

Segulörvun heila

Yfirlitsgrein

Ágrip

Anna L. Möller
TAUGALÍFÆDLISFRÆÐINGUR

Sigurjón B.
Stefánsson

SÉRFRÆÐINGUR Í GEÐ-
LÆKNINGUM OG KLÍNÍSKRI
TAUGALÍFÆDLISFRÆÐI

Segulörvun heila í gegnum höfuðkúpu er notuð til rannsókna á miðtaugakerfi. Upphaflega var þessi aðferð þróuð til að meta starfsemi og ástand hreyfitauga- brauta milli heila og mænu, en er nú einnig notuð til margvíslegra rannsókna á heilastarfsemi. Meta má hömlunar- og örvunarástand heilabarkar sem getur breyst vegna heilasjúkdóma og við lyfjagjöf. Með staðbundinni truflun á starfsemi taugafrumna eftir segulörvun hefur verið hægt að kanna tengsl milli heilasvæða og hugrænna ferla. Í ljós hefur komið möguleg notkun segulörvunar í meðferð taugasjúkdóma og geðraskana. Rannsóknir hvað þetta varðar hafa meðal annars beinst að flogaveiki, mænu- og hnykilhrörmun og djúpri geðlægd.

Inngangur

Raflífeðlisfræðilegar aðferðir skipa stóran sess í klínískri taugalífeðlisfræði (1) og er segulörvun heila í gegnum höfuðkúpu nýleg aðferð sem er notuð til að rannsaka starfsemi og ástand miðtaugakerfisins. Segulörvun heila var fyrst lýst 1985 (2) og byggist á meira en aldargömlu lögmáli Michael Faraday um að breyting á segulsviði framkalli rafstraum í leiðara. Tveir meginhlutar segulertisins eru rafspóla og þéttir. Þéttirinn er hlaðinn upp í 3000 V og síðan afhlaðinn gegnum rafspóluna sem staðsett er yfir því svæði sem á að örva. Straumur fer um rafspóluna á 100 μ s og við það myndast sterkt segulsvið (1,5-2 Tesla) sem minnkar hratt (35 kT/s) og kemst óhindrað í gegnum yfirborðsvefi. Segulsviðið spanar upp straum í heila eða mænu sem er svipaður og notaður er í rafertingu úttauga (15-20 mA/cm²). Örvunin er fyrst og fremst talin hafa áhrif á taugafrumur í ystu lögum heilabarkar, en óbein áhrif á taugafrumur dýpra í heila. Segulörvun er sársaukalaus. Fyrir daga segulörvunar hafði raförvun heila gegnum höfuðkúpu verið reynd á vakandi einstaklingum (3). Sú aðferð er sársaukafull og er því ekki lengur notuð.

Tíðni seguláreita ræður talsverðu um áhrifin sem segulörvun hefur. Upphaflega var segulörvun með lágrí tíðni notuð, þar sem gefnir eru stakir áreitispulsar með nokkurra sekúndna millibili. Slík segulörvun er áhættulaus og án aukaverkanna og er henni mest beitt í klínískri taugalífeðlisfræði. Síðar var farið að gera rað-segulörvun, þá er röð tíðari áreita (tíðni >1Hz) gefin reglulega í nokkurn tíma. Þessi aðferð

ENGLISH SUMMARY

Möller AL, Stefánsson SB

Transcranial magnetic stimulation

Læknablaðið 2004; 90: 755-8

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a new non-invasive method to investigate the central nervous system. Initially it was used to assess the functional integrity of the pyramidal pathways but more recently various other aspects of brain function have been studied including cortical excitability. By localised interference with brain function, it is possible to use TMS to assess the relationship between various brain regions and cognitive functions. The therapeutic effect of TMS has been explored in the treatment of neurological diseases and psychiatric disorders such as epilepsy, cerebellar ataxia and depressive illness.

Key words: transcranial magnetic stimulation, corticospinal tracts, cortical excitability, neurological treatment.

Correspondence: Anna L. Möller, annaltheo@landspitali.is

getur valdið aukaverkunum eins og höfuðverk og hefur í örfá skipti leitt til flogakasta. Settar hafa verið öryggisreglur um notkun rað-segulörvunar og frábendingar tilgreindar (4). Ef öryggisreglum um styrk og tíðni áreita er fylgt er nánast engin hætta á aukaverkunum í kjölfar segulörvunar.

Segulörvun heila var upphaflega þróuð til að rannsaka hreyfitaugaþrautir miðtaugakerfisins hjá heilbrigðum og síðar einnig í klínískum tilgangi. Með segulörvun hefur komið í ljós að jafnvægi örvunar og hömlunar í heila getur breyst í sjúkdómum og við lyfjagjöf. Segulörvun getur haft áhrif á verkefnalausn og skynjun og hafa slíkar rannsóknir aukið þekkingu og skilning á hugrænni heilastarfsemi. Undanfarnir ár hefur notkun segulörvunar í meðferð heila- og taugasjúkdóma verið könnuð. Á taugarannsóknastofu Landspítala hefur segulörvun verið í þróun síðan 2001, en þá var keypt segulörvunartæki sem sýnt er á mynd 1.

Taugaleiðsla í út- og miðtaugakerfi

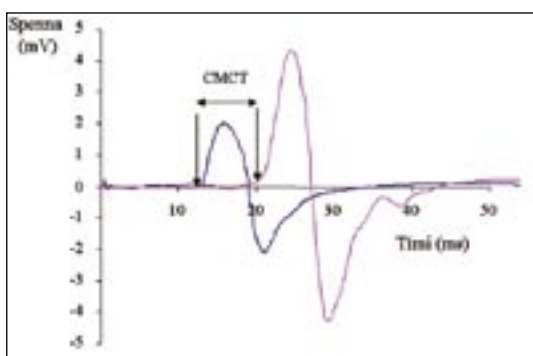
Taugarit er snar þáttur í taugalífeðlisfræðilegri skoðun til að meta ástand hreyfi- og skyntauga í úttauga-kerfinu. Taug er ert með rafmagni á einum eða fleiri

Taugarannsóknastofa tauga-
lækningadeildar Landspítala
Fossvogi.

Fyrirspurnir og bréfaskriftir:
Anna Möller, taugarannsóknastofu
Landspítala Fossvogi,
108 Reykjavík.
Sími 5434010,
bréfasími: 5434814.
annaltheo@landspitali.is

Lýkilorð: segulörvun heila,
barkar- og mænu taugaþrautir,
örvunarástand heilabarkar,
meðferð heilasjúkdóma.

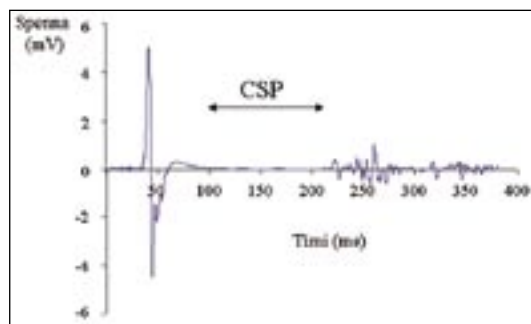
Mynd 1. Mælirafskaut hafa verið sett yfir vöðva (*m. abductor pollicis brevis*) á vinstri hendi. Rafspólu er haldið yfir hreyfisvæðum heilabarkar hægra megin. Vöðvasvar (skráning) birtist sem línurit á tölvuskjá. Sjálfboðaliði er rannsóknatæknir á taugarannsóknastofu Landspítala.



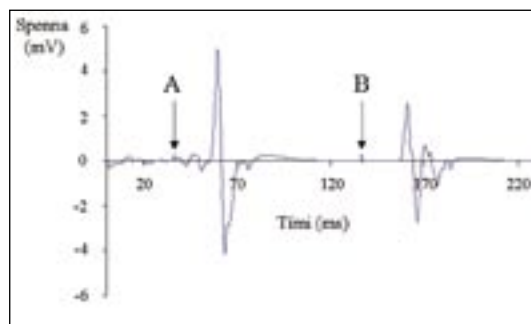
Mynd 2. Leiðslutími hreyfitaugaboða í miðtaugakerfi (*central motor conduction time, CMCT*) er áætlaður út frá skráningu frá *m. abductor pollicis brevis* eftir segulörvun (tími = 0 ms) yfir aðal hreyfisvæðum heilabarkar (rauð skráning) og hálsmænu (blá skráning). CMCT í þessu tilfalli er um það bil 8 ms. Skráningar voru gerðar á taugarannsóknastofu Landspítala.

stöðum og rafsvörun taugar eða vöðva skráð. Hrifrit kallast þær breytingar á heilariti sem tengjast áreiti, svo sem sjónáreiti (sjónhrifrit), heyrnaráreiti (heyrnarhrifrit) og raförvun úttauga (líkamsskynhrifrit). Með hrifriti er hægt að meta starfsemi skynbrauta í miðtaugakerfinu (5). Með tilkomu segulörvunar er nú einnig hægt að meta ástand hreyfitaugabrauta miðtaugakerfisins.

Með því að örva hreyfitaugafrumur í heilaberki og mæla svörun vöðvafrumna fæst samanlagður leiðslutími taugaboða í miðtaugakerfi og úttaugakerfi. Með segulörvun yfir hálsmænu eða lendarspjaldsmænu fæst leiðslutími taugaboða frá mænurótum til vöðva. Út frá ofangreindum mælingum er reiknaður leiðslutími hreyfitaugaboða miðtaugakerfisins (mynd 2). Á þennan hátt er hægt að meta röskun í taugabrautum miðtaugakerfisins í sjúkdómum eins og heila- og mænisiggi, hreyfitaugungahrörnun og heilablóðfalli (6, 7). Sömuleiðis getur verið gagnlegt að nota segulörvun þegar grunur er um skemmdir eða sjúkdóma við mænu (8). Það er einkum seinkun í leiðslu taugaboða, stærð vöðvasvars og lögum svars sem gefur upplýsingar um ástand taugabrauta. Seinkun leiðslutíma taugaboða getur stafað af afmýlingu taugabrauta,



Mynd 3. Þögla tímabil heilabarkar (*cortical silent period, CSP*) eftir segulörvun hreyfisvæða kemur fram í vöðvariti sem bæling á vöðvavirkni strax eftir vöðvasvar. Vöðvavirkni hættir í um 100 ms og er það talið vera vegna aukinnar virkni hamlandi taugafrumna. Skráningar voru gerðar á taugarannsóknastofu Landspítala.



Mynd 4. Svörun við tvíareiti (*paired-pulse stimulation*). Fyrri áreiti A getur ýmist haft hamlandi eða hvetjandi áhrif á vöðvasvar eftir seinna áreiti B, það fer eftir því hversu langur tími liður á milli áreitanna. Með 100 ms millibili eins og notað er hér kemur fram bæling á seinna vöðvasvari. Skráningar voru gerðar á taugarannsóknastofu Landspítala.

eða fækkun stærri hreyfitaugaþræða. Minnkun í stærð vöðvasvars bendir til að hreyfitaugafrumum hafi fækkað, eða að dregið hafi úr örvunarástandi taugafrumna.

Með segulörvun er hægt að fá upplýsingar um ástand taugabrauta sem áður voru ekki auðveldlega aðgengilegar, og nú er hægt að gera samanburð á hreyfi- og skynbrautum miðtaugakerfisins. Taugarit hreyfibrauta miðtaugakerfisins eru víða enn á rannsóknarstigi, en líklegt er að þau verði innan tíðar liður í klínískri raflífeðlisfræðilegri rannsóknarstarfsemi.

Örvun og hömlun í heilaberki

Hægt er að fá innsýn í eðlileg heilaferli og breytingar á heilastarfsemi vegna lyfja og sjúkdóma með skráningum í kjölfar segulörvunar. Hreyfiþröskuldur (motor threshold), þögla tímabil heilabarkar (*cortical silent period*), og svörun við tvíareiti (*paired-pulse stimulation*) eru skráningar sem sýna hver á sinn hátt örvunarástand heilabarkar. Hreyfiþröskuldur er lægsti áreitisstyrkur sem þarf til að skrá ákveðna stærð vöðvasvars með vöðvariti. Þögla tímabil heilabarkar

kemur fram sem bæling á bakgrunnsvöðvariti eftir segulörvun (mynd 3) og þegar tvíáreiti er notað getur fyrra seguláreitið ýmist haft hvetjandi eða hamlandi áhrif á seinna vöðvasvarið (mynd 4).

Himnuspenna frumna í heilaberki er talin hafa áhrif á hreyfiþröskuld og lyf sem hafa áhrif á hreyfiþröskuld eru einkum þau sem hindra opnun spennu-stýrðra natríumjónaganga í frumuhimnu (9). Hamlandi taugaboðefnakerfi GABA (γ -aminobutyric acid) er hins vegar talið tengjast þögla tímabili heilabarkar og svörun við tvíáreiti. GABA-virk lyf hafa verið notuð til að breyta lengd þögla tímabilsins og svörun við tvíáreiti (10). Talið er að þessar skráningar tengist jafnvel að nokkru leyti sérhæft mismunandi undirgerðum GABA viðtaka. Bent hefur verið á að nýta megi skráningar vöðvarits eftir segulörvun til að rannsaka *in vivo* lífeðlisfræðilega verkun taugavirkra lyfja.

Breytingar í skráningum hamlandi ferla hafa komið fram í ýmsum heilasjúkdómum. Í Parkinson sjúkdómi hefur þögla tímabilið mælst stutt sem bendir til einhverskonar minnkunar í hömlun, en lengist eftir að gefin eru lyf sem notuð eru í meðferð Parkinson sjúklunga (11). Hjá sjúklungum með geðlægð er hins vegar lenging á þögla tímabilinu (12) og minnkuð svörun við tvíáreiti (13) en hvoru tveggja bendir til aukinnar hömlunar á hreyfisvæðum heilabarkar.

Hugræn starfsemi

Með segulörvun hefur skapast tækifæri til að kanna tengsl heilavirkni og hugrænna ferla. Segulörvun hefur svæðisbundin áhrif á heilastarfsemi og getur þannig framkallað sértæka truflun á heilastarfsemi eins og til dæmis skynjun. Fyrsta rannsóknin, sem notfærði sér þetta var gerð á sjónberki. Segulörvun yfir aðal-svæðum sjónskynjunnar í hnakkablaði 80-100 ms eftir að sjónáreiti birtist, hindrar skynjun þess (14). Jafnframt hefur sjónskynjun hreyfingar verið bæld með segulörvun yfir heilavæðum sem talin eru mikilvæg fyrir úrvinnslu hreyfinga (15). Hægt er að framkalla ljósskynjun (phosphenes) í myrkvöðu herbergi með rað-segulörvun yfir sjónberki (16). Komið hefur í ljós að hjá sjúklungum með mígreni er áreitisþröskuldur fyrir þessar ljósskynjanir lækkaður (17).

Ein fyrsta hugmyndin um gagnsemi áhrifa segulörvunar á hugræna starfsemi var að staðsetja málstöðvar. Rað-segulörvun á hreyfisvæði tals (Broca svæði) í ríkjandi ennisblaði hefur verið notuð til að framkalla máltruflun (18). Nú er Wada-próf almennt notað til að ákvarða í hvoru heilahvelinu málstöðvar eru staðsettar (19) en það krefst innsprautunar efna í hálsslagæð. Með segulörvun má mögulega staðsetja á auðveldari hátt ríkjandi heilahvel fyrir mál og er klínískt notagildi þessarar aðferðar í þróun.

Aðrar rannsóknir á hugrænum ferlum sem tengj-

ast máli gefa til kynna möguleika segulörvunar til þess að bæta málskilning eftir heilablóðfall eða aðra heilaskaða. Segulörvun yfir svæðum heila sem talin eru tengjast skilningi á máli (Wernicke svæði), stytta þann tíma sem tekur að nefna hluti sem sýndir eru samtímis. Sömuleiðis styttist viðbragðstími í hugrænum verkefnum við örvun vinstri framennissvæða en ekki við örvun annarra svæða (20, 21).

Meðferð heilasjúkdóma

Nokkrum árum eftir að segulörvun heila var kynnt kom fram áhugi á notkun hennar í meðferð heilasjúkdóma. Flestar meðferðartilraunir hafa beinst að djúpri geðlægð með örvun á vinstri framennissvæðum heila en þar hafa fundist breytingar á blóðflæði hjá þunglyndissjúklingum (22). Vísbendingar eru um áhrif segulörvunar á þunglyndiseinkenni svipuð þeim sem sjást í kjölfar rafkrampameðferðar (23). Ef rannsóknir í framtíðinni staðfesta þetta gæti segulörvun heila orðið ákjósanleg meðferð í einhverjum tilfellum, þar sem aukaverkanir virðast litlar. Framkvæmd segulörvunarmeðferðar er auðveld þar sem ekki þarf að svæfa fólk og gefa vöðvaslakandi lyf, eins og fyrir rafkrampameðferð. Síðustu ár hafa rannsóknir gefið til kynna að segulörvun heila geti létt þunglyndi, að minnsta kosti tímabundið. Fjölrannsóknagreiningar (meta-analysis) hafa stutt þetta upp að vissu marki (24, 25).

Mælingar á örvandi og hamlandi ferlum í kjölfar segulörvunar hjá sjúklungum með flogaveiki hafa gefið ólíkar niðurstöður, en oftast kemur fram að um örvun í heilaberki er að ræða (26). Svo virðist sem að lágtíðni rað-segulörvun leiði til minnkunar flogavirkni í heilariti (27) og dýratilraunir hafa sýnt að langtíma lágtíðni rað-segulörvun geti hækkað krampapröskuld (28). Í ljósi þessa hefur segulörvun verið reynd í meðferð flogaveiki en árangur er misjafn enn sem komið er (29, 30).

Í fjölmennri rannsókn á áhrifum segulörvunar á sjúklunga með slingur einkenni vegna arfgengrar mænu- og hnykilhrönnunar (31), var marktækur munur á bata eftir segulörvun yfir svæðum hnykils borið saman við gervisegulmeðferð. Talsvert dró úr einkennum jafnvægistruflunar sem kemur fram við stöðu og gang. Þessi tilraunarmeðferð var reynd á taugarannsóknastofu Landspítala og dró úr slingur einkennum hjá þremur sjúklungum af fjórum með skemmdir í hnykli af öðrum orsökum en arfgengri mænu- og hnykilhrönnun (32). Þetta er mikilvægt því lítið er um meðferðarmöguleika fyrir sjúklunga með jafnvægistruflanir sem tengjast hrönnun eða skemmdum í hnykli, eða hnykilbrautum.

Segulörvun heila sem meðferð við ofangreindum sjúkdómum er enn á tilraunastigi. Rannsóknir hafa einnig verið gerðar á áhrifum segulörvunar í meðferð

annarra taugasjúkdóma og geðraskana, þar má einkum nefna Parkinson sjúkdóm og geðklofa (33, 34).

Lokaorð

Segulörvun er nýleg rannsóknaraðferð sem er notuð til að fá betri lífeðlisfræðilega innsýn í starfsemi heilans og auka lífeðlismeinafræðilegan skilning á heilásjúkdómum. Margt bendir til þess að einnig verði farið að nota þessa aðferð til að meðhöndla einhverja tauga- og geðsjúkdóma í framtíðinni. Á taugarannsóknastofu Landspítala er segulörvun notuð til að meta leiðslu taugaboða í miðtaugakerfi. Einnig hafa farið þar fram rannsóknir á notagildi segulörvunar í meðferð jafnvægistruflana og þunglyndis (35).

Heimildir

1. Stefánsson SB, Björnsson ÓG, Jóhannesson G. Stutt ágríp af sögu klínískrar taugalífleðlisfræði. Bók Davíðs, Reykjavík Háskólaútgáfa 1996; 925-42.
2. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Merton P, Morton H. Magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1985; 369: 3.
3. Merton PA, Morton HB. Stimulation of cerebral cortex in intact human subjects. *Nature* 1980; 285: 227.
4. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
5. Dawson GD. A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J Physiol* 1951; 115: 2-3.
6. Hess CW, Mills KR, Murray NMF, Schrieffer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 744.
7. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 389-96.
8. Maertens de Noordhout A, Myrssiotis S, Delvaux V, Born JD, Delwaide PJ. Motor and somatosensory evoked potentials in cervical spondylotic myelopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 24-31.
9. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 931-7.
10. Boroojerdi B. Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 255-71.
11. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117: 317-23.
12. Steele JD, Glabus MF, Shajahan PM, Ebmeier KP. Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychol Med* 2000; 30: 565-70.
13. Þórisdóttir-Möller A, Hjaltason Ó, Ívarsson Ó, Stefánsson SB. Paired pulse transcranial magnetic stimulation shows increased cortical inhibition in major depression (abstract). *Læknablaðið* 2003; Suppl 48: P-31.
14. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 458-62.
15. Beckers G, Hömberg V. Cerebral visual motion blindness: transitory akinetopsia induced by transcranial magnetic stimulation of human area V5. *Biol Science* 1992; 249: 173-8.
16. Meyer B-U, Diehl R, Steinmetz H, Britton TH, Benecke R. Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphorescence, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 43: 121-34.
17. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-4.
18. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991; 41: 697-702.
19. Stefánsson SB, Ólafsson E, Kjartansson Ó. Rannsókn á mál- og minnisgetu flogaveikissjúklinga fyrir gagnaugablaðsaðgerð, Wada próf. *Læknablaðið* 1997; 83: 16-9.
20. Töpper R, Mottaghy F, Brüggemann M, Noth J, Huber W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp Brain Res* 1998; 121: 371-8.
21. Boroojerdi B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, Grafman J. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 2001; 56: 526-8.
22. George MS, Ketter TA, Post RM. What functional imaging studies have revealed about the brain basis of mood and emotion, in *Advances in Biological Psychiatry*. Edited by Panksepp J. Greenwich, Conn, JAI Press 1996; 63-113.
23. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of non-delusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 14-24.
24. Burt T, Lisanby SH, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharm* 2002; 5: 73-103.
25. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Brit J Psychiatry* 2003; 182:480-91.
26. Macdonell RA, Curatolo JM, Berkovic SF. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 294-306.
27. Steinhoff BJ, Stodieck SRG, Paulus W, Witt TN. Transcranial stimulation. *Neurology* 1992; 1992: 1429-30.
28. Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 36-42.
29. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 209.
30. Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures. A controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-2.
31. Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa K-I, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 124-6.
32. Þórisdóttir-Möller A, Andrédóttir P, Sigurðsson AP, Bergmann S, Stefánsson SB. Segulörvun hnykils í meðferð sjúklinga með slingeinkenni (abstract). *Læknablaðið* 2002; 88/Suppl, 47:E 45.
33. Siebner HR, Mentsche C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 589-94.
34. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355: 1073-5.
35. Möller AL, Hjaltason Ó, Ívarsson Ó, Stefánsson SB. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depressive symptoms and the P300 event-related potential. *Nord J Psychiatry* (submitted).