

NOVÉ TRENDY V TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACI

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

TMS je moderní, neinvazivní a bezpečná metoda sloužící k funkčnímu vyšetření centrálního a periferního nervového systému. Od svého objevu v osmdesátých letech 20. století a postupného zavedení do klinické praxe se stala běžnou vyšetřovací metodou. Stále hojněji je využívána k účelům vědeckým, ke studiu funkcí různých částí mozkové kůry. Rozvoj po stránce technické postupně umožňuje stimulace nejen jednotlivými podněty; používá se rovněž párová i repetitivní TMS. Různé druhy stimulačních cívek umožňují stále fokálnější stimulaci, včetně stimulace struktur dříve obtížně dosažitelných – např. mozečku. Přehledový článek pokrývá teoretické i praktické aspekty současných trendů v TMS. Poukazuje na možnosti využití jak ke studiu fyziologických funkcí lidského mozku, možnosti terapeutické a v neposlední řadě možnost kombinace s pozitronovou emisní tomografií, funkční magnetickou rezonancí a elektroencefalografií.

Klíčová slova: párová transkraniální magnetická stimulace, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, stimulace mozečku, funkční magnetická rezonance, PET, EEG.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 79–82

Seznam zkratek

EEG – elektroencefalografie

fMRI – funkční magnetická rezonance

ISI – interstimulus interval

MEP – motorické evokované potenciály

PET – pozitronová emisní tomografie

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

TBS – theta burst stimulation

TMS – transkraniální magnetická stimulace

Úvod – historický vývoj magnetické stimulace

Přelomem ve vývoji magnetické stimulace se stala sedmdesátá léta dvacátého století, kdy Barker se svými spolupracovníky začali studovat ve Velké Británii možnost selektivní stimulace nervové tkáně, která je přivedla až k výzkumu použití magnetické stimulace pro potřeby klinické praxe. V roce 1985 Barker a jeho spolupracovníci předvedli techniku moderní transkraniální stimulace lidského motorického kortexu (5). Základní principy metodiky, výhody a bezpečnost magnetické stimulace společně s prvními detailnějšími klinickými aspekty nové techniky použití u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní a amyotrofickou laterální sklerózou byly publikovány v roce 1987 (6).

Od té doby se stimulace mozkové tkáně stala zcela rutinní vyšetřovací metodou v klinické neurofyziologii. S dalším rozvojem přístrojové techniky, umožněním zacílení stále menších okrásků mozkové tkáně pomocí menších (fokálních) stimulačních cívek a při použití různých tvarů stimulačních cívek (osmičkové, dvojité atd.) se transkraniální magnetická stimulace stala metodou sloužící k diagnostice onemocnění nervového systému i k funkční

lokalizaci některých mozkových funkcí (např. řeči, korové reprezentace svalů atd.). Postupné zavedení stimulace párovými podněty (stimuly) od konce osmdesátých let dvacátého století rozšířilo možnosti výzkumu intrakortikálních vztahů, funkčních okruhů a patofyziologických podkladů některých onemocnění nervového systému. Repetitivní stimulace (stimulace opakovanými podněty) se od poloviny devadesátých let dvacátého století stala metodou vhodnou k výzkumným účelům, ale nachází své stabilní místo v oblasti terapie některých neurologických a psychiatrických onemocnění (např. Parkinsonovy nemoci, cévních mozkových příhod, rehabilitaci po cévních příhodách, depresí, obsedantně-kompulzivních poruch, schizofrenie apod.). Peroperační monitorování pomocí TMS při neurochirurgických výkonech, ortopedických a traumatologických operacích míchy pak umožnilo snížení devastujících následků poškození nervové tkáně

např. při neopatrné manipulaci s míchou nebo při resekci nádorového procesu v blízkosti motorické kůry. V současnosti můžeme pozorovat následující trendy v oblasti TMS:

1. stimulace více podněty (párová, repetitivní TMS, theta burst stimulace),
2. stimulace různých částí mozkové kůry a subkortikálních oblastí (prefrontální kortex, temporální kortex, parietální kortex, mozeček aj.),
3. kombinace s dalšími zobrazovacími a elektrofyziologickými metodami EEG, fMRI, PET).

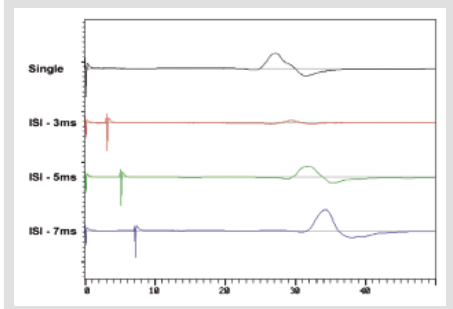
Párová transkraniální magnetická stimulace

Párová magnetická transkraniální stimulace spočívá v dvojici stimulačních pulzů dodaných v krátkém časové odstupu (obrázek 1). Sleduje se vliv prvního přípravného podnětu (tzv. conditioning stimulus, podmiňovací stimulus) na motorickou od-

Obrázek 1. Magstim 200 s Bistim modulem (vlevo) pro párovou stimulaci a MagStim Rapid (vpravo) pro repetitivní stimulaci používané na pracovišti autora



Obrázek 2. Ukázka odpovědi při párové TMS při užití různých interstimulačních intervalů (ISI). Vlevo nahoře: 1. stopa: jednotlivý stimul, 2. stopa: párová TMS při ISI 3 ms, 3. stopa: párová TMS při ISI 5 ms, 4. stopa: párová TMS při ISI 7 ms. Při ISI 3 ms a 5 ms je patrná suprese amplitudy MEP odpovídající intrakortikální inhibici, při ISI 7 ms je naopak nárůst amplitudy MEP odpovídající intrakortikální facilitaci. Převzato z (2) s laskavým souhlasem vydavatele Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně



podnět, která následuje po druhém, testovacím, podnětu (obrázek 2). Získané výsledky se liší podle:

- intenzity prvního podnětu – stimulu (různé okruhy jsou aktivovány při rozdílných intenzitách stimulační),
- intervalu mezi podněty, někdy se označuje jako interstimulus interval (časová konstanta každého aktivovaného okruhu se může odlišovat),
- intenzity druhého podnětu (podobně jako je výše uvedeno, různé okruhy mohou být aktivovány různou intenzitou stimulační),
- stav snímání svalu – snímat můžeme z klidového svalu nebo svalu kontrahovaného.

Používají se podněty různé intenzity, nejčastěji se používá nižší, podprahové intenzity prvního podnětu a vyšší, nadprahové intenzity druhého podnětu. Ke kvantifikaci účinku přípravného podnětu je amplituda přípravného MEP v daném interstimulus intervalu vyjádřena jako procentuální podíl z MEP evokovaného jednotlivým podnětem – tzv. kontrolní MEP (obrázek 2). Maximum inhibice je při interstimulus intervalu 1–3 ms, kdy se pohybuje kolem 10–30 % původní amplitudy testovacího podnětu (nebo-li dojde ke snížení amplitudy MEP na 10–30 % původní amplitudy testovacího MEP po jednotlivém nadprahovém stimulu). Pokud vyšetřovaný subjekt provádí volní kontrakci (byť i minimální), inhibice motorické odpovědi je méně vyjádřená. Kujirai se spolupracovníky prokázali, že inhibice motorické odpovědi je výsledkem aktivity v intrakortikálních inhibičních okruzích, pravděpodobně motorického kortexu. Proto se hovoří o tzv. kortikální, někdy intrakortikální inhibici. Při interstimulus intervalu kolem 5 ms se inhibice mění na facilitaci (zvýšení amplitudy po testovacím stimulu). V případě použití interstimulus intervalu 10–15 ms lze již pozorovat jednoznačnou facilitaci odpovědi – zvýšení velikosti motorické odpovědi, opět za podmínek

snímání z klidového svalu (12). Tomuto fenoménu se říká intrakortikální facilitace. Maximum facilitace je variabilní mezi vyšetřovanými subjekty, většinou se však pohybuje mezi 120–200 % amplitudy testovacího MEP (nebo-li dojde ke zvýšení amplitudy MEP na 120–200 % původní odpovědi po jednotlivém nadprahovém podnětu). Nejčastěji se při párové TMS ke stimulaci používá osmičkové stimulační cívkou, která je umístěna v optimálním místě na skalpu odpovídající projekci ruky kontralaterálního motorického kortexu při snímání MEP ze svalu ruky.

Nejčastější výzkumné a klinické aplikace párové TMS

- u onemocnění extrapyramidového systému (Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Huntingtonova chorea, dystonické syndromy – cervikální dystonie, grafospasmus),
- k bližšímu pochopení funkce motorické kůry a jejích okruhů, k bližšímu porozumění účinku léků (3, 4, 11),
- u různých forem epilepsie (např. k lokalizaci epileptického ložiska),
- amyotrofické laterální sklerózy – změny intrakortikální excitability v průběhu onemocnění (22),
- u spinocerebelárních ataxií a dalších onemocnění mozečku (k pochopení fyziologických vztahů mezi mozečkem a motorickou kůrou) (13),
- Gilles de la Tourette syndromu a jiných obsedantně kompulzivních poruch – zjišťují se abnormality v excitabilitě motorické kůry (9),
- vyšetření somatotopické organizace motorického kortexu,
- výzkum plasticity CNS (23).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Termín **repetitivní transkraniální magnetická stimulace** (rTMS, repetitive TMS, rapid-rate TMS) se užívá pro pravidelně se opakující TMS podněty vybuzečné stimulační cívkou umístěnou na skalpu. Někdy užívaný termín **rychlá rTMS nebo vysokofrekvenční TMS** označuje stimulační frekvence vyšší než 1 Hz; oproti tomu termín **pomalá rTMS nebo nízkofrekvenční TMS** je používán pro frekvence 1 Hz nebo nižší. Uvedené rozdělení respektuje rozdílný fyziologický účinek a stupeň rizika spojeného s nízkofrekvenční a vysokofrekvenční TMS. Provedení rTMS je možné pouze při použití speciálních stimulatorů, které jsou natolik technicky vybavené, že umožňují použití rychlých frekvencí (obrázek 1). Repetitivní TMS je dnes považována za velmi užitečnou neinvazivní a bezpečnou neurofyziologickou metodu sloužící ke studiu fyziologie a patofyziologie lidského mozku (14). Navíc má svůj potenciál terapeutický; v oblasti neurologie i psychiatrie (19).

Fyziologický podklad repetitivní TMS

Z hlediska fyziologického účinku je velmi důležitá **frekvence stimulační**. Při rTMS není účinek každého podnětu stejný, může být kumulativní anebo dokonce překračovat dobu vlastní stimulační (modulaci kortikospinální excitability). Repetitivní TMS může působit déle trvající účinek na excitabilitu primární motorické kůry, jak můžeme odečíst ze změny motorického prahu a amplitudy MEP. Stimulace nad primární motorickou oblastí při nadprahové intenzitě a frekvenci stimulační 1 Hz působí inhibičně MEP (pokles amplitudy MEP), která se objevuje během několika sekund a trvá několik minut. Po rTMS s frekvencí 5 Hz a více trvá zvýšení excitability (zvýšení amplitudy MEP) až několik minut. Vysvětlení účinku nízkofrekvenční a vysokofrekvenční rTMS je možná analogické k dlouhodobé synaptické potenciace a depresi. Přímá vysokofrekvenční elektrická stimulace vede k dlouhodobému nárůstu schopnosti synaptického přenosu – dlouhodobá potenciace (long-term potentiation, LTP). Elektrická stimulace o nízké frekvenci (1 Hz a nižší) vede naopak k dlouhodobému oslabení přenosu na synapsích (long-term depression, LTD). Nově se hovoří o použití tzv. „Theta burst stimulation“ (TBS, český ekvivalent zatím chybí), což je výboj (burst) 3–5 podnětů o frekvenci 50 Hz aplikovaných opakovaně každých 200 ms (podle frekvence opakování těchto podnětů rozlišujeme kontinuální TBS, intermitentní TBS a intermediární TBS). TBS je schopna navodit dlouhodobější změny stimulované části kortexu trvající po dobu delší než 60 minut (10).

Repetitivní TMS také působí na kortikální oblasti mimo motorickou kůru, tedy oblasti, které nelze vyšetřit při stimulaci jednotlivým podnětem. Pomocí rTMS můžeme navodit interferenci s řečí, dalšími kognitivními procesy nebo trvající účinek na náladu a paměť. Studie depresivních pacientů prokazují kumulativní účinek rTMS při každodenní léčbě při stimulaci prefrontálního kortexu.

Metodologie repetitivní TMS

Parametry stimulační

Nejdůležitějšími parametry repetitivní TMS jsou:

1. intenzita podnětu-stimulu (podprahová, prahová, nadprahová),
2. frekvence stimulační (nízkofrekvenční, vysokofrekvenční),
3. počet podnětů v jednom stimulačním bloku (v anglické literatuře jsou stimulační bloky označovány jako trains),
4. interval mezi jednotlivými bloky podnětů,
5. celkový počet stimulačních bloků (trains),
6. celková doba stimulační,
7. celkový počet jednotlivých podnětů.

Tabulka 1. Maximální trvání jednotlivých bloků rTMS podle zkušeností NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)

Frekvence (Hz)	Intenzita (v % motorického prahu)												
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	*1800	*1800	360	*50	*50	*50	*50	27	11	11	8	7	6
5	*10	*10	*10	*10	7,6	5,2	3,6	2,6	2,4	1,6	1,4	1,6	1,2
10	*5	*5	4,2	2,9	1,3	0,8	0,9	0,8	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3
20	2,05	1,6	1,0	0,55	0,35	0,25	0,25	0,15	0,2	0,25	0,2	0,1	0,1
25	1,28	0,84	0,4	0,24	0,2	0,24	0,2	0,12	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08

Časové údaje jsou uvedeny v sekundách. Časy označené *označují nejdelší testované časy. Při uvedené kombinaci stimulační frekvence a intenzity jednotlivých bloků stimulů nebyly pozorovány následné výboje nebo šíření excitace. Převzato z (2) s laskavým svolením vydavatele Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně

Maximální časové hodnoty trvání aplikace rTMS z bezpečnostního hlediska byly stanoveny podle zkušeností NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Obsahují maximální trvání jednotlivých bloků rTMS při její aplikaci nad primární motorickou kůru při různých frekvencích stimulace a použité intenzitě stimulace. Jsou uvedeny v tabulce 1. Ke stanovení bezpečnostních limitů vedla indukce epileptických záchvatů v několika případech při použití rTMS.

Nejčastější výzkumné a klinické aplikace

Použití rTMS je dvojí: výzkumné a terapeutické. V případě výzkumných protokolů je účelem rTMS přechodná inaktivace vyšetřované mozkové oblasti. Nejčastějšími klinickými aplikacemi rTMS jsou:

- neinvazivní určení lateralizace řečových funkcí,
- vyšetření kognitivních funkcí (verbální fluence, odhad času, motorické učení, procedurální učení a další),
- studium patofyziologie epilepsie,
- studium patofyziologie extrapyramidových onemocnění (Parkinsonovy nemoci, fokálních dystonií),
- studium základní fyziologie pohybu a dalších nemotorických funkcí (17).

Terapeutické aplikace:

- deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, schizofrenie (19),
- ovlivnění chůze, dyskinezií u Parkinsonovy nemoci (18),
- ovlivnění písavské křeče, esenciálního třesu,
- ovlivnění ataxie u spinocerebelárních ataxií a dalších onemocnění mozečku,
- ovlivnění tinnitu a další.

Stimulace kortikálních a subkortikálních oblastí mimo primární motorickou kůru

V posledních letech je patrný nárůst zájmu o stimulaci jiných mozkových oblastí než byl původní cíl – primární motorická kůra. Předmětem zájmu jsou především prefrontální kortex (dorzolaterální pref-

rontální kortex), okcipitální kortex – často používaný jako referenční místo stimulace, temporální kortex jako místo stimulace vhodné k ovlivnění sluchových halucinací či parietální kortex. Tzv. bezrámová stereotaxe (Frameless stereotaxy) umožňuje umístit stimulační cívkou nad cílovou oblast pomocí navádění využívajícího obraz mozku vyšetřované osoby získaný magnetickou rezonancí. Bezrámová stereotaxe využívá třídímní polohové čidlo k vyznačení několika anatomických orientačních bodů na hlavě vyšetřované osoby; těmito body jsou například nasion nebo tragus.

Kromě hledání stimulace dalších kortikálních oblastí se zjistila možnost nepřímého ovlivnění subkortikálních struktur (např. nucleus caudatus) při kortikální stimulaci, čímž se otevřely dveře ke studiu organizace funkčních kortiko-subkortikálních vztahů a jejich spojení (21). S rozvojem fokálních cívek (osmičkových, kónických); se nabízí možnost stimulace mozečku, což je struktura jinak obtížně dosažitelná při konvenční TMS. Místa stimulace jsou různá: vermis, mozečkové hemisféry, paramediální oblasti, nucleus dentatus a jeho spojení. Mozečková stimulace umožňuje bližší pohled na fyziologii mozečku ovlivněním motorických i nemotorických (kognitivních) funkcí, na nichž se mozeček podílí (fyziologie pohybu, odhad času, verbální paměť aj.) (8). Stále větší množství studií TMS mozečku spekuluje o možnostech terapeutických (ovlivnění deprese, esenciálního třesu, spinocerebelárních ataxií).

Kombinace s dalšími zobrazovacími a elektrofyziologickými metodami

Současný vývoj v oblasti kombinování TMS s mapováním mozku a využití těchto metod při studiu vztahů mezi mozkem a chováním je veden třemi základními důvody:

1. TMS umožňuje vyšetřujícímu ovlivňovat neurální aktivitu, a tím umožňuje testovat vztahy mezi strukturou a funkcí, zjišťovaných pomocí funkčních zobrazovacích technik,
2. TMS v kombinaci se současným měřením neurální aktivity pomocí PET, fMRI nebo EEG slouží jako test kortikální excitability a konektivity, nezávislý na chování,

3. měření změn v neurální aktivitě navozených TMS (změn celkových i změn týkajících se specifických neurotransmiterových systémů) zlepšuje znalosti ohledně potenciálních terapeutických účinků stimulace mozku a patofyziologii některých mozkových poruch (14).

TMS během vícekanálového EEG

Vysoké časové rozlišení EEG umožňuje unikátní náhled na dynamiku změn kortikální excitability a konektivity, navozených TMS (1). EEG a TMS se jeví jako velmi vhodná kombinace např. při výzkumu kortikálních rytmtů lidského mozku.

TMS během funkčního vyšetření MRI

Oproti PET nabízí funkční MRI několik výhod, včetně vyššího časového a prostorového rozlišení a nepřítomnosti ionizujícího záření (16). Uvedená kombinace je spojená s řadou technických potíží, prozatím omezující širší využití uvedené kombinace (7). Slibně se jeví tato kombinace např. při sledování funkčních změn po prodělané mozkové mrtvici.

TMS v průběhu PET

Měření místních a vzdálených účinků TMS na krevní průtok pomocí PET umožňuje vyhodnotit korovou excitabilitu, konektivitu a jejich změny způsobené různými intervencemi (15). PET nabízí možnost studovat účinky TMS na mozkový metabolismus a neurální transmisí (20). Další možností je měření uvolňování specifických neurotransmiterů, např. dopaminu (21).

Podpořeno Výzkumným záměrem Ministerstva školství MSM0021622404.

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: martin.bares@fnusa.cz

Literatura

1. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB. Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. *EEG Clin Neurophysiol* 1992; 85: 265–272.
2. Bareš M, Kaňovský P, Dufek J, et al. Transkraniální magnetická stimulace. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně: Brno, 2003, 267.
3. Bareš M, Kaňovský P, Klajblová H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 385–389.
4. Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is L-DOPA dose related: A prospective 12-month paired TMS study. *Park Rel Dis* 2007; 13: 489–494.
5. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107.
6. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20: 100–109.
7. Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, Lorberbaum JP, Nahas Z, Lomarev MP, George MS. BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 569–574.
8. Desmond JE, Chen SHA, Shieh PB. Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol* 2005; 58: 553–560.
9. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Hormon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54: 142–147.
10. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201–206.
11. Kaňovský P, Bareš M, Streitová H, Klajblová H, Daniel P, Rektor I. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia: Evidence from somatosensory evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation recordings. *J Neurol* 2003; 250: 42–50.
12. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Thompson PD, Ferbert PD, Wroe A, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol London* 1993; 471: 501–519.
13. Matsunaga K, Uozumi T, Hashimoto T, Tsuji S. Cerebellar stimulation in acute cerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(4): 619–622.
14. Paus T. Inferring causality in brain images: a perturbation approach. *Philos Trans Soc R Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1109–1114.
15. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178–3184.
16. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol.* 1998 79: 1102–1107.
17. Rektorová I, Megová S, Bareš M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci* 2005; 229–230: 157–161.
18. Rektorová I, Sedláčková S, Telecká S, Hlubocký A, Rektor I. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1518–1519.
19. Schutter D, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 91–97.
20. Siebner HR, Takano B, Peinemann A, Schwaiger M, Conrad B, Drzezga A. Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. *Neuroimage* 2001; 14: 883–890.
21. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126: 2609–2615.
22. Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgiione A, Rizzuto N. Changes in motor cortex inhibition over time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002; 249(12): 1723–1728.
23. Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. In: Paulus W, Hallett M, Rossini PM, Rothwell JC (eds.): *Transcranial magnetic stimulation (EEG Suppl.51)*. Amsterdam: Elsevier 1999; 127–136.