

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/293189550>

# Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: Pathophysiology and treatment

Article in *Rivista di Psichiatria* · March 2008

CITATIONS

0

READS

58

7 authors, including:



**Daniele Belvisi**

Sapienza University of Rome

34 PUBLICATIONS 359 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Matteo Bologna**

IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neu...

90 PUBLICATIONS 986 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Isabella Berardelli**

Sapienza University of Rome

42 PUBLICATIONS 285 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Massimo Pasquini**

Sapienza University of Rome

81 PUBLICATIONS 2,093 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



role of altered temporal discrimination of somatosensory input in the pathophysiology in movement disorders [View project](#)



Gray and white matter changes in Freezing of Gait patients. [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Daniele Belvisi](#) on 25 May 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

# Meccanismi fisiopatologici e terapia del disturbo ossessivo-compulsivo con la stimolazione magnetica ripetitiva

## *Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: pathophysiology and treatment*

DANIELE BELVISI<sup>1</sup>, MATTEO BOLOGNA<sup>1</sup>, ISABELLA BERARDELLI<sup>2</sup>, GERMANA MORETTI<sup>2</sup>, MASSIMO PASQUINI<sup>2</sup>, MASSIMO BIONDI<sup>2</sup>, ALFREDO BERARDELLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza, Università di Roma

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Psichiatriche, Sapienza, Università di Roma

**RIASSUNTO.** La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una tecnica, non invasiva e indolore, di documentata efficacia nello studio delle funzioni corticali, in particolare di quelle motorie. La TMS viene utilizzata per lo studio della fisiologia dei sistemi motori e della fisiopatologia di numerosi disturbi neurologici e psichiatrici, e più recentemente nella terapia dei disturbi del movimento e di alcune malattie psichiatriche. I meccanismi fisiopatologici del Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) sono ancora in parte sconosciuti. L'unico studio effettuato con la TMS ha dimostrato come nei pazienti affetti da DOC, a livello dell'area motoria primaria, vi sia una alterazione dei sistemi di inibizione corticale. Nonostante l'evoluzione dei trattamenti farmacologici, circa il 30% dei pazienti con DOC non risponde alle terapie farmacologiche convenzionali. La stimolazione magnetica ripetitiva, tecnica che consente di erogare stimoli a frequenza variabile, è stata pertanto utilizzata come possibile trattamento terapeutico del DOC. Tuttavia, i risultati ottenuti sono ancora contrastanti. Ulteriori studi sono necessari per chiarire sia i meccanismi fisiopatologici del DOC sia il possibile ruolo della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva nel trattamento di tale disturbo psichiatrico.

**PAROLE CHIAVE:** stimolazione magnetica transcranica, eccitabilità corticale, corteccia cerebrale motoria, disturbo ossessivo-compulsivo.

**SUMMARY.** Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a non invasive or harmful technique that stimulates the cerebral cortex in the intact human beings. TMS has been used in the investigation of the physiology and pathophysiology of a number of neurological and psychiatric diseases. Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric disorder characterized by obsessive thoughts and compulsions. The pathophysiology of this condition is still unclear. One study performed with TMS has demonstrated an abnormal cortical excitability of the primary motor cortex in patients with OCD. About 30% of patients with OCD do not show a clinical improvement to standard drug treatment. Hence, the repetitive TMS technique – that allows the stimulation of cerebral cortex with repetitive stimuli – has been tested as a possible therapeutic treatment in OCD. However the results reported by a number of authors are not clear. Further research with TMS is needed to better define the pathophysiology of OCD and to demonstrate the efficacy of rTMS as a possible treatment of OCD.

**KEY WORDS:** transcranial magnetic stimulation, cortical excitability, motor cortex, obsessive-compulsive disorder.

### INTRODUZIONE

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è caratterizzato dall'incapacità a controllare specifici pensieri e comportamenti ritualistici. Le ossessioni e le compulsioni sono determinate dalla ricorrenza, dall'iterati-

vità, dall'intrusività, dall'invasività, dalla resistenza e dalla coscienza di malattia; in circa l'80% dei casi, il DOC esordisce in età infantile o in età adolescenziale. Oltre ai sintomi ossessivo-compulsivi possono essere presenti deficit neurologici non evolutivi e senza evidenza di lesioni anatomiche (1).

E-mail: massimo.pasquini@uniroma1.it

I meccanismi fisiopatologici del DOC sono tuttora sconosciuti nonostante una dettagliata descrizione della fenomenologia clinica e soprattutto nonostante gli studi neurofisiologici e di immagine effettuati. Le alterazioni ipotizzate riguardano le connessioni funzionali tra i circuiti fronto-sottocorticali coinvolgenti la corteccia frontale, i gangli della base e il talamo (2-4). Le aree corticali prefrontale dorsolaterale, orbitofrontale laterale, cingolata anteriore e prefrontale orbitaria mediale sono connesse, mediante circuiti neuronali funzionalmente distinti, con lo striato, il pallido, la sostanza nera e il talamo. I suddetti circuiti sono da anni al centro degli studi sulla fisiopatologia del DOC per i seguenti motivi: l'evidenza di sintomi ossessivo-compulsivi in patologie dei gangli della base; la comparsa di comportamenti iterativi a seguito di lesioni a livello della corteccia prefrontale (5) e dei gangli della base (6); la funzione della corteccia dorso-laterale nella pianificazione dei comportamenti e della corteccia prefrontale orbitaria nel controllo inibitorio degli stimoli interni ed esterni che interferiscono sui comportamenti e i numerosi studi di neuroimaging morfologica e funzionale che hanno evidenziato specifiche alterazioni dei circuiti che coinvolgono la corteccia frontale, lo striato, il globo pallido e il talamo (7-9). Recentemente i sintomi ossessivi-compulsivi sono stati messi in relazione con specifiche alterazioni della perfusione nello striato, nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia orbitofrontale di sinistra, nel talamo e nel giro paraippocampale (10,11). Nell'ambito dei circuiti fronto-striato-pallido-talamo-corticale, il circuito fronto-orbitario laterale e il circuito cingolato anteriore sembrano essere maggiormente implicati nell'insorgenza dei sintomi del DOC (4).

I gangli della base sono strutture collegate con le aree corticali sensorimotorie mediante circuiti neuronali; di conseguenza le alterazioni dei gangli della base determinano modificazioni secondarie anche a livello di tali aree corticali. Le funzioni sensorimotorie corticali possono essere studiate mediante la tecnica della stimolazione magnetica transcranica (TMS) nei soggetti normali e in pazienti affetti da patologie neurologiche e psichiatriche (12). A oggi le tecniche di TMS costituiscono senza dubbio promettenti strumenti da impiegare non solo in studi riguardanti la fisiopatologia del sistema nervoso centrale ma anche come potenziali agenti terapeutici da affiancare alle terapie tradizionali nel trattamento di numerosi disturbi neurologici o psichiatrici tra cui la malattia di Parkinson (13), l'epilessia farmaco-resistente (14,15), la depressione maggiore farmaco-resistente (16) e il DOC. Nei successivi paragrafi verranno riepilogate le principali metodiche basate sulla tecnica della TMS, verranno quin-

di esposti i principali risultati ottenuti con la TMS sia nello studio dei meccanismi fisiopatologici sia per i possibili effetti terapeutici nel DOC.

## METODICHE DI STUDIO DELLA TMS

Somministrando stimoli magnetici singoli, in corrispondenza delle aree corticali motorie, è possibile attivare i fasci piramidali ed evocare potenziali nei muscoli dell'emisoma controlaterale (Motor Evoked Potentials o MEPs). La soglia motoria, ovvero l'intensità di stimolazione mediante la quale è possibile ottenere potenziali di ampiezza predefinita in muscoli a riposo o in contrazione, definita rispettivamente Resting Motor Threshold (RMT) o Active Motor Threshold (AMT), costituisce un importante indice di eccitabilità corticale (12). Erogando singoli stimoli magnetici sull'area corticale di rappresentazione di un determinato muscolo bersaglio, omo- o controlaterale all'emisfero stimolato, sottoposto a pre-innervazione volontaria, è possibile inoltre inibirne l'attività elettromiografica e ottenere il cosiddetto periodo silente corticale (CSP), della durata di 200-300 ms (17), dovuto in larga parte all'attivazione della trasmissione gabaergica sostenuta da interneuroni corticali (18). L'inibizione intracorticale può essere ulteriormente valutata erogando stimoli magnetici accoppiati, secondo un paradigma condizionale-test, a brevi o lunghi intervalli interstimolo (Short-Interval-Intracortical-Inhibition o SICI e Long-Interval-Intracortical-Inhibition o LICI) (19-21).

La stimolazione magnetica ripetitiva (rTMS) consiste in una successione regolare di impulsi magnetici, erogati secondo intensità e frequenze variabili. In corso di rTMS a elevata frequenza (>5Hz), e intensità pari al 110-120% della soglia motoria (RMT), delle aree corticali motorie primarie, in soggetti sani, si ottiene un progressivo aumento dell'ampiezza dei MEPs e della durata del CSP (22-24). L'aumento dell'eccitabilità corticale, quantificabile in termini di ampiezza dei MEPs (23), persiste anche oltre il termine della rTMS ed è di durata proporzionale al numero di stimoli erogati (25,26).

Per quanto riguarda la rTMS a bassa frequenza ( $\leq 1$  Hz), stimolazioni di intensità superiore alla RMT (115%), in soggetti sani e a riposo, modulano in senso inibitorio l'eccitabilità corticale, inducendo una transitoria riduzione dell'ampiezza dei MEPs (27,28), proporzionale alla durata della stimolazione; effetti inibitori, seppur meno pronunciati e incostanti, si ottengono anche mediante intensità di stimolazione inferiori.

Gli effetti modulatori dell'eccitabilità corticale, indotti dalla rTMS a livello delle aree corticali motorie,

che si ritiene tuttavia possano estendersi in siti non direttamente interessati dalla stimolazione (29), dipendono dalla modulazione dell'attività di interneuroni corticali eccitatori e inibitori, attraverso meccanismi di potenziamento sinaptico a breve e lungo termine, in cui si ritiene svolgano un ruolo determinante i canali ionici voltaggio-dipendenti e i recettori ionotropi glutammatergici (30).

## **LA TMS NELLA FISIOPATOLOGIA DEI DOC**

Esiste un unico studio sull'eccitabilità corticale, effettuato mediante TMS, in pazienti affetti da DOC (31). Da questo studio emerge che tali pazienti presentano, rispetto ai controlli sani, un'alterata eccitabilità corticale, quantificabile in termini di diminuzione della soglia motoria e dell'inibizione intracorticale. Tali anomalie sono espressione di un alterato equilibrio tra le influenze inibitorie-gabaergiche o eccitatorie-glutammatergiche, sottocorticali o intracorticali, che modulano il livello di attività di popolazioni neuronali a livello delle aree corticali motorie. Questa ipotesi è in accordo con evidenze sperimentali secondo cui l'impiego di farmaci in grado di modificare l'equilibrio tra tono gabaergico e glutammatergico possono avere effetti terapeutici in pazienti affetti da DOC (32). Infine, dallo studio di Greenberg emerge un altro dato rilevante: i pazienti affetti da DOC con tic hanno risultati che si discostano maggiormente da quelli dei soggetti normali rispetto ai pazienti con DOC senza tic. Ciò potrebbe suggerire l'ipotesi che le suddette condizioni possano essere sottese da meccanismi fisiopatologici, in parte, distinti (33).

I risultati ottenuti con la TMS in pazienti affetti da DOC sono paragonabili a quelli osservati, in precedenza, in pazienti affetti da sindrome di Gilles de la Tourette (TS); anche in questi pazienti è stata, infatti, riscontrata una riduzione dell'ICI e del CSP senza tuttavia significative modificazioni a carico della soglia motoria (34); è pertanto probabile che alla base dei casi di comorbidità da TS e DOC vi siano disfunzioni multiple, e in parte sovrapposte, a carico dei medesimi circuiti cortico-nucleo basali (31).

## **LA TMS NELLA TERAPIA DEI DOC**

Nonostante l'evoluzione degli approcci farmacologici, circa il 30% dei pazienti con DOC non risponde alle terapie (35). Per tale motivo, negli ultimi anni, si è cercato di sviluppare strategie terapeutiche alternative, tra cui la rTMS, sia a elevata sia a bassa frequenza.

Il primo tentativo terapeutico condotto mediante rTMS ad alta frequenza è stato effettuato da Greenberg, et al. nel 1997 (36). In conformità a precedenti dimostrazioni sperimentali riguardanti un aumentato metabolismo della corteccia prefrontale dorsolaterale, gli autori hanno valutato se i sintomi del DOC potessero essere migliorati modificando, mediante rTMS, l'attività prefrontale. A tal fine sono stati studiati 12 pazienti (4 privi di terapia e 8 in corso di terapia con fluoxetina o paroxetina), sottoposti a rTMS della corteccia prefrontale bilateralmente, per 20 minuti (intensità 80% della RMT, frequenza 20Hz, 2 secondi per minuto). I risultati di tale studio hanno dimostrato una diminuzione delle compulsioni, non delle ossessioni, durante la stimolazione della corteccia prefrontale di destra e nelle 8 ore immediatamente successive. Al contrario la stimolazione della corteccia prefrontale di sinistra e della corteccia occipitale, utilizzata come controllo, determinava miglioramenti non significativi. Ciò ha indotto a ipotizzare che le alterazioni neuroanatomiche alla base del DOC potrebbero essere lateralizzate, in accordo a precedenti studi sulla perfusione (37) e sul metabolismo cerebrale (38). Nel 2007, Sachdev, et al. (39) hanno intrapreso uno studio con la rTMS ad alta frequenza il cui approccio terapeutico si basava su studi di neuroimmagine mediante i quali erano state dimostrate anomalie dei circuiti fronto-sottocorticali, e in particolare del giro frontale orbitale e del nucleo caudato mediale, entrambi componenti centrali del circuito orbito-frontale (40). L'ipotesi era che l'attività del circuito orbito-frontale potesse essere inibita, indirettamente, stimolando la corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra mediante rTMS ad alta frequenza (41). In questo studio randomizzato e controllato, Sachdev, et al. hanno esaminato 18 pazienti, impiegando la rTMS (10 Hz, 100% RMT), per 2 settimane (10 sessioni totali). Questo lavoro non ha mostrato sostanziali differenze tra i 2 gruppi.

Per quanto concerne l'utilizzo della rTMS a bassa frequenza nel trattamento del DOC, gli studi appaiono eterogenei sia per i siti di stimolazione sia per le intensità impiegate. In uno studio condotto mediante rTMS, in doppio cieco (42), è stata stimolata la corteccia prefrontale di destra, alla frequenza di 1 Hz e a un'intensità pari al 100% della soglia motoria, in 3 sessioni a settimana, per 6 settimane consecutive, su 18 pazienti (4 senza alcuna terapia e 14 in terapia con fluoxetina o clomipramina), e non è stato osservato alcun risultato significativo. Nel 2005, Mantovani, et al. (43) hanno utilizzato la rTMS a bassa frequenza (1 Hz, 100% della soglia motoria) per stimolare l'area supplementare motoria di pazienti con DOC o TS, basandosi sull'ipotesi che, nelle suddette tipologie di pazienti, tale area fosse ipereccitabile. Già dopo la prima settimana di stimolazione emer-

gevano miglioramenti clinici, che diventavano significativi dopo la seconda settimana di rTMS e persistevano per circa 3 mesi. Il dato interessante è che a tali miglioramenti si accompagnava un aumento della soglia motoria a riposo dell'emisfero destro, che persisteva per lo stesso intervallo di tempo. Questa osservazione confermerebbe l'ipotesi secondo la quale esisterebbe una lateralizzazione, e quindi un'asimmetria, a livello corticale nei pazienti con DOC e che il ripristino dell'equilibrio tra i due emisferi potrebbe giustificare il ruolo terapeutico svolto della rTMS. Nel 2006, Prasko, et al. (44) hanno valutato gli effetti indotti dalla rTMS sui farmaci antidepressivi nei pazienti con DOC. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, gli autori hanno effettuato 10 sessioni di rTMS in 33 pazienti con DOC farmacoresistente. La rTMS veniva erogata a una frequenza di 1 HZ e a un'intensità pari al 110% della soglia motoria a riposo sulla corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra. I risultati, tuttavia, non hanno dimostrato differenze tra i miglioramenti ottenuti con la rTMS attiva e quelli ottenuti con la rTMS di controllo.

## CONCLUSIONI

Per quanto riguarda gli aspetti fisiopatologici, l'alterazione dell'eccitabilità corticale, osservata nei pazienti affetti da DOC, potrebbe riflettere sia un'alterazione primitiva a carico delle proprietà elettriche delle popolazioni neuronali sia, in alternativa, un'alterazione secondaria alla disfunzione di proiezioni sottocorticali, a partenza dai gangli della base. Quest'ultima ipotesi è la più probabile ed è in accordo con il modello patogenetico proposto da Insel nel 1992 (3) secondo cui i disturbi caratteristici del DOC sarebbero riconducibili all'iperattività funzionale dei circuiti gangli della base/corteccia orbito-frontale (conseguente alla disfunzione di due circuiti inibitori, disposti in serie: lo striato-pallidale e il pallido-talamico, e dalla conseguente disinibizione del feedback positivo eccitatorio tra talamo e corteccia orbito-frontale) e alla ridotta attività nei circuiti gangli della base/corteccia prefrontale-dorso-laterale. L'aumentata attività del primo circuito, non compensata dalla ridotta attività del secondo, determinerebbe l'incapacità di inibire i pensieri intrusivi e i comportamenti ritualistici. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire i meccanismi fisiopatologici connessi al DOC; in questo contesto la TMS offre l'interessante possibilità non solo di valutare la funzionalità di connessioni cortico-corticali ma soprattutto di approfondire ulteriori proprietà delle aree corticali motorie, tra cui la plasticità e l'integrazione sensorimotoria, che a oggi non sono ancora state indagate.

Dall'analisi degli studi effettuati risulta, inoltre, evidente che non è ancora stato definito il ruolo della rTMS nella terapia del DOC. È importante osservare, comunque, che in molti degli studi sopraccitati i pazienti selezionati erano resistenti alle terapie farmacologiche, e quindi probabilmente non costituivano un campione rappresentativo dell'intera popolazione dei pazienti con DOC. Inoltre, è possibile che parte dei risultati osservati in alcuni di questi studi siano riconducibili all'effetto antidepressivo indotto dalla rTMS (45). Ulteriori lavori saranno necessari per stabilire un eventuale ruolo terapeutico della rTMS nel DOC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, et al.: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1990, 47, 27-32.
2. Alexander GE, De Long MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 1986, 9, 357-381.
3. Insel TR: Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1992, 49, 739-744.
4. Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 1993, 50, 873-880.
5. Iversen SD, Mishkin M: Perseverative interference in monkeys selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Experimental Brain Research*, 1970, 11, 376-386.
6. Berthier ML, Kulinsky J, Gironell A, Heras JA: Obsessive-Compulsive Disorder associated with brain lesions. Clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology*, 1996, 47, 353-361.
7. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC: Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 1988, 145, 1560-1563.
8. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, et al.: Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder: reevaluation during pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 1992, 49, 690-694.
9. Rauch S, Baxter L: Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder and related disorders. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds). *Obsessive-compulsive disorders: practical management*. 3<sup>rd</sup> ed., Mosby, St. Louis, 1998.
10. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2004, 61, 564-576.
11. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al.: Brain activation by disgust inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, 751-756.
12. Currà A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A: Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology*, 2002, 59, 1851-1859.
13. Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M: Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2006, 21, 325-331.

14. Tergan F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *The Lancet*, 1999, 26, 353.
15. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, et al.: Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2007, 48, 366-374.
16. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al.: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 1995, 6, 1853-1856.
17. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M: Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *The Journal of Physiology*, 1993, 466, 521-534.
18. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J: Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of Physiology*, 1999, 517, 591-597.
19. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al.: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 1993, 471, 501-519.
20. Ziemann U, Rothwell JC, Ridling MC: Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 1996, 496, 873-881.
21. Berardelli A, Inghilleri M, Priori A, Marchetti P, Curra A, Rona S, et al.: Inhibitory cortical phenomena studied with the technique of transcranial stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1996, 46, 343-349.
22. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, 117, 847-858.
23. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al.: Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 1998, 122, 79-84.
24. Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, et al.: Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Experimental Brain Research*, 2002, 147, 186-192.
25. Gilio F, Conte A, Vanacore N, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A: Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects. *Experimental Brain Research*, 2007, 176, 588-593.
26. Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, et al.: Longlasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115, 1519-1526.
27. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R: Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 1998, 250, 141-144.
28. Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC: Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *The Journal of Physiology*, 2003, 551, 563-573.
29. Gorsler A, Baumer T, Weiller C, Munchau A, Liepert J: Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clinical Neurophysiology*, 2003, 114, 1800-1807.
30. Castro-Alamancos MA, Connors BW: Short-term synaptic enhancement and long-term potentiation in neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1996, 93, 1335-1339.
31. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al.: Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, 2000, 54, 142-147.
32. Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, Murphy DL: Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59, 480-481.
33. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al.: Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, 911-917.
34. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A: Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *The American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, 1277-1284.
35. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G: Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *The British Journal of Psychiatry*, 1995, 166, 424-443.
36. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, 867-869.
37. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al.: Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 1994, 51, 62-70.
38. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LRJ, Martin KM, Phelps ME: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53, 109-113.
39. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS: Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychological Medicine*, 2007, 37, 1645-1649.
40. Baxter Jr LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 1987, 44, 211-218.
41. George MS, Stallings LE, Speer AM, Nahas Z, Spicer KM, Vincent DJ, et al.: Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Human Psychopharmacology*, 1999, 14, 161-170.
42. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al.: Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 2001, 158, 1143-1145.
43. Mantovani A, Lisanby S H, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2005, 29, 95-100.
44. Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M, et al.: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized double-blind, sham-controlled study. *Neuroendocrinology Letters*, 2006, 27, 327-332.
45. Loo CK, Mitchell PB: A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 88, 255-267.