

## *La neuromodulation lors de maladie de Parkinson*

### **La stimulation magnétique transcrânienne répétitive et la stimulation transcrânienne par courant direct en tant que traitement adjuvant**

Barbara Anne Pickut

Department of Neurology and BRAI<sup>2</sup>N Clinic, UZ Antwerpen, UA

Les approches par neuromodulation (modulation du système nerveux) ne sont pas neuves, même si la stimulation magnétique transcrânienne (TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS, *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) sont toujours considérées comme des outils expérimentaux destinés à stimuler les neurones au moyen de brèves impulsions magnétiques par le biais d'une antenne placée sur la tête.

Ces techniques ont été abondamment utilisées lors de plusieurs applications cliniques, ainsi que dans le domaine de la neuroscience cognitive. La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) date des années 1960 et a été précédée par des études chez l'animal. Leur place dans le traitement de la maladie de Parkinson n'a pas encore été établie à l'heure actuelle. Selon certaines indications, ces approches pourraient s'avérer bénéfiques.

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

-----PHOTO (+ © Eric de Mildt)

Barbara Anne Pickut

-----

#### **Introduction**

La maladie de Parkinson demeure un problème de santé publique majeur contre lequel il n'existe pas de traitement curatif. Malgré les traitements actuellement disponibles, la maladie de Parkinson mène à une invalidité de plus en plus importante et il subsiste un besoin de nouvelles approches. La neuromodulation, par exemple en recourant à la TMS et à la tDCS, pourrait représenter un traitement adjuvant important dans le cadre de la prise en charge de cette maladie.

On estime que la maladie de Parkinson affecte environ 30.000 personnes en Belgique, soit 1/400<sup>e</sup> de la population. Ce chiffre repose sur des enquêtes de population réalisées dans d'autres pays et il convient de faire remarquer que les données des études épidémiologiques présentent un degré de variation important.

La maladie de Parkinson est un syndrome chronique évolutif complexe lors duquel un nombre important de neurones dopaminergiques localisés au sein du circuit des ganglions basaux présentent une dégénérescence. La neuropathologie de la maladie de Parkinson concerne beaucoup de zones cérébrales en sus du système dopaminergique nigro-striatal directement impliqué dans le contrôle moteur. Ces lésions déficitaires combinées contribuent aux symptômes moteurs consistant en bradykinésie, tremblements, rigidité et troubles posturaux, mais aussi non-moteurs tels que des troubles neuro-psychiatriques, un déclin cognitif, des troubles du sommeil et neurovégétatifs, qui affectent, au cours de l'affection, une majorité de patients parkinsoniens et peuvent être plus pénibles à supporter que les symptômes moteurs (1).

Parmi ces caractéristiques non motrices de la maladie de Parkinson, la dépression est fréquente, avec un taux de prévalence extrêmement variable. En Belgique, le groupe expérimental PARKIDEP a analysé 1.086 patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique. Sur base du questionnaire MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*), 15,6% des patients présentaient au moment de l'enquête un épisode dépressif majeur. Parmi la population étudiée, 30% de l'ensemble des patients avaient des antécédents de troubles de l'humeur et 46% avaient

été traités par un anxiolytique, par un antidépresseur ou par un neuroleptique atypique, en monothérapie ou sous forme de traitement combiné (2).

*On estime que la maladie de Parkinson affecte environ 30.000 personnes en Belgique, soit 1/400<sup>e</sup> de la population.*

Il est important de savoir qu'il n'est pas rare que les patients atteints de maladie de Parkinson souffrant de dépression se montrent résistants au traitement pharmacologique. La dépression lors de maladie de Parkinson peut n'être qu'en partie un processus de réaction; il existe des éléments indiquant qu'elle pourrait en outre être liée au processus neurodégénératif de la maladie de Parkinson en soi (3). En tant que telle, la maladie de Parkinson demeure un problème de santé publique majeur.

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) sont toujours considérées comme des outils expérimentaux destinés à stimuler les neurones au moyen de brèves impulsions magnétiques par le biais d'une antenne placée sur la tête (4). Les approches par neuromodulation (modulation du système nerveux) ne sont cependant pas neuves. Ces techniques ont été abondamment utilisées pour plusieurs applications cliniques, ainsi qu'en neurosciences cognitives (5, 6).

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) date des années 1960 et a été précédée par des études chez l'animal (7).

La place des techniques de neuromodulation, la TMS et la tDCS, dans le traitement de la maladie de Parkinson doit encore être établie. Selon certaines indications, ces approches pourraient s'avérer bénéfiques.

### **Besoin clinique de meilleurs traitements symptomatiques moteurs dans la maladie de Parkinson**

Malgré les traitements actuellement disponibles, la maladie de Parkinson mène à une invalidité de plus en plus importante. Les traitements pharmacologiques tels que la lévodopa et les agonistes de la dopamine sont extrêmement efficaces contre un grand nombre de symptômes associés à la maladie de Parkinson, mais tous les patients ne supportent pas ces médicaments ou n'y répondent pas suffisamment et la posologie est souvent limitée par des effets indésirables tels que somnolence, hypotension orthostatique, nausées, confusion et/ou hallucinations.

A mesure que la maladie évolue, on constate l'apparition de complications motrices telles que des fluctuations motrices et des dyskinésies, et une diminution de l'efficacité des médicaments. Il est par ailleurs bien connu que certains symptômes comme le blocage lors de la marche ont tendance à se montrer résistants au traitement.

Un sous-groupe de patients à un stade avancé peut répondre favorablement à une intervention chirurgicale, mais certains patients ne sont pas de bons candidats à cette solution en raison d'autres problèmes médicaux concomitants, de déficiences cognitives ou d'une dépression active. Dans ce contexte, il est intéressant de constater qu'un nombre croissant de données semblent indiquer que la rTMS est susceptible d'atténuer de manière non invasive les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (8) et pourrait également améliorer les symptômes dépressifs (9, 10).

Le traitement par électrochocs peut être considéré comme une autre technique de neuromodulation utilisée dans la dépression.

Le traitement par électrochocs pourrait avoir des effets favorables sur la fonction motrice dans la maladie de Parkinson (11), mais doit encore être étudié.

### **Besoin clinique de meilleurs traitements symptomatiques contre la dépression dans la maladie de Parkinson**

Les études cliniques portant sur le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson demeurent limitées. Chez les patients qui présentent une réponse infra-optimale à un traitement médicamenteux, des approches non pharmacologiques pourraient s'avérer bénéfiques. Des approches telles que la psychothérapie, les thérapies individuelles ou familiales, la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (MBCT, *Mindfulness Based Cognitive Therapy*), la thérapie cognitive comportementale ou la thérapie de gestion du stress basée sur la

pleine conscience (MBSR, *Mindfulness Based Stress Reduction*) peuvent s'avérer bénéfiques, mais n'ont pas été suffisamment étudiées au sein de cette population de patients.

Le traitement par électrochocs a été utilisé chez certains patients atteints de maladie de Parkinson souffrant de dépression sévère résistante aux médicaments (12). Le traitement par électrochocs spécifiquement contre la dépression lors de la maladie de Parkinson n'a pas été suffisamment évalué dans le cadre d'études contrôlées.

La rTMS a été étudiée pour le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson (13, 14), mais les résultats se sont, jusqu'à présent, avérés peu concluants parmi cette population de patients. En général, c'est le cortex préfrontal dorsolatéral gauche qui a été le plus souvent choisi pour cible dans le cadre du traitement par rTMS contre la dépression.

La rTMS à haute fréquence appliquée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche est approuvée pour le traitement de la dépression résistante aux médicaments dans plusieurs pays, notamment au Canada et aux Etats-Unis. On notera que, aux Etats-Unis, la procédure de TMS générique n'est pas approuvée pour le traitement de la dépression. En octobre 2008, la FDA a approuvé l'utilisation d'un dispositif spécifique (NeuroStar TMS Therapy®) pour l'indication de dépression.

Ce dispositif de TMS a été évalué en termes d'efficacité, d'innocuité et de tolérance pour le traitement aigu de la dépression majeure chez les patients n'ayant pas présenté d'amélioration suite à un traitement antérieur par antidépresseurs. Une étude randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo, d'une durée de six semaines ayant utilisé la rTMS en monothérapie contre la dépression a montré que ce traitement est efficace et sans danger (15).

Une analyse des facteurs prédictifs de réponse a démontré que les patients présentant la réponse la plus favorable à la TMS étaient ceux qui n'avaient tiré aucun profit d'un traitement antérieur par antidépresseurs à une dose adéquate et pendant une durée suffisante lors de l'épisode dépressif en cours (16).

Il s'agit des patients pour lesquels la TMS (avec le dispositif NeuroStar®) a été autorisée par la FDA.

Une région souvent impliquée dans la dépression et l'apathie associées à divers états pathologiques est la circonvolution cingulaire antérieure. Selon des études ayant associé TMS et tomographie par émission de positons (PET), la stimulation au niveau du cortex préfrontal gauche module la réponse en termes de débit sanguin dans cette région (17).

En outre, il est possible que la libération de médiateurs dopaminergiques au niveau du noyau caudé contribue aux mécanismes d'action de la rTMS préfrontale et puisse agir sur la dépression (18).

### **La rTMS dans la maladie de Parkinson: bases physiologiques**

Les mécanismes d'action de la TMS chez l'être humain demeurent mal connus.

Néanmoins, plusieurs mécanismes sont théoriquement possibles et sont en partie confirmés par les preuves expérimentales disponibles et fournissent des justifications au bien-fondé du recours à la rTMS en tant que méthode de modulation de l'activité cérébrale dans la maladie de Parkinson.

### **Principes généraux de la TMS**

Le dispositif délivre une brève impulsion de courant électrique de forte intensité par l'intermédiaire d'une antenne de stimulation isolée. Cette impulsion induit un champ magnétique perpendiculaire à l'antenne qui pénètre le cuir chevelu et le cerveau avec seulement une faible atténuation. Le champ magnétique atteint une valeur maximale de l'ordre de 1,5 à 2 teslas en l'espace de 100µs environ, après quoi il diminue progressivement pour revenir à zéro (19).

Le champ magnétique se modifie rapidement au cours du temps, de sorte qu'il induit sous l'antenne un courant électrique dont la durée et l'amplitude sont similaires à celles engendrées par un stimulateur électrique classique tel que ceux utilisés pour activer les nerfs périphériques.

Les antennes peuvent avoir différentes formes. Des antennes d'une forme relativement ronde sont capables de transférer davantage d'énergie. Les antennes en forme de huit permettent de générer un champ plus ciblé, le courant maximal étant délivré au niveau de l'intersection entre les deux composants ronds (20).

Le niveau de stimulation délivré peut être variable. Une impulsion magnétique unique délivrée au cerveau ne semble pas avoir d'effets plus durables. L'application d'impulsions multiples, que l'on désigne sous le nom de stimulation magnétique transcrânienne répétitive TMS (rTMS), engendre au niveau du cerveau des effets qui persistent au-delà de la durée de la stimulation proprement dite.

La rTMS à haute fréquence (5 à 20Hz) aboutit à une augmentation de l'excitabilité du cortex (21).

Il a été décrit que la rTMS à basse fréquence ( $\leq 1$ Hz) aboutit à une réduction de l'excitabilité du cortex (22).

On a observé que les modifications induites par cette stimulation à haute et à basse fréquence induisent une potentialisation et une inhibition à long terme (23).

La rTMS est susceptible de modifier le seuil de déclenchement des neurones dans la région du cerveau directement visée et pourrait dès lors affecter de manière focale le niveau d'excitabilité du cortex. Ces effets modulateurs pourraient aboutir, selon les paramètres de stimulation appliqués, à une amélioration ou à une suppression de l'excitabilité au niveau de la région corticale cible (24).

Ensuite, les mécanismes locaux incluent une normalisation de l'excitabilité anormale du circuit cortical local par la rTMS. Il est toutefois peu probable que la modulation locale de l'excitabilité constitue l'unique explication aux bénéfices sur le plan moteur (ou non moteur) de multiples séances de rTMS (25).

En raison de la réduction importante du champ magnétique due à l'augmentation de la distance par rapport à l'antenne, la stimulation directe est limitée aux zones corticales superficielles. On pense que les effets modulateurs locaux de la stimulation sont propagés par voie trans-synaptique le long de réseaux neuronaux spécifiques vers des régions connectées sur le plan fonctionnel et, dès lors, affectent indirectement d'autres zones du cerveau (26).

La modulation de l'activité cérébrale locale et les modifications de l'activité du réseau qui en résultent pourraient expliquer les effets thérapeutiques dans diverses conditions, en fonction du réseau neural cible. Dans le cas de la maladie de Parkinson, le fait que l'on cible le cortex moteur ou prémoteur et que l'on module les boucles motrices cortico-sous-corticales directes et indirectes pourrait expliquer les effets favorables de la TMS lors de cette maladie. En outre, il pourrait y avoir libération de neurotransmetteurs spécifiques le long des réseaux neuronaux ainsi modulés.

Par exemple, ainsi que cela a déjà été mentionné: libération de dopamine au niveau du noyau caudé après stimulation préfrontale (18) et libération de dopamine au niveau du putamen ventrolatéral après stimulation du cortex moteur primaire (27).

Les données dont on dispose en ce qui concerne la TMS semblent indiquer que celle-ci est bien tolérée et pourrait offrir une amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson sans exacerber les dyskinésies ou les déficiences cognitives.

*La rTMS et la tDCS sont susceptibles de représenter une option de traitement supplémentaire non invasive contre les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.*

### **Etudes cliniques**

Il n'y a pas eu d'études multicentriques en double aveugle avec contrôle placebo à grande échelle portant sur la rTMS dans la maladie de Parkinson.

Les études cliniques disponibles présentent des limitations importantes et il existe dès lors un besoin crucial d'études cliniques prospectives et systématiques valablement conçues portant sur l'innocuité et l'efficacité de la TMS dans la maladie de Parkinson. Les caractéristiques de la

population de patients et les mesures du résultat varient parfois selon les études. En outre, les paradigmes expérimentaux, les paramètres selon lesquels la rTMS est appliquée, présentent une variation importante, tant dans la pratique que dans la littérature. Ces paramètres sont notamment le site de stimulation, les fréquences testées, la durée du traitement et le recours ou non à une procédure utilisant une pseudo-antenne.

Une étude récente (14) a utilisé l'antenne maintenue perpendiculairement à la tête en tant que procédure placebo, ce qui pose certains problèmes de non-masquage de la pseudo-procédure.

Deux méta-analyses récentes, dont une sous-analyse se limitant aux études contrôlées par pseudo-procédure, ont révélé un effet bénéfique global de la rTMS à haute fréquence lors de maladie de Parkinson (11, 28).

### **La tDCS dans la maladie de Parkinson: bases physiologiques**

Une autre approche par neuromodulation est la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS). Cette technique est utilisée pour moduler l'activité cérébrale. Des études chez l'animal portant sur les effets de la tDCS, antérieures aux années 1950 et 1960, ont montré que la tDCS constitue une technique de modulation des fonctions cérébrales extrêmement puissante (7).

La tDCS repose sur l'application directement au niveau du cuir chevelu d'un faible courant électrique qui circule entre deux électrodes de taille relativement importante: une anode et une cathode. Au cours de la tDCS, des courants électriques constants de faible amplitude (1 à 2mA) sont appliqués via des électrodes placées sur le cuir chevelu et traversent la boîte crânienne pour parvenir au cerveau. Bien qu'une part importante du courant soit dérivée vers le cuir chevelu et le liquide céphalorachidien, une quantité suffisante de courant pénètre dans le cerveau pour modifier le potentiel transmembranaire des neurones et, par conséquent, influencer le niveau d'excitabilité et moduler le seuil de déclenchement des neurones individuels. Lorsque l'on applique la tDCS pendant une durée suffisante, il est possible de modifier les fonctions du cortex au-delà de la période de stimulation et le sens de la modification de l'excitabilité du cortex dépend de l'orientation du courant (29).

Récemment, des études ont eu lieu chez l'être humain et ont collectivement montré que la stimulation du cortex moteur (M1) par tDCS modifie l'excitabilité du cortex moteur en fonction de la polarité de stimulation: la stimulation anodique augmente l'excitabilité du cortex, tandis que la stimulation cathodique la diminue (30). Une seule étude portant sur la tDCS a montré que la tDCS anodique du cortex moteur primaire n'affecte pas uniquement l'activité corticale, mais induit des modifications significatives de l'activité du thalamus (31). Il convient de faire remarquer que l'application de la tDCS chez l'être humain a progressé de manière importante au cours de ces dernières années et qu'elle est par conséquent très différente de son application chez l'homme telle qu'elle était pratiquée au cours des années 1960 et 1970.

### Place de la tDCS en tant que technique de neuromodulation

La tDCS offre plusieurs avantages par rapport aux autres techniques de stimulation non invasive du cerveau (par exemple, la rTMS ou le traitement par électrochocs):

- la petite taille des électrodes et du stimulateur, qui permet une utilisation portable, par exemple au domicile du patient;
- il s'agit d'une technique simple et peu coûteuse qui peut aisément être transposée dans le cadre de la pratique clinique;
- elle a des effets à long terme: les effets modulateurs de la tDCS persistent plus longtemps que ceux de la rTMS (29);
- il s'agit d'une véritable approche neuromodulatrice dans la mesure où elle modifie le potentiel membranaire au repos.

### **Impact sur les fonctions cognitives**

#### Il a été démontré que la stimulation préfrontale améliore les fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson

A mesure que la maladie évolue, on sait que des déficiences cognitives se manifestent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les caractéristiques de la détérioration cognitive

incluent des déficiences au niveau des fonctions exécutives telles que la mémoire de planification et de travail. Par conséquent, la modulation de l'activité du cortex pourrait remédier au moins partiellement à certains des dysfonctionnements cognitifs associés à la maladie de Parkinson.

Une étude pilote a examiné les effets cognitifs de la tDCS dans la maladie de Parkinson (32). La population étudiée se composait de dix-huit patients (douze hommes et six femmes) atteints de maladie de Parkinson idiopathique. Les patients ont effectué une tâche faisant intervenir la mémoire de travail au cours d'une tDCS anodique active du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, d'une tDCS anodique du cortex moteur primaire (M1) ou d'une pseudo-tDCS. En outre, les patients ont subi deux types de stimulation distincts avec des intensités différentes: 1 et 2mA. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une amélioration significative de la mémoire de travail, évaluée par la précision de la tâche, après tDCS anodique active du cortex préfrontal dorsolatéral gauche sous une intensité de 2mA. Les autres conditions de stimulation - pseudo-tDCS, tDCS anodique du cortex préfrontal dorsolatéral gauche sous une intensité de 1mA ou tDCS anodique du cortex moteur primaire - n'ont pas abouti à une modification significative en termes de réalisation de la tâche. Au cours de cette étude, on a également mesuré la fonction motrice et il n'y a pas eu de détérioration de la fonction motrice suite à ce traitement.

#### La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) a un effet antidépresseur significatif dans la maladie de Parkinson

La modulation du cortex préfrontal par tDCS anodique a été étudiée chez des patients souffrant de dépression lors d'un petit nombre d'études. Globalement, le score de dépression s'améliorait au fil d'un certain nombre de séances de traitement. La tDCS s'est avérée être sans danger, dépourvue d'effets indésirables sur les fonctions neuropsychologiques et seulement associée à des effets indésirables mineurs (33, 34).

#### La tDCS pour le traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

On ne trouve dans la littérature que peu d'articles consacrés spécifiquement à la tDCS dans la maladie de Parkinson.

Des effets moteurs d'une séance unique de tDCS au niveau du cortex moteur primaire (M1) ou du cortex préfrontal dorsolatéral chez des patients atteints de maladie de Parkinson ont été décrits.

Fregni a montré en 2006 que la tDCS anodique du cortex moteur primaire engendrait une amélioration significative des fonctions motrices, évaluées par le temps de réaction simple et par le score moteur de l'échelle UPDRS par rapport à une pseudo-stimulation. Il est intéressant de constater que la stimulation anodique du cortex préfrontal dorsolatéral induisait des effets faiblement positifs sur les fonctions motrices, mais que celles-ci n'étaient pas significativement différentes de celles observées après pseudo-stimulation (33). Par conséquent, des séances répétées de tDCS pourraient être associées à certains effets fonctionnels bénéfiques en termes de motricité.

Une publication récente (35) portant sur vingt-cinq patients, randomisée, en double aveugle, avec contrôle par pseudo-stimulation (13 sous traitement actif et 12 sous pseudo-traitement), fait état d'une amélioration de la marche, des bradykinésies et des périodes de perte de réponse aux médicaments. Les modifications du score moteur UPDRS, du temps de réaction, du bien-être physique et mental et de l'auto-évaluation de la mobilité n'étaient pas différentes entre tDCS et pseudo-intervention.

En résumé, la tDCS du cortex préfrontal dorsolatéral pourrait induire des modifications affectives positives et une amélioration de la cognition dans la maladie de Parkinson sans détérioration supplémentaire de la fonction motrice, peut-être même en induisant un léger bénéfice en termes de fonction motrice. Il est à présent nécessaire de déterminer si une stimulation préfrontale prolongée (séances successives) par tDCS anodique est associée à des modifications cliniquement significatives des fonctions affectives et cognitives sans détérioration supplémentaire de la fonction motrice.

Ici encore, comme dans le cas de la rTMS, il est indispensable de procéder à des études multicentriques randomisées avec contrôle placebo.

## Conclusion

Deux techniques de neuromodulation, la rTMS et la tDCS, pourraient devenir un traitement adjuvant important si l'on parvient à démontrer qu'elles sont cliniquement efficaces dans la maladie de Parkinson. Par conséquent, même si la rTMS et la tDCS ne sont pas destinées à remplacer le traitement pharmacologique ou une intervention chirurgicale de stimulation profonde du cerveau, elles sont susceptibles de représenter une option de traitement supplémentaire non invasive contre les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Ceci vaut plus particulièrement pour les patients qui se trouvent à un stade modéré à avancé de la maladie, chez qui les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par les médicaments actuellement disponibles ou qui souffrent de dépression concomitante qui s'est avérée résistante à un traitement de première ligne par des antidépresseurs.

Il existe un besoin manifeste d'une étude prospective avec des conclusions probantes afin de déterminer l'innocuité, la tolérance et les bénéfices cliniques potentiels de la TMS et de la tDCS dans la maladie de Parkinson.

## Références

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;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;110(2):148-56.
3. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):1-8.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;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;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;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;5(2):345-61.
9. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(1):73-103.
10. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;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;76(12):1614-23.
12. Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;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;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;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;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;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;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;21(15):RC157.
19. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007;8(7):559-67.
20. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;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;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;48(5):1398-403.

23. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 1996;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;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;21(3):325-31.
26. Valero-Cabr e 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;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;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;24(3):357-63.
29. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;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;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;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;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;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;81(10):1105-11.