

Neuromodulatie bij de ziekte van Parkinson

Repetitieve transcraniale magnetische stimulering en transcraniale stimulering met gelijkstroom als adjuvante behandeling

Barbara Anne Pickut

Department of Neurology and BRAI²N Clinic, UZ Antwerpen, UA

Neuromodulatie (modulatie van het zenuwstelsel) is niet nieuw, maar transcraniale magnetische stimulering (TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) en repetitieve TMS (rTMS, *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) worden nog altijd beschouwd als experimentele middelen om neuronen te stimuleren door middel van korte magnetische pulsen via een spoel die op het hoofd wordt geplaatst.

Die technieken worden veel gebruikt in verscheidene klinische toepassingen en in de cognitieve neurowetenschappen. Transcraniale stimulering met gelijkstroom (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) dateert van de jaren zestig en werd daarvoor al toegepast in dierstudies. De rol ervan bij de behandeling van de ziekte van Parkinson moet nog worden onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat die behandelingen doeltreffend kunnen zijn.

Keywords: Parkinson's disease - repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) - transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) - depression - motor fluctuations

-----PHOTO (+ © Eric de Mildt)

Barbara Anne Pickut

Inleiding

De ziekte van Parkinson blijft een groot probleem voor de volksgezondheid, ook al omdat de ziekte niet kan worden genezen. Ondanks de huidige behandelingen resulteert de ziekte van Parkinson in een toenemende invaliditeit en er is dus nood aan nieuwe behandelingen. Neuromodulatie met bijvoorbeeld TMS en tDCS zou een belangrijke adjuvante behandeling kunnen zijn bij de ziekte van Parkinson.

Naar schatting hebben in België ongeveer 30.000 mensen (1/400) de ziekte van Parkinson. Dat cijfer is gebaseerd op populatiestudies uitgevoerd in andere landen, maar de resultaten van epidemiologische studies blijken nogal uiteenlopend te zijn.

De ziekte van Parkinson is een complex, chronisch, progressief syndroom dat gekenmerkt wordt door degeneratie van een groot aantal dopaminerge neuronen in de basale ganglia. De ziekte van Parkinson tast niet alleen het nigrostriatale dopaminerge systeem aan, dat direct betrokken is bij de motorische controle, maar ook veel hersenzones. Dat alles leidt tot motorische symptomen (bradykinesie, tremor, rigiditeit en posturale stoornissen) en niet-motorische afwijkingen zoals neuropsychiatrische stoornissen, achteruitgang van de cognitieve functies, neurovegetatieve en slaapproblemen. Tijdens het verloop van hun aandoening zullen de meeste parkinsonpatiënten dergelijke niet-motorische symptomen ontwikkelen en die zijn soms moeilijker om dragen dan de motorische symptomen (1).

Depressie, een van de niet-motorische verschijnselen van de ziekte van Parkinson, is frequent, maar de prevalentie blijkt erg te variëren. In de Belgische PARKIDEP-studie werden 1.086 patiënten met een idiopathische ziekte van Parkinson onderzocht. Volgens het *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) vertoonde 15,6% van de patiënten op het ogenblik van de studie een depressie in engere zin. 30% van de patiënten had een voorgeschiedenis van stemmingsstoornissen en 46% kreeg een anxiolyticum, een antidepressivum of een atypisch antipsychoticum alleen of in combinatie (2).

Naar schatting hebben in België ongeveer 30.000 mensen (1/400) de ziekte van Parkinson.

Belangrijk is dat depressieve parkinsonpatiënten niet zelden resistent zijn tegen de farmacologische behandeling. Een depressie bij de ziekte van Parkinson zou misschien maar gedeeltelijk een reactief proces zijn en er zijn aanwijzingen dat de depressie het gevolg kan zijn van het neurodegeneratieve proces van de ziekte van Parkinson zelf (3). De ziekte van Parkinson blijft dan ook een belangrijk probleem voor de volksgezondheid.

Transcraniale magnetische stimulering (TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) en repetitieve TMS (rTMS, *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) worden nog altijd beschouwd als experimentele middelen om neuronen te stimuleren door middel van korte magnetische pulsen via een spoel die op het hoofd wordt geplaatst (4). Neuromodulatie (modulatie van het zenuwstelsel) is evenwel niet nieuw. Die technieken worden veel gebruikt bij verscheidene klinische toepassingen en in de cognitieve neurowetenschappen (5,6).

Transcraniale stimulering met gelijkstroom (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) dateert van de jaren zestig en werd daarvoor al uitgetest in dierstudies (7).

De plaats van neuromodulatietechnieken, TMS en tDCS, bij de behandeling van de ziekte van Parkinson moet nog worden bewezen. Er zijn aanwijzingen dat die technieken doeltreffend kunnen zijn.

Klinische nood aan een betere behandeling voor de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson

Ondanks de huidige behandelingen leidt de ziekte van Parkinson progressief tot een toenemende invaliditeit. Geneesmiddelen zoals levodopa en dopamineagonisten hebben een zeer goed effect op veel van de symptomen van de ziekte van Parkinson, maar niet alle patiënten verdragen die geneesmiddelen of reageren er goed op en de dosering moet vaak worden verlaagd wegens bijwerkingen zoals sufheid, orthostatische hypotensie, nausea, verwardheid en/of hallucinaties. Naarmate de ziekte verergert, treden er motorische complicaties op zoals motorische fluctuaties, dyskinesieën en wearing-off. Voorts is het bekend dat sommige symptomen zoals het bevriezen van de gang (*gait freezing*) vaak therapieresistent zijn.

Een subgroep van patiënten met een gevorderde ziekte van Parkinson reageert goed op chirurgie, maar sommige patiënten komen niet in aanmerking voor chirurgie wegens medische comorbiditeit, cognitieve deficits of actieve depressie. Interessant in die context is dat er almaar meer aanwijzingen zijn dat rTMS een niet-invasieve behandeling zou kunnen zijn voor de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (8) en ook de depressieve symptomen zou kunnen verbeteren (9,10).

Elektroshocktherapie (ECT) kan ook worden beschouwd als een neuromodulerende techniek, die werd gebruikt bij depressie.

ECT kan positieve effecten hebben op de motorische functies bij de ziekte van Parkinson (11), maar dat moet nog verder worden onderzocht.

Klinische nood aan een betere behandeling voor de depressieve symptomen bij de ziekte van Parkinson

Er bestaan weinig studies over de behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson. Bij parkinsonpatiënten die suboptimaal reageren op medicatie, kunnen niet-farmacologische technieken heilzaam zijn. Behandelingen zoals psychotherapie, individuele of gezinstherapie, op mindfulness gebaseerde cognitieve therapie (MBCT, *Mindfulness Based Cognitive Therapy*), cognitieve en gedragstherapie en op mindfulness gebaseerde stressreductie (MBSR, *Mindfulness Based Stress Reduction*) kunnen gunstige effecten hebben, maar werden nog niet voldoende onderzocht in die populatie.

ECT werd toegepast bij sommige parkinsonpatiënten met een ernstige, therapieresistente depressie (12). ECT voor depressie bij de ziekte van Parkinson werd niet voldoende onderzocht in gecontroleerde studies.

rTMS werd onderzocht bij de behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson (13,14), maar de resultaten in die populatie zijn nog niet overtuigend. Over het algemeen werd de rTMS vooral toegepast op de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC). In verschillende landen waaronder Canada en de VS is hoogfrequente rTMS over de linker DLPFC goedgekeurd bij

medicatie-resistente depressie. We vermelden daarbij dat in de VS de generische procedure van TMS niet goedgekeurd is bij depressie. In oktober 2008 heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) het gebruik van één specifiek toestel (NeuroStar TMS Therapy®) goedgekeurd in de indicatie depressie.

De doeltreffendheid, de veiligheid en de tolerantie van dat TMS-toestel werden onderzocht bij de acute behandeling van depressie in engere zin bij patiënten die niet hadden gereageerd op een behandeling met antidepressiva. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van 6 weken met rTMS in monotherapie voor depressie werd aangetoond dat die behandeling veilig en doeltreffend is (15).

Bij analyse van de voorspellers van respons werd aangetoond dat de beste respons op TMS werd verkregen bij patiënten die geen baat hadden gevonden bij behandeling van de huidige episode met antidepressiva in een adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (16). Dat zijn de patiënten voor wie de FDA (NeuroStar®) TMS heeft goedgekeurd.

Een zone die vaak een rol speelt bij depressie en apathie bij allerhande ziekte-toestanden, is het cingulum anterius. Volgens gecombineerde TMS/PET-studies heeft stimulering ter hoogte van de linker prefrontale cortex invloed op de bloedstroom naar die zone (17).

Bovendien zou het kunnen dat de afgifte van dopamine in de nucleus caudatus bijdraagt tot de werkingsmechanismen van prefrontale rTMS en zou dat invloed kunnen hebben op de depressie (18).

rTMS bij ziekte van Parkinson: fysiologische basis voor rTMS bij de ziekte van Parkinson

De werkingsmechanismen van TMS bij de mens zijn nog niet duidelijk.

Theoretisch zijn echter meerdere mechanismen mogelijk en die worden gedeeltelijk ondersteund door de beschikbare experimentele gegevens. Ze bieden ook een rationale voor de relevantie van applicatie van rTMS bij de ziekte van Parkinson als methode om de hersenactiviteit te beïnvloeden.

De algemene principes van TMS

Het toestel geeft een korte puls van een zeer intense stroom af door een geïsoleerde stimulerende spoel. Dat creëert een magnetisch veld loodrecht op de spoel, dat weinig afgezwakt door de schedel en de hersenen dringt. Het magnetische veld bereikt een maximum van ongeveer 1,5-2 Tesla in ongeveer 100µsec en dooft dan volledig uit (19).

Het veld verandert snel zodat het een elektrische stroom induceert onder de spoel, die qua duur en amplitudo vergelijkbaar is met een gewone elektrische stimulator die wordt gebruikt om perifere zenuwen te activeren.

De vorm van de spoel kan verschillen. Ronde spoelen kunnen verhoudingsgewijs meer energie transfereren. Achtvormige spoelen creëren een meer gefocust veld, waarbij de maximale stroom wordt afgegeven op de intersectie tussen de twee ronde componenten (20).

De afgeleverde hoeveelheid stimuli kan variëren. Eenmalige magnetische pulsen op de hersenen blijken geen langdurige effecten te hebben. Applicatie van multi-pele pulsen, repetitieve TMS (rTMS) genaamd, heeft effecten op de hersenen die langer aanhouden dan de duur van de eigenlijke stimulering.

Hoogfrequente rTMS (5-20Hz) verhoogt de exciteerbaarheid van de cortex (21).

Laagfrequente rTMS (≤ 1 Hz) vermindert de exciteerbaarheid van de cortex (22).

De veranderingen die voortvloeien uit die hoog- en laagfrequente stimulering, resulteren in een langdurige potentiëring of remming (23).

rTMS kan het afvuren van de neuronen in het behandelde gebied van de hersenen veranderen en zou dus invloed kunnen hebben op het focale corticale niveau van exciteerbaarheid. Die

modulerende effecten kunnen de exciteerbaarheid in de doelstreek van de cortex verhogen of onderdrukken naargelang de toegepaste stimuleringsparameters (24).

Een mogelijk lokaal mechanisme is een normalisering van abnormale prikkelbaarheid van het lokale corticale circuit door rTMS. Dat is echter waarschijnlijk niet de enige verklaring voor de gunstige motorische (en andere) effecten van meerdere sessies van rTMS (25).

Gezien de sterke afname van het magnetische veld met de afstand tot de spoel, blijft de directe stimulering beperkt tot de oppervlakkige corticale zones. Lokale modulerende stimulerende effecten zouden over de synapsen worden voortgeleid via specifieke neuronale netwerken naar geconnecteerde afgelegen streken en zouden dus indirect andere zones van de hersenen kunnen beïnvloeden (26).

Modulatie van de lokale hersenactiviteit en de daaruit voortvloeiende verschuivingen in de activiteit van het netwerk, kunnen een verklaring vormen voor therapeutische effecten bij allerhande aandoeningen, afhankelijk van het doelnetwerk. Behandeling van de motorische en premotorische cortex en modulatie van de directe en indirecte corticosubcorticale motorische lussen, kunnen een verklaring vormen voor de gunstige effecten van TMS bij de ziekte van Parkinson. Ook zou het kunnen dat er specifieke neurotransmitters vrijkomen in de gemoduleerde neuronale netwerken. Voorbeeld daarvan is de hoger vermelde afgifte van dopamine na prefrontale stimulering in de nucleus caudatus (18) en na stimulering van de primaire motorische cortex in het ventrolaterale putamen (27).

De gegevens over TMS wijzen erop dat TMS goed wordt verdragen en de parkinsonsymptomen zou kunnen verbeteren zonder de dyskinesieën of de cognitieve deficits te verergeren.

rTMS en tDCS zouden een veiligere en niet-invasieve adjuvante behandeling kunnen vormen voor de motorische parkinsonsymptomen.

Klinische studies

Er werd geen enkele grote, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met rTMS uitgevoerd bij de ziekte van Parkinson.

De beschikbare klinische studies vertonen significante beperkingen. Er is dus behoefte aan zorgvuldig ontworpen, prospectieve, systematische klinische studies om de veiligheid en de doeltreffendheid van TMS te evalueren bij de ziekte van Parkinson. De kenmerken van de patiënten en de uitkomstmaten verschillen van studie tot studie. Ook experimentele paradigma's, de factoren waaronder rTMS wordt toegepast, verschillen sterk in de praktijk en de literatuur. Die factoren omvatten de plaats van stimulering, de geteste frequenties, de duur van de behandeling en de neespoelprocedure (*sham*).

In een recente studie (14) werd de spoel loodrecht op het hoofd gehouden als nepprocedure, maar daarmee vervalt ook het dubbelblinde karakter van de studie.

In twee recente meta-analyses waaronder een subanalyse met alleen *sham*-gecontroleerde studies, werd aangetoond dat hoogfrequente rTMS gunstige effecten heeft bij de ziekte van Parkinson (11,28).

tDCS bij ziekte van Parkinson: fysiologische basis voor tDCS bij ziekte van Parkinson

Een andere neuromodulerende techniek is transcraniale stimulering met gelijkstroom (tDCS), een techniek die wordt gebruikt om de hersenactiviteit te beïnvloeden. In dierstudies van de effecten van tDCS, die werden uitgevoerd in de jaren vijftig en zestig, werd aangetoond dat tDCS een krachtige techniek is om de hersenfunctie te beïnvloeden (7).

tDCS is gebaseerd op applicatie van een zwakke gelijkstroom op de hoofdhuid tussen twee vrij grote elektroden, een anode en een kathode. Bij tDCS worden zwakke (1-2mA), constante stromen via de elektroden naar de schedel gestuurd en die stromen dringen zo in de hersenen. Hoewel er een aanzienlijke *shunting* is van de stroom in de hoofdhuid en het cerebrospinale vocht, dringt er toch voldoende stroom in de hersenen om de transmembraneuze potentiaal van de neuronen te beïnvloeden om zo invloed uit te oefenen op de mate van prikkelbaarheid en de afvuurfrequentie van individuele neuronen. Als de tDCS voldoende lang wordt toegepast, kan het effect op de corticale functie langer aanhouden dan de periode van stimulering, en de richting waarin de corticale prikkelbaarheid verandert, hangt af van de oriëntatie van de stroom (29).

In alle recente studies bij de mens werd aangetoond dat stimulering van de motorische cortex (M1) met tDCS de exciteerbaarheid van de motorische cortex verandert afhankelijk van de polariteit van de stimulering: anodale stimulering verhoogt de prikkelbaarheid van de cortex en kathodale stimulering vermindert ze (30). In één studie werd aangetoond dat anodale tDCS van de primaire motorische cortex niet alleen invloed uitoefent op de corticale activiteit, maar ook de activiteit van de thalamus significant verandert (31). De laatste jaren werd veel vooruitgang geboekt inzake tDCS bij de mens en de huidige behandeling kan dan ook niet worden vergeleken met wat er in de jaren zestig en zeventig werd gedaan.

De rol van tDCS als neuromodulerende techniek

tDCS biedt meerdere voordelen ten opzichte van andere niet-invasieve technieken van stimulering van de hersenen (rTMS of ECT):

1. kleine elektroden en stimulator. Het is dus een draagbaar toestel, dat bijvoorbeeld thuis kan worden gebruikt;
2. eenvoudige, goedkope techniek, die gemakkelijk kan worden aangepast voor gebruik in de klinische praktijk;
3. langdurige effecten - de modulerende effecten van tDCS duren langer dan die van rTMS (29);
4. een echte neuromodulerende aanpak aangezien tDCS de rustpotentiaal van de neuronen verandert.

Invloed op de cognitieve functies

Prefrontale stimulering verbetert de cognitieve functies bij de ziekte van Parkinson

Naarmate de ziekte verergert, ontwikkelen parkinsonpatiënten cognitieve uitvalsverschijnselen. Die omvatten afwijkingen van de executieve functies zoals planning en werkgeheugen. Modulatie van de prefrontale corticale activiteit zou dus de cognitieve disfunctie bij de ziekte van Parkinson minstens gedeeltelijk kunnen opheffen.

In een verkennende studie werden de cognitieve effecten van tDCS bij de ziekte van Parkinson onderzocht (32).

De studie werd uitgevoerd bij 18 patiënten (12 mannen en 6 vrouwen) met een idiopathische ziekte van Parkinson. De patiënten voerden een werkgeheugentaak uit tijdens actieve anodale tDCS van de linker DLPFC, anodale tDCS van de primaire motorische cortex (M1) of *sham*-tDCS. Ook werden twee verschillende stimuli toegediend: stimuli van 1 en van 2mA. In die studie werd een significante verbetering van het werkgeheugen aangetoond (te oordelen naar de accuraatheid bij het uitvoeren van de taak) na actieve anodale tDCS van de linker DLPFC met 2mA. De andere soorten stimuli (*sham*-tDCS, anodale tDCS van de linker DLPFC met 1mA en anodale tDCS van M1 hadden geen significant effect op de uitkomst. In die studie werd ook de motorische functie gemeten. Er werd geen verslechtering van de motorische functie waargenomen na de behandeling.

Transcraniale stimulering met gelijkstroom (tDCS) heeft een significant antidepressief effect bij de ziekte van Parkinson

In enkele studies werd modulatie van de prefrontale cortex met anodale tDCS onderzocht bij depressieve patiënten. De depressiescores verbeterden na een aantal behandelingen. tDCS was veilig, had geen negatieve effecten op de neuropsychologische functies en veroorzaakte slechts lichte bijwerkingen (33,34).

tDCS voor behandeling van de motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson

Er zijn weinig rapporten in de literatuur die specifiek gaan over ziekte van Parkinson en tDCS. Er zijn gevallen gerapporteerd van motorische effecten met een enkele sessie van tDCS van de primaire motorische cortex (M1) of de DLPFC bij parkinsonpatiënten.

Fregni toonde in 2006 aan dat anodale tDCS van M1 de motorische functie bij de ziekte van Parkinson significant verhoogde, te oordelen naar de eenvoudige reactietijd en motorische scores op de UPDRS in vergelijking met nepstimulering. Interessant is dat anodale stimulering van de DLPFC lichte positieve effecten had op de motorische functie, maar die verschilden niet significant van die van nepstimulering (33).

Herhaalde sessies van tDCS zouden dus gunstige effecten kunnen hebben op de motorische functies.

In een recente gerandomiseerde, dubbelblinde, *sham*gecontroleerde studie (35) bij 25 patiënten (13 actieve en 12 nep-tDCS) werd een verbetering van de gang, de bradykinesie en de *off*-toestanden gerapporteerd. Er was geen verschil tussen DCS en nepinterventies in de UPDRS-scores, de reactietijd, het lichamelijke en geestelijke welzijn en de beweeglijkheid zoals geëvalueerd door de patiënt zelf.

Samengevat kunnen we stellen dat tDCS van de DLPFC positieve effecten kan hebben op de affecten en de cognitieve functies bij parkinsonpatiënten zonder de motorische functie te verergeren en misschien zelfs een lichte verbetering geeft van de motorische functie. We zouden moeten onderzoeken of langdurige prefrontale stimulering (consecutieve sessies) met anodale tDCS bij de ziekte van Parkinson een klinisch betekenisvolle verbetering teweegbrengt van de affectieve en cognitieve functies zonder de motorische functie te verslechteren. Net zoals voor rTMS is er behoefte aan multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies.

Conclusie

De neuromodulerende technieken rTMS en tDCS zouden een belangrijke adjuvante behandeling kunnen worden als in klinische studies wordt aangetoond dat ze doeltreffend zijn bij de ziekte van Parkinson. rTMS en tDCS kunnen misschien niet worden gebruikt ter vervanging van de medicamenteuze behandeling of diepe hersenstimulering, maar zouden wel een veiligere en niet-invasieve adjuvante behandeling kunnen vormen voor de motorische parkinsonsymptomen. Vooral dan bij patiënten met een matige tot gevorderde ziekte bij wie de symptomen onvoldoende onder controle zijn met de bestaande geneesmiddelen, of parkinsonpatiënten met een concomitante depressie die niet reageren op eerstelijnsantidepressiva.

Er is duidelijk behoefte aan een definitieve prospectieve studie om de veiligheid, de tolerantie en de mogelijke klinische effecten van TMS en tDCS bij de ziekte van Parkinson te bepalen.

Referenties

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006 Mar;5(3):235-45.
2. Vanderheyden JE, Gonce M, Bourgeois P, et al. Epidemiology of major depression in Belgian parkinsonian patients. *Acta Neurol Belg* 2010 Jun;110(2):148-56.
3. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand* 2006 Jan;113(1):1-8.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985 May 11;1(8437):1106-7.
5. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(1):6-25.
6. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000 Oct;1(1):73-9.
7. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964 Aug;172:369-82.
8. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 2008 Apr;5(2):345-61.
9. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 Mar;5(1):73-103.
10. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002 Aug;19(4):272-93.
11. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Dec;76(12):1614-23.
12. Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004 May;10 Suppl 1:S37-41.
13. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Aug;75(8):1171-4.
14. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010 Oct 30;25(14):2311-7.

15. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007 Dec 1;62(11):1208-16. Epub 2007 Jun 14.
16. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009 Jan;34(2):522-34. Epub 2008 Aug 13.
17. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001 Oct;14(8):1405-11.
18. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001 Aug 1;21(15):RC157.
19. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007 Jul;8(7):559-67.
20. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000 Jul 13;406(6792):147-50.
21. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994 Aug;117 (Pt 4):847-58.
22. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997 May;48(5):1398-403.
23. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 1996 Jan 31;7(2):521-5.
24. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000 Aug;133(4):425-30.
25. Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Mar;21(3):325-31.
26. Valero-Cabré A, Payne BR, Rushmore J, Lomber SG, Pascual-Leone A. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. *Exp Brain Res* 2005 May;163(1):1-12. Epub 2005 Feb 2.
27. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003 Dec;126(Pt 12):2609-15. Epub 2003 Aug 22.
28. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009 Feb 15;24(3):357-63.
29. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001 Nov 27;57(10):1899-901.
30. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:255-76.
31. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005 Jul;22(2):495-504.
32. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006 Nov 1;249(1):31-8. Epub 2006 Jul 14.
33. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Oct;21(10):1693-702.
34. Loo CK, Sachdev P, Martin D, et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010 Feb;13(1):61-9. Epub 2009 Aug 12.
35. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Oct;81(10):1105-11.