate. He did his neurology residency at Massachusetts General Hospital, which he finished in 1975. After a year of clinical neurophysiology fellowship, he worked at the Harvard Medical School until 1984. He then moved to NINDS as a clinical director, staying there ever since. His current title is Chief of the Medical Neurology Branch and Human Motor Control Section. He has been very active internationally, serving as a member of the Executive Committee of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN). When he stepped down a few years ago, as Editor in Chief of Clinical Neurophysiology, he switched to the World Federation of Neurology (WFN). Now he edits World Neurology, the newsletter of the WFN, with distribution to some 30,000 neurologists the world over.

When he took over the editorship, he made a new column, called a neurological story, and asked me to write something on any topic of my choice. I was very busy, too. So I said, "Yah, I will think about it", which was a big mistake. He took it to mean "Yes" as all good editors do. So whenever I see him, he makes me feel like I owe him an article. And I see him all the time, as our paths cross wherever I go.

Nonetheless, I am happy to have him here. He came from Bali, Indonesia, yesterday, and he is ready to talk to us about the safety concerns of magnetic stimulation. Mark.



Fig.1 Kokura Castle (photo by Dr. Hallett)

Thank you very much, Jun. It is a pleasure to be here. It is very nice to see a lot of my old friends. I understand that many of you have not seen Kokura Castle yet even though you are here. I did have a chance to see it this morning when I got here. This is Kokura Castle (**Fig. 1**).

As you have heard in three very nice talks in the session so far, TMS is clearly a very useful technique for brain research. It also has a small and developing role in clinical assessment and also a developing role in therapeutics. These are the areas which are useful to us. It is important, however, to keep in mind the safety of transcranial magnetic stimulation in all the various things that we do. And that is my charge today to tell you about the safety and bring you up to date of what is going on in that regard.

Now, I can do that, because just recently we had a TMS safety meeting in Siena, which was last year. It was a very big group of people who came from all over the world to talk about safety. The organizing committee was led by Simone Rossi, myself, Alvaro Pascual-Leone and Paolo Rossini. From Japan, Professor Ugawa was the representative, and we had people, as I said, from all over the world who were present there. As a result of this meeting, we came up with a document for the International Federa-

tion of Clinical Neurophysiology, which has recently been published and can be found on line in Clinical Neurophysiology, and, hopefully soon in print (REFERENCE 1). The workshop was supported by the International Federation of Clinical Neurophysiology, the European Chapter of the IFCN, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, University of Siena and unrestricted gifts from Magstim, Nexstim, and Neuronetics.

This was the second safety conference that has been on TMS. The first was reported in EEG and Clinical Neurophysiology, the older name for Clinical Neurophysiology, in 1998 from a meeting that we had in 1996 (REFERENCE 2). The actual genesis of that meeting came about because in the early days of TMS we did not know what was safe and what was not safe. In early studies that we had we actually produced a series of seizures in normal volunteers. Our IRB was quite upset with us for that and shut our operation down completely for a while, and around that time I said, ‘ Let’s have an international safety conference to say what are the international standards for safety for using TMS. We brought everybody together at that time who was active and tried to come up with some information which then could be used not only by us but by other people for producing safe rTMS. Eric Wassermann, who was one of the people in my group at that time, was to write this up, and so, he was the first and the only formal author of this, but actually it was done by all of the people at that meeting. This document has been the primary source for safety since that time, the meeting we had at Siena is an update of that conference, and the new article should be the formal replacement for the old one.

This is the outline of the topics that are covered in the safety document (**Table 1**). It begins with a short bit on principles of TMS and then covers a variety of topics. I will summarize here some of the high points of this, but you can see that we tried to cover as many different aspects as we could in relation to the safety of TMS.

There is a variety of ways of delivering TMS, and one has to consider the safety of each of these different ways. In the beginning all we had, when we had the first safety conference, is what we call conventional rTMS, which is just TMS at different frequencies, and one could consider slow TMS and faster TMS, but it was all rhythmic in nature. Now there are a variety of patterned techniques. The most commonly used pattern

Table 1 Outline of the safety topics

<p style="text-align: center;">Outline</p> <ul style="list-style-type: none">• Principles of TMS• Safety concerns• Side effects• Patient selection• Patient dosing• Safety table• Where TMS should be done• Who should do TMS• Ethical and regulatory concerns

these days is theta burst stimulation, in which there is a short burst of very high frequency at 50 Hz, say three pulses at 50 Hz followed by an interval and then another three. Generally the bursts are at around 5 Hz or theta frequency. Then, you can give this continuously or you can give it intermittently. So, there is continuous theta burst and intermittent theta burst. There is also quadripulse stimulation. Quadripulse stimulation has, I think, for the present time only been done here in Japan. But it will probably be used elsewhere as well because this is clearly a very powerful technique. One of the things that was pointed out at the conference is that, while we have a great deal of safety information about conventional rTMS, the information on safety on patterned rTMS is much less, and it was urged that people who are doing studies with any of the patterned rTMS techniques begin to develop safety information as well because that really is lacking in the present time.

So, in relation to safety what are the concerns? These are a list of them here (**Table 2**). Heating is one. Can you heat up the brain, for example, by delivering TMS? Yes. There is a small amount of heat that is produced, but it is extremely tiny and that heat can be taken away by blood flow, so it is not really a particular concern. You can heat electrodes. If you are recording EEG, for example, at the same time, you can potentially heat an EEG electrode, and particularly if it is made of conductive material, you

Table 2 Safety Concerns

- Heating (of brain and electrodes)
- Forces and magnetization
- Induced voltages
- TMS in patients with implanted stimulating/recording electrodes
- Magnetic field exposure for subjects/patients
- Magnetic field exposure for operators

can get a strong current in the electrode. There have been a number of cases where burns have been produced. So it is better to use non-conductive electrodes, and if you make a little slit in it, then you cannot have current loops and that will also decrease the amount of opportunity for burns. The next concern is forces and magnetization. Magnetic fields can move a small piece of metal, and there is a concern, for example, if you have an aneurysm clip in the brain, you could move that clip and potentially damage the blood vessel. In general these forces are relatively small, but they can be measured. There is not as much information available on this as probably there should be. One of the recommendations was that if you want to undertake giving TMS to someone who has some metal in the brain of some kind, you should know what that is, and you can potentially test that outside of the individual before you go ahead and do it. Again there is not as much information on this as one would like. One can induce voltages in wires, and this gives concerns about implanted stimulating and recording electrodes, and I will talk about this subsequently. Magnetic field exposure for subjects and patients. This has been a concern, but the amount of magnetic field that any individual subject would get is probably not very much, and in relation to safety standards this issue has been raised more in the MRI area than in the TMS area. Patients do not get very much exposure. However, operators who are doing TMS on a daily basis might get a larger exposure to magnetic fields, and it appears that standards that are developing in Europe at the moment might raise problems to some TMS operators there.

Table 3 Side effects

- Hearing
- EEG issues
- State-dependency of TMS effects
- Seizures
- Syncope
- Local pain, headache, discomfort
- Psychiatric changes
- Cognitive/neuropsychological changes
- Other biological effects (in humans and animal models) possibly related to safety concerns
- Endocrinological after-effects
- Histotoxicity
- Effects on neurotransmitters and immune system
- Autonomic function

This is something that people have to be alert to if they are using TMS on a regular basis. It is recommended that people pay more attention to this, although exactly what might happen if you get too much magnetic field is not clear, either.

In relation to implanted stimulating or recording electrodes, TMS has been done safely with deep brain stimulation, epidural electrodes and vagal nerve stimulation. So, in all of these cases it has been possible to do TMS at the same time. If one is concerned, one can test the hardware in advance, and that could be appropriate. But in fact it is possible to do TMS in all of these circumstances.

So, what are the possible side effects that you can run into? This is a list of them here. There is more or less information about all of these various ones (**Table 3**).

This is **Table 1** from the paper which looks at the side effects (**Table 4**). There is information about single pulse TMS, paired pulse TMS, low frequency (1 to 5 Hz rhythmic TMS), high frequency TMS (greater than 5 Hz) and theta burst. Seizure induction is mainly a problem with high frequency rTMS, and we will talk a great deal more about that subsequently, since that is one of the major concerns that people have. Transient acute hypomania induction has been seen with high frequency stimulation in left prefrontal stimulation, and rarely this has been reported with low frequency rTMS. Syncope is a possible epiphenomenon. Of course, any medical intervention can potentially induce syncope. We have certainly had many such examples in our group, and

Table 4 Reprint Table 1 from Ref 1.

Table 1
Potential side effects of TMS. Consensus has been reached for this table.

Side effect	Single-pulse TMS	Paired-pulse TMS	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta burst
Seizure induction	Rare	Not reported	Rare (usually protective effect)	Possible (1.4% crude risk estimate in epileptic patients; less than 1% in normals)	Possible (one seizure in a normal subject during cTBS) (see para 3.3.3)
Transient acute hypomania induction	No	No	Rare	Possible following left prefrontal stimulation	Not reported
Syncope	Possible as epiphenomenon (i.e., not related to direct brain effect)				Possible
Transient headache, local pain, neck pain, toothache, paresthesia	Possible	Likely possible, but not reported/ addressed	Frequent (see para. 3.3)	Frequent (see para. 3.3)	Possible
Transient hearing changes	Possible	Likely possible, but not reported	Possible	Possible	Not reported
Transient cognitive/ neuropsychological changes	Not reported	No reported	Overall negligible (see Section 4.6)	Overall negligible (see Section 4.6)	Transient impairment of working memory
Burns from scalp electrodes	No	No	Not reported	Occasionally reported	Not reported, but likely possible
Induced currents in electrical circuits	Theoretically possible, but described malfunction only if TMS is delivered in close proximity with the electric device (pace-makers, brain stimulators, pumps, intracardiac lines, cochlear implants)				
Structural brain changes	Not reported	Not reported	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Histotoxicity	No	No	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Other biological transient effects	Not reported	Not reported	Not reported	Transient hormone (TSH), and blood lactate levels changes	Not reported

perhaps you all have had that as well. That is a consideration. One of the things that we are doing in our own laboratory, for example, is to make sure that people who are coming for testing have eaten a good breakfast, have had a good night's sleep. Many of the episodes of syncope that we have had have been with people who are probably hypoglycemic or in other ways not at their best. Transient headache, local pains, neck pain, toothache, and paresthesias are possible in many of these circumstances but relatively common with low frequency rTMS rather than with high frequency TMS. Others are in the table, and information is lacking in some areas such as for theta burst. For patterned types of TMS one needs to accumulate more information to know how safe they actually are. Transient hearing changes are very important area, and I will come back to that in a little more detail. It is largely a problem or an issue with low frequency rTMS or high frequency TMS where there is a lot of noise. Of course, TMS produces a very high level sound. Transient cognitive or neuropsychological changes are overall negligible in many of these situations. Burns are a problem in high frequency stimulation. Induced currents is an issue that we have already talked about. Structural brain changes, meaning what you see, for example, with MRI data are inconsistent, and I suspect, probably not very significant. Histotoxicity reports are inconsistent and there is probably nothing in the way of histotoxicity, although you find some

reports or literature about it. Other biological effects. Transient increase in thyroid stimulating hormone and blood lactate have been reported with high frequency rTMS.

Hearing is an important area. Safety concerns should be addressed by using hearing protection, ear plugs and ear muffs, and you will have to know how to place those properly. In our laboratory, for example, we actually have a very short class teaching people how to properly insert ear plugs. A lot of people who do not do it correctly, and then it does not work very well. If anybody has a hearing loss, tinnitus, or aural fullness, they should certainly see someone who knows more about hearing. If someone already has known hearing loss, particularly from traumatic hearing loss, then one should worry about whether it will be safe to do TMS. Individuals who have cochlear implants should not receive rTMS. The acoustic output of newly developed coils should be evaluated because coil shape will in fact give you different sound intensities. Hearing safety concerns for children have not been sufficiently addressed, and there are considerable concerns about whether hearing can be potentially a very problematic issue in children. I will come back to the issue of children later since the issue of hearing in children is really a critical one.

In relation to seizures there are issues about what drugs patients can be on while they are getting TMS. From a theoretical point of view, there are certainly drugs that will be proconvulsant, will have an effect on the brain to increase brain excitability and possibly provoke seizures. A list for the safety document was put together by Prof. Ulf Ziemann from the University of Frankfurt. He pointed out that tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, norepinephrine reuptake inhibitors, atypical antidepressants can be proconvulsant. Antipsychotics of various types, analgesics, some antibiotics, some chemotherapeutic agents, stimulants such as amphetamines, and a number of other drugs can be as well.

It is also the case that in drug withdrawal there can be increased excitability of the brain. So, if you have someone who had alcohol the night before and they could be in alcoholic withdrawal, they could have an increased excitability and then potentially be more likely to have seizures.

In looking at the world's literature on rTMS-induced seizures, a number of these patients have been on drugs that increase brain excitability. It does not happen terribly

often to have seizures but it does happen, and so, one has to be alert to that. Prof. Ziemann pointed out there are three cases of rTMS-induced seizures in which it was suspected that drug use was one of the aspects that led to seizures in those cases. We will come back to this point in just a minute again.

One of the central pieces of the paper is the safety table. What intensity can you use at what frequency and for how long? These safety tables are largely constructed on normals, and of course, patients may differ but it is hard to get all this information.

The first safety table, as I mentioned earlier, came out in the Wassermann paper in 1998 (REFERENCE 2). It looked at frequency of stimulation, stimulus intensity and train duration. The safety table was based on actual seizures that were produced in some individuals and two other aspects. One was the spread of excitation from the target muscle to nearby muscles. If you were stimulating and you ordinarily got MEP, say, just in the hand and then you began to get MEPs in the proximal arm, that suggested that there was a breakdown of lateral inhibition. This might suggest that a seizure would come some time in the future. And so, that was considered unsafe. The other thing that was considered unsafe, and this did appear from time to time, was an extra EMG discharge. That is, if you gave ten TMS stimuli, you might get 11 EMG bursts. Then that extra one could have been due to an afterdischarge in the brain that produced the other motor-evoked potentials. That was the other safety concern that we had. All of these data came from our lab at NIH. In that paper it was actually suggested that a further 25% reduction from this table be in fact employed, but no one paid much attention to that particular phrase, including ourselves. We actually published another safety paper, which was the second in our thinking about it, which actually was published earlier than the other one (REFERENCE 3).

We put this second paper together, because even following the safety table, we had another seizure, and we blamed that on the inter-train interval, which was a consideration that we had not thought of when we did the original safety table. We produced this so that we could add the fourth factor, which would be the interval between trains. We took the occasion also to take a quick revisit of the safety table itself.

In this safety table we added a little bit more information than we had at the time of the safety conference itself. This table is probably the one that most people have actu-

ally followed, and at that time we no longer said that you should be 25% down from the numbers from the table.

We also added another table, which was the recommendation for inter-train intervals for the trains of rTMS at less than 20 Hz. We noted, for example, that an inter-train interval of 5 seconds is safe in most cases, but if you are down at 1 second this could potentially get you into problems even if stimulus intensity at less than 20 Hz is only at motor threshold.

Now, people have been following the old safety table, so the question is how have these guidelines held up. Loo and colleagues in 2008 published a paper where they looked at all of the published seizures in the literature (REFERENCE 4). Since 1998 there really have been only 6 further seizures that were reported. I am sure there were some that were not reported, but these are the ones reported. Only six more. So, that is pretty good. It turned out that four of them exceeded the guidelines. So there were these guidelines and people did in fact exceed them in four out of six of these. In three of them, people were on drugs that were proconvulsant in nature. So, by and large, one could explain all of the seizures by either exceeding the safety table or by proconvulsant drugs.

There was one seizure that could not be easily explained. There were not any drugs. It did not exceed the safety table. But the clinical report of this case sounded like syncope to at least Professor C. Epstein and he wrote a letter to the editor after this particular case had been reported. He said, "Maybe this was just a case of syncope." Differentiating seizures and syncope is not necessarily that easy, and some people get confused about it. There are some clinical features, of course, that will differentiate the two. In syncope, generally there is a gradual onset, presyncopal warning, change in color or appearance of the patient, brief loss of consciousness with rapid recovery and loss of tone. In seizures we see very sudden onset, possible aura, duration of several minutes with loss of consciousness, typical movements, and a post ictal state. I want to point out that people who do have syncope can have a muscle twitching which can look seizure-like and which can be confusing in this regard.

There have been some nice videotapes of patients with convulsive syncope and they have now been put on the web so that everybody can take a look at them. These can be

Table 5 Table from Ref 1. The new safety table for rhythmic rTMS

<h2>“New” Safety Table</h2>								
<small>Table 5 Adapted from Table 4 (Part A) and Table 3 (part B) of Chen et al., 1997, with permission from the authors. Safety recommendations for inter-train intervals for 10 trains at <20 Hz. The maximum duration of pulses for individual rTMS trains at each stimulus intensity should not exceed those listed in the Part B of the table. A consensus has been reached in adopting this table at this point. However, there is a need to extend these investigations and provide more detailed guidelines that may apply also to non-motor areas.</small>								
Inter-train interval (ms)	Stimulus intensity (% of MT)							
	100%		105%	110%	120%			
Part A	Safe		Safe	Safe	Insufficient data			
5000	Unsafe (EMG spread after 3 trains)		Unsafe*	Unsafe (EMG spread after 2 trains)	Unsafe (EMG spread after 2 trains)			
1000	Unsafe*		Unsafe*	Unsafe (EMG spread after 2 trains)	Unsafe (EMG spread after 3 trains)			
250								
Frequency (Hz)	100%		110%	120%	130%			
	Duration (s)/pulses		Duration (s)/pulses	Duration (s)/pulses	Duration (s)/pulses		Duration (s)/pulses	
Part B	>270	>270	>270	>270	>180	>180	50	50
1	10	50	10	50	10	50	10	50
5	5	50	5	50	3.2	32	2.2	22
10	1.5	30	1.2	24	0.8	16	0.4	8
20	1.0	25	0.7	17	0.3	7	0.2	5
25								

* These stimulus parameters are considered unsafe because adverse events occurred with stimulation of lower intensity or longer inter-train interval, but no adverse effects were observed with these parameters.

found on the Brain Stimulation journal web site. You can look at them and get some feeling of what they look like. I have just taken one here to show you.

Taking all this information, what are, in fact, the safe parameters to use? There have been many different studies published using rTMS. For example, there are probably more than fifty studies of 10 Hz rTMS. On average people are giving 5–6 pulse trains for 400 to 500 ms with an average inter–train interval of about 3.2 seconds and about 250 trials. This is a sort of thing that people seem to get away with without very much trouble.

Synthesizing this information yields the new safety table which is **Table 5** of the paper. It is very similar to the safety table that appeared in the Wassermann and then the Chen et al. papers. Most of the data actually come from that, and people in general did not see much need to change it. This seems to be working relatively well. Information includes stimulus intensity, train duration and also interval between the trains.

There was an attempt to make a safety table for the patterned type of stimuli as opposed to the regular stimuli (**Table 6**). The literature here is limited, but people did the best they could in putting this together. So, for the standard continuous theta burst stimulation, intermittent theta burst stimulation and quadripulse stimulation, there are some recommendations as to what are the best safety limits that one can use.

If someone is undergoing rTMS, what should you monitor in terms of safety? Of

Table 6 Table from Ref 1. The new safety table for patterned rTMS.

“New” Safety Table

Table 6
Published TBS (biphasic pulses) and QPS (monophasic pulses) protocols on normal subjects. No significant side effects reported, apart vagal reactions after prefrontal cortex stimulation. Consensus reached for this table.

	Pulses in the burst	Total train pulses	Intensity	Stimulation site
“Standard” cTBS (following Huang et al. 2005)	3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz	600 (40 s)	80% of active MT	Motor cortex, PFC ^c
Silvanto et al. 2007	8 at 40 Hz, repeated every 1.8 s	200	60% of the maximal stimulator output	Visual cortex
Nyffeler et al. 2006 ^a	3 at 30 Hz, repeated at 10 Hz	200	80% of resting MT	Frontal eye fields
“Standard” iTBS protocols (following Huang et al. 2005)	3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz for 2 s	600	80% of active MT	Motor cortex, PFC ^c
QPS ^b (following Hamada et al. 2008)	4 (ISI ranging 1.5 ms–1.25 s), repeated every 5 s	1440	90% of active MT	Motor cortex

^a Also repeated TBS in the same session (at 5, 15, 60, 75 min).

^b 2000 maximal total pulse number per day; highest intensity used resting MT (Y. Ugawa, personal communication).

^c PFC = prefrontal cortex (Grossheinrich et al. 2009).

course, one should be looking at the patient all the time to see what is going on with them. EMG monitoring, if you are over the motor cortex, is very sensible. I have already described to you what we used in our early studies in terms of monitoring, both spread of excitation and EMG correlate of what we presumed was an afterdischarge in the cortex. People thought these were, in fact, reasonable things so that they are continued to be recommended. EEG monitoring could also be used, although it has not been used in general. Of course, there are artifacts that are produced in the EEG with TMS, so it is not necessarily easy, but if you can do EEG monitoring it might make sense. Autonomic testing, heart rate and blood pressure have not been done very often, either, but could be considered in some circumstances. Then long term monitoring with cognitive and neuropsychological testing continues to make sense, particularly if people are getting high frequency or frequent types of stimulation.

Children are particularly vulnerable. Consent and assent in healthy children is, of course, difficult, because they may not be clearly understanding all the things that will be happening. It makes sense to do this in disease states when there is a potential therapeutic benefit or it is a very important observation that will help advance knowledge so you have a clear advance in the field of understanding. Strict local guidelines limit investigators in terms of what you can do with children.

Single and paired pulses are likely safe, but the rTMS safety in pediatrics is unknown, likely age-dependent, and best reserved for instances where potential benefit outweighs the risk. More animal and human data are necessary, and in particular I

stress the issue of hearing. Hearing is something that we do not understand very well with children. The shape of the ear canal is different in children compared to adults. More data are needed in this area if people are going to study children.

Where should TMS be done? This turned out to be extremely controversial. There are many PhDs who are doing TMS in psychology laboratories far removed from hospitals. And since it is viewed that TMS is generally safe, they felt it was safe to carry on with that sort of work, although a number of physicians doing TMS in hospitals thought that should not be done. So, it was very controversial. Clearly, whether it is therapeutic is important. If it is going to be therapeutic, probably it is going to be done in the hospital setting. Single pulse, I think everybody agrees, could be done almost anywhere, but once you get to rapid rates or patterns it might be more dangerous. TMS always requires being prepared for seizures and syncope.

That raises the next question. Who should do TMS? This also was a controversial topic. What training is needed for people to do this, and if you are not a physician, then what credentials are needed for such people. Can anybody do it or do you have to have a certain amount of training? Do you have to know basic life support? Do you have to know what will happen in that circumstance? How do you deal with seizures and syncope which are the two acute problems one might run into? Do you have to be able to use crash cart? Do you have to have crash cart even if you are in a psychology lab, for example? So, all of these questions are difficult ones. We could not come to an agreement about these completely. Therefore, we left this up to the IRB in most circumstances. So much will depend upon the IRB, individual investigator and the particular experiment.

One other point which I found particularly fascinating at this meeting is we could not even agree to what a normal subject was. If you are doing a study and you want to have a normal comparison to a patient database or even if you are just doing a normal study, what is a normal subject? And it turns out that in many studies people are using individuals who are self-declared normals. Do you have to do a neurological exam on somebody to know whether they are normal or not? How often do you have to do it? Do you have to do MRI on the individuals to know whether they are normal? This was an extremely controversial topic. We could not come to an agreement about this at all.

There is also a screening questionnaire that is in the paper, and this is recommended now for use in all the subjects that you will study. You can write this down and hand it to them and have them do the check-off list, and this will help you be sure that the patients do not have any particular problems. Have they had epilepsy? Have they ever fainted? Ringing in the ears, pregnancy, cochlear implants and so on. All of these things you should know about before you engage yourself with TMS in any of these patients.

We come to the final conclusions in the paper. The only absolute contraindication is the presence of metallic hardware in close contact to the discharging coil such as cochlear implants, internal pulse generator or medication pump. In such instances, there is a risk of inducing malfunctioning of those devices.

Conditions of increased or uncertain risk of epileptic seizures are novel paradigms that we do not understand completely yet, conventional high frequency rTMS with parameters of stimulation exceeding the safety table, a personal history of epilepsy, brain lesions of various types, drugs of various types, sleep deprivation or alcoholism with potential withdrawal. Additional concerns are implanted brain electrodes, pregnancy, severe or recent heart disease. In regard to pregnancy you do not want to have the patient have a seizure. Of course, if the coil is on the head, then you are not going to be close to the fetus so the fetus is not going to get any magnetic field exposure. But, of course, there is a problem of seizure in the mother.

So, all of this information is now published in some detail, and so I expect this will be the standard of safety practice probably for the next 10 years or so before we get around to giving another international conference to put everything together again. Thank you very much for your attention, and I will be happy to answer questions.

[REFERENCES]

- 1) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A ; *Safety of TMS Consensus Group*. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec ; 120 (12) : 2008-39. Epub 2009 Oct 14.
- 2) Wassermann EM. *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. 1998 Jan ; 108(1) : 1-16.

- 3) Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. *Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997 Dec ; 105(6) : 415-21.
- 4) Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. *A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression.* Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Feb ; 11(1) : 131-47. Epub 2007 Sep 20. Review.

[Discussion]

Dr. Kimura (The University of Iowa, Chairperson) : Thank you, Mark. You gave us very didactic, practical information that we can use for our future work. And I am very grateful to your contribution. We do not have much time, but if you have any questions, I will take one or two. Any particular point to ask? This was a very clear presentation, and I think we can close without further discussion. Thank you again, Mark.

Dr. Tsuji, would you like to close or am I supposed to say a few words? All right. You know this is the twentieth meeting of this research group which I have had the honor to preside. I have decided to step down on this happy occasion, so, this is my swan song. Before my greeting to you, let me first explain to Mark very briefly how this group was initially organized. When I returned to Japan from the United States 20 years ago, the late Dr. Mano and Dr. Tsuji came to see me, and asked if I could help start the practice of magnetic stimulation under governmental approval in Japan. We agreed that we needed to set up a discussion group for this purpose, and I was very happy to do just that. We have been working on safety issues of magnetic stimulation ever since, and, I must say, successfully. In fact, we could talk the governmental agency into approving this technique for clinical use quicker than in the United States, where the use of magnetic stimulation is, even now, permitted only as therapy for depression. When I retired from Kyoto University 10 years ago, I told Dr. Mano that it was time for change. Unfortunately I could not quit because of his illness, and I continued as the chair for another 10 years. On the occasion of the twentieth anniversary, I was finally able to talk Dr. Tsuji into taking over this chore. I am very happy to leave the group in his very capable hand with help from Dr. Ugawa as the secretary. Incidentally, Dr. Tsuji, the president-elect of the Japanese Society of Clinical Neurophysiology, will be in perfect new position to look after this group for the benefit of all concerned.

どうも長い間お世話になりました。特に世話人の先生方には色々助けていただき

てありがとうございました。そして、多数の先生方に毎年参加していただいて、この研究会は非常に有意義であったと自負しております。この会は最初からエーザイの方々にサポートしていただきました。先ほども Mark と話していたのですが、magnetic stimulation と全く関係のない業者さんに助けていただけただけなのは幸いだったと感謝しています。そういうわけでエーザイさんとは分野が異なりますが、今後も変わらないご支援をお願いして、私の挨拶に代えさせていただきます。どうも長い間ありがとうございました。

事務局連絡

事務局・辻（産業医科大学） どうも長い時間ありがとうございました。事務連絡といたしまして、来年は宇川先生のお世話で11月1日に、神戸の国際学会の後の国内学会の時に行く予定です。しかしながら、国際学会と一緒にいるので、非常にタイトなスケジュールで、このように夕方に行くことができませんので、11月1日の月曜日のランチョンセミナーとして、一応90分位取れるのではないかということになってきておりますので、来年度どうぞよろしく申し上げます。また、木村先生、どうも長い間ありがとうございました。もう一度拍手をお願いします。

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

辻 貞俊 (産業医科大学)

世話人

出江紳一 (東北大学)	上野照剛 (九州大学)	宇川義一 (福島県立医科大学)
大石 実 (日本大学)	大平貴之 (慶應義塾大学)	片山容一 (日本大学)
河村弘庸 (東京クリニック)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター 中央市民病院)	古賀良彦 (杏林大学)
小森哲夫 (国立病院機構 箱根病院)	滝川守国 (鹿児島精神衛生協会 社会復帰施設診療所)	辻 貞俊 (産業医科大学)
土井永史 (友部病院)	飛松省三 (九州大学)	根津敦夫 (横浜療育医療センター)
橋本隆男 (相澤病院)	花島律子 (東京大学)	藤木 稔 (大分大学)
町田正文 (国立病院機構 村山医療センター)	三國雅彦 (群馬大学)	安原昭博 (安原こども クリニック)
柳澤信夫 (東京工科大学)		

顧問

木村 淳 (Iowa 大学)	祖父江逸郎 (名古屋大学)	玉置哲也 (和歌山ろうさい病院)
廣瀬源二郎 (浅ノ川 総合病院)	本間三郎 (千葉大学)	松岡成明 (昭和病院)
萬年 徹 (三井記念病院)		

事務局

福島県立医科大学 神経内科・宇川義一

(2010年6月現在)

第 20 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

20 周年記念特別プログラム

2010年 9 月25日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発 行：エーザイ株式会社

制 作：合同会社エム・コム