

Estimulación magnética transcraneal: su uso actual en neuropsiquiatría

Jorge Augusto Franco López, MD*

Resumen

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica no invasiva que usa campos electromagnéticos para alterar la actividad cerebral. Inicialmente desarrollada como una técnica diagnóstica para medir la excitabilidad y conectividad del tejido nervioso, y para el mapeo de las funciones cerebrales, la EMT gracias a su capacidad de modular la excitabilidad del tejido cerebral, parece tener un papel importante en el tratamiento de varias condiciones neuropsiquiátricas. [Franco JA. Estimulación magnética transcraneal: su uso actual en neuropsiquiatría. MedUNAB 2004; 7:89-98].

Palabras clave: Estimulación magnética transcraneal, Depresión, Función cerebral.

Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) fue introducida en 1985 por Barker como una técnica neurológica para inducir de manera no invasiva movimientos motores por medio de la estimulación magnética de la corteza motora cerebral, midiendo su conectividad y excitabilidad. Se basa en el principio de inducción mutua (descubierto por Michael Faraday en 1831), en el cual la energía eléctrica puede ser convertida en campos magnéticos, y los campos magnéticos pueden ser transformados en energía eléctrica. El aparato usado en EMT es relativamente simple, consiste en una fuente de poder para cargar unos capacitadores, que rápidamente descargan la energía a través de unos discos que se colocan sobre la superficie de la cabeza y crean un campo magnético.¹ Estos campos magnéticos atraviesan los tejidos de la cabeza (piel, tejido celular subcutáneo, hueso, meninges) sin ninguna resistencia,

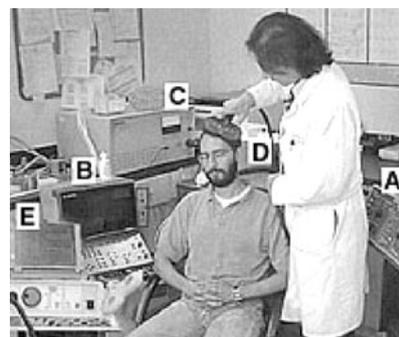


Figura 1. Ejemplo de la aplicación de la EMT. Nótese que el paciente se encuentra despierto. En la figura se aprecian varios estimuladores producidos por diferentes compañías. A, Medtronic-Dantec (Copenhague, Dinamarca); C, Cadwell (Kennewick, Wash; D, Neotonus (Atlanta, Estados Unidos); y E, Magstim (Sheffield, Inglaterra). En la parte inferior izquierda, B, se muestra un electromiógrafo, el cual se usa para medir el umbral motor. Gráfico reproducido con permiso del autor.³

para luego convertirse nuevamente en energía eléctrica al ponerse en contacto con el tejido cerebral. Esto lo convierte en una técnica segura, de fácil aplicación, y que se puede usar con el paciente estando despierto (figura 1).

El aparato de pulsos simples fue descrito por primera vez en 1985 por Barker et al.,² y durante la siguiente década han aparecido nuevos aparatos, con una frecuencia de estimulación de hasta 50 hz. El proceso de estimular de

* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Franco, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Campus El Bosque, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jfranco3@unab.edu.co

Artículo recibido: 29 de marzo de 2004; aceptado: 5 de abril de 2004.

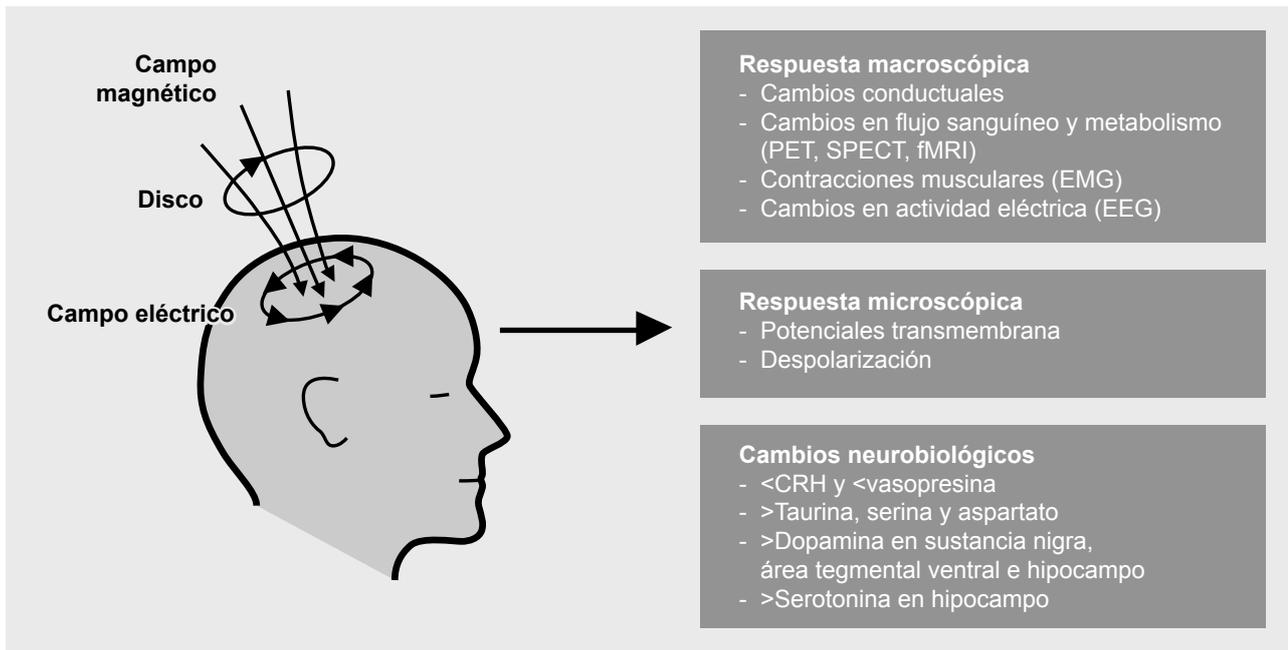


Figura 2. Cambios observados en la EMT.

manera repetida una zona cerebral en particular se llama EMT repetitiva (EMTr). Si la frecuencia de estimulación es igual o menor a 1 hz se denomina EMTr lenta, o si es mayor a 1 hz se denomina EMTr rápida. La estimulación repetitiva es la que se está usando con mayor frecuencia en el campo de la neuropsiquiatría.^{3,4}

Al revisar la literatura relacionada con EMT es importante tener en cuenta los diferentes parámetros que se pueden usar al aplicar la técnica, y el esquema terapéutico empleado (números de estímulos por sesión, días de tratamiento, etcétera). Los principales parámetros relacionados con la estimulación son la localización, la intensidad y la frecuencia. El sitio depende del conocimiento teórico, e hipótesis con respecto a la enfermedad o proceso que se está estudiando. Por ejemplo, gran parte de los estudios en depresión aplican la EMT en diferentes lugares de la corteza frontal, principalmente en la región dorsolateral frontal izquierda, sitio que se ha visto juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión. La intensidad de la estimulación se cuantifica como un porcentaje del umbral motor (estimulación necesaria para registrar un potencial evocado por medio de electromiografía). En neuropsiquiatría se ha usado entre un 80-110 por ciento del umbral motor. La frecuencia en los diferentes protocolos de investigación ha variado entre 0.3 hz a 20 hz. Este parámetro es de suma importancia, ya que se ha visto que la EMTr tiene un efecto modulador sobre la excitabilidad neuronal, con un efecto inhibitorio al usar frecuencias iguales o menor a 1 hz, y un efecto facilitador o excitatorio al usar frecuencias mayores.^{5,6}

La EMT se puede usar en el estudio de sujetos normales, y en pacientes con una gran variedad de condiciones

neuropsiquiátricas. También se puede utilizar para complementar otros métodos empleados en neurociencias en el estudio de las vías motoras centrales, para evaluar la excitabilidad córtico-cortical, y para el mapeo de diferentes funciones cerebrales, como memoria, visión, lenguaje y otros procesos de aprendizaje.⁷⁻⁹

Bases neurobiológicas de la estimulación magnética transcranial

Al inducir corrientes eléctricas en el cerebro, la EMTr tiene el potencial de modular de manera directa o trans-sináptica diferentes circuitos neuronales que se han visto están alterados en diferentes trastornos psiquiátricos. Con el objetivo de optimizar el uso terapéutico de la EMTr es vital entender los mecanismos neurobiológicos subyacentes a su uso. Es importante resaltar que los efectos de la EMT no son debidos al campo magnético producido por ésta, sino por la energía eléctrica resultante, que además al ponerse en contacto con un medio conductor adecuado como el cerebro va a fluir sin mayor resistencia, llevando a potenciales transmembrana que si son suficientes iniciarán un potencial de acción que se propagará a lo largo del axón (figura 2).

Los estudios de neuroimágenes han mostrado que la EMT es biológicamente activa, no solamente en el sitio de estimulación, sino también en lugares distantes, gracias a la conectividad del cerebro.³ Hasta la fecha se han publicado numerosos estudios clínicos de EMT, pero contamos con muy pocas publicaciones que estudien sus mecanismos neurobiológicos subyacentes, y gran parte de estas pu-

blicaciones son estudios realizados en ratas, debido a las limitaciones de su estudio en humanos. Estos son algunos de los principales hallazgos:

Efectos conductuales de la EMTr: Cambios en la respuesta al estrés. Keck y Post mostraron que después de la administración crónica de EMTr en modelos animales de psicopatología, se veían cambios significativos en las estrategias de manejo de estrés agudo, lo cual se veía reflejado en el test de nado forzado (*forced swim test*).⁶ Estos cambios eran mayores en los animales que de base presentaban niveles altos de ansiedad, mientras que en las ratas con niveles bajos de ansiedad y buenas estrategias de adaptación previas, los cambios eran mínimos. Para apreciar la importancia de estos hallazgos, es importante recordar que diferentes estudios con fármacos antidepresivos en animales han mostrado cambios similares. Otro hallazgo que se ha visto en ratas después del tratamiento con EMTr es una disminución en el tiempo de inmovilidad durante estas pruebas; lo cual se cree que es debido a un aumento de la concentración de dopamina en el hipocampo y en otras regiones del cerebro. Los mismos autores en un estudio diferente, reportaron un aumento en la expresión del mRNA del neuropéptido colescistoquinina (CCQ) y del Factor Neurotrófico Cerebral (FNC) en ratas después de la exposición crónica a la EMTr.¹⁰ La importancia de esto es que la CCQ, como neuromodulador, aumenta la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas en la región tegmental ventral, y en la sustancia nigra; y que el FNC, al ser inyectado en altas concentraciones en el cerebro de ratas se ha visto que ejerce un efecto antidepresivo. Esto podría contribuir a la respuesta mejorada al estrés de las ratas en estos test.

Efectos neuroendocrinos de la EMTr : atenuación de la respuesta inducida por estrés del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA). Dentro de las respuestas conocidas al estrés agudo se encuentran una activación del eje HPA y Córtico-Simpático-Medular (CSP). En respuesta al estrés se activan células noradrenérgicas en el *locus ceruleus*, que estimulan la medula adrenal; además se aumenta la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en neuronas en el hipotálamo y la corteza cerebral; lo cual lleva a un aumento de la síntesis de cortisol, hormona adrenocorticotrofica (ACTH) y otros glucocorticoides. Todas estas respuestas desencadenan mecanismos homeostáticos o adaptativos. Entre estos están una inhibición (*feedback* negativo) de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo e hipófisis (los corticosteroides inhiben la síntesis de CRH y vasopresina a este nivel), una regulación baja de los receptores noradrenérgicos postsinápticos, y autoreceptores inhibitorios presinápticos en las neuronas noradrenérgicas. En la depresión y otros trastornos psiquiátricos se ha visto que hay una hiperactividad del eje HPA, y una alteración en sus mecanismos homeostáticos. Además se ha notado que diferentes agentes antidepresivos tienen la capacidad de atenuar la hiperfuncionalidad de dicho eje.

Diversos estudios han mostrado que posterior a la administración de EMTr en ratas, se ven cambios en los niveles de ACTH y de corticosterona relacionados con estrés, similares a los cambios vistos con el tratamiento con antidepresivos; estos cambios son más notorios en los modelos animales de psicopatología, lo cual sugiere que la administración crónica de EMTr en la región frontal, atenúa la respuesta al estrés exagerada en la depresión del eje HPA.¹¹ Dichos autores proponen que este efecto es debido a una normalización del funcionamiento de los circuitos neuronales aberrantes, que lleva a un ajuste en la síntesis de CRH y vasopresina en el hipotálamo (por cambios en la expresión genética).

Cambios neuroquímicos intracerebrales en respuesta a la EMTr. A este respecto se han estudiado varias sustancias:

Vasopresina. Este neuropéptido tiene diferentes efectos sobre funciones neuroendocrinas, autonómicas, emocionales y cognitivas. Además juega un papel importante en la desinhibición del eje HPA vista en la depresión. Adicionalmente, algunos autores han encontrado una disminución en la concentración de vasopresina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes deprimidos, posterior al tratamiento con fluoxetina.¹² Keck et al encontraron una disminución de hasta un 50 por ciento en la síntesis de vasopresina en el núcleo paraventricular hipotalámico posterior a la administración aguda de EMTr.¹³

Aminoácidos. Los aminoácidos tienen múltiples funciones en el sistema nervioso, pudiendo actuar como neurotransmisores y neuromoduladores. Keck et al demostraron un aumento en los niveles de taurina, serina y aspartato posterior a la estimulación del núcleo paraventricular hipotalámico con EMTr.¹³ También hicieron mediciones de GABA, glutamato, glutamina y arginina, sin encontrar ningún cambio. La importancia de esto es que el aumento en la concentración del aminoácido inhibitorio taurina, puede contribuir a la disminución en la síntesis de vasopresina posterior a la EMTr. Además se han visto niveles disminuidos de taurina y aspartato en pacientes deprimidos que no responden a tratamiento farmacológico,¹⁴ y se han encontrado niveles aumentados de serina en el LCR de pacientes que reciben antidepresivos.¹⁵

Monoaminas. Desde 1995 han aparecido reportes que muestran liberación de monoaminas en el hipocampo posterior a la aplicación de la EMTr, lo cual a su vez se cree que juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión.¹⁶ Recientemente, Keck et al demostraron un aumento del 100 por ciento en la liberación de dopamina en el hipocampo, posterior a la administración de EMTr.¹³ Este hallazgo sugiere que la EMTr de manera aguda aumenta la actividad secretoria de los axones terminales dopaminérgicos en el hipocampo. El mecanismo propuesto es el siguiente: al estimular con EMTr la región cerebral frontal, se activa la sustancia nigra y el área tegmental ventral (regiones que juegan un papel importante en los

trastornos afectivos y en algunas funciones cognitivas) por conexiones existentes entre las dos regiones, lo cual lleva a un aumento en la liberación de dopamina no solo en estas regiones, sino también en sitios terminales como el hipocampo, y los núcleos accumbens y estriado (dichas regiones se ha visto que reciben densas proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra y el área tegmental ventral). El núcleo accumbens es de interés particular, ya que es parte importante de los circuitos neuronales de la recompensa y motivación, los cuales se creen que son disfuncionales no solo en la depresión, sino también en la esquizofrenia llevando a la presencia de síntomas negativos.

Ben-Shachar et al estudiaron los efectos de la EMT (25 Hz, 2 segundos) sobre el nivel de monoaminas en el cerebro de ratas, 10 segundos después de su aplicación.¹⁷ Encontraron un aumento significativo en la concentración de dopamina en el estriado y el hipocampo, y una disminución en la corteza frontal. Estos cambios fueron acompañados por una disminución significativa en la tasa de metabolismo de la dopamina (vista por la relación entre la concentración de ácido homovalínico y dopamina) en el estriado y el hipocampo, y un aumento en la corteza frontal. A diferencia de la dopamina, las concentraciones de serotonina (5-HT) y de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) se encontraron aumentadas en el hipocampo, pero no en otras regiones; y su tasa de metabolismo (vista por la relación 5-HIAA/5-HT) no se vio afectada. No se encontró ningún cambio en las concentraciones de norepinefrina. La importancia de estos hallazgos radica en que diferentes estudios han mostrado cambios similares en la concentración de monoaminas, posterior a la aplicación de la terapia electroconvulsiva (TEC).

Uso clínico en trastornos neuropsiquiátricos

Trastornos del movimiento. Los estudios de la EMT en la fisiopatología de los trastornos del movimiento comenzaron a mediados de la década de los 80. En la actualidad se cuenta con un gran número de publicaciones; pero con pocos estudios relacionados con el tratamiento de dichos trastornos. Además, gran parte de estos carecen de controles adecuados y los hallazgos han sido contradictorios y difíciles de replicar.¹⁸ Otro punto a tener en cuenta es que en este grupo de pacientes se ha visto que el efecto placebo es alto, mostrando mejorías en las diferentes medidas objetivas sin estar recibiendo el tratamiento activo, inclusive en estudios controlados y doble ciego.¹⁹

Enfermedad de Parkinson. Los estudios de EMT como agente terapéutico potencial para la Enfermedad de Parkinson (EP) comenzaron en 1994 con Pascual-Leone et al.²⁰ Ellos observaron que al usar EMTr en seis pacientes con EP, a 5 hz, con una intensidad del 90 por ciento del umbral de reposo de un potencial evocado (PE), en la corteza motora contralateral de la mano con la cual se

realizaba la prueba de Grooved Pegboard (usada para medir la velocidad psicomotora, en el cual los pacientes con EP tienen gran dificultad), mostraban una mejoría en los tiempos de ejecución de la prueba. Esta mejoría era más notoria en los pacientes que estaban sin medicación. Ghabra et al intentaron replicar el mismo estudio en 11 pacientes, sin encontrar ningún efecto benéfico.²¹ Por el contrario, en algunos pacientes -con una intensidad de 90 por ciento-, se evidenció la presencia de movimientos anormales, que impidieron la realización del test. Este fenómeno se ha replicado en otros estudios, e inclusive se ha hecho con menores intensidades, viéndose que desaparece el temblor inducido por la EMT, pero sin mejoría en el tiempo de ejecución de la prueba.²² Tergau et al, administraron la sección motora del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Que mide la velocidad de marcha y el tiempo de reacción motora simple) a siete pacientes medicados con EP, sin encontrar efectos benéficos ni reacciones adversas.²³

En general se han encontrado resultados contradictorios en los pacientes con EP, con algunos estudios que muestran mejoría en diversos grados en las pruebas de función motora,²⁴⁻²⁶ y algunos que por el contrario muestran un deterioro y empeoramiento en la velocidad y desempeño al ejecutar dichas pruebas.²⁷

Distonías focales relacionadas a actividades (distonía del escritor) y tics. Estudios fisiológicos en este tipo de distonías han sugerido una hiperexcitabilidad de la corteza motora o una falla en los mecanismos de inhibición intracortical, debidas a una hiperactividad o un control inadecuado de los circuitos tálamo-corticales.²⁸ Aquí, igual que en el caso de EP, los investigadores han visto una oportunidad para aplicar la EMTr, con el fin de alterar la excitabilidad cortical. En el caso de las distonías focales, el objetivo es reducir la activación cortical no deseada con el uso de EMTr a frecuencias bajas. Siebner et al estudiaron el efecto de la EMTr, con una intensidad por debajo del umbral motor, a una frecuencia de 1 hz, sobre el umbral motor y la excitabilidad cortico-cortical en un grupo de 14 sujetos (siete pacientes y siete sujetos control); y en otro grupo de 16 pacientes y 11 controles evaluaron los cambios en la excitabilidad cortical midiendo la curva de estímulo-respuesta y el periodo de silencio post-excitatorio, antes y después de aplicar EMTr con los mismos parámetros.²⁹ Además evaluaron la escritura en los dos grupos, antes y 20 minutos después de aplicar la EMT. En el primer grupo encontraron que la EMTr resultaba en una normalización de la inhibición cortico-cortical, que se encuentra deficiente en este grupo de pacientes, sin afectar el umbral motor. En el segundo grupo vieron una prolongación significativa del periodo de silencio post-excitatorio, sin afectar la curva de estímulo-respuesta en el grupo de pacientes. Además, en todos los pacientes se evidenció una mejoría en la escritura.

En los tics, donde también hay un aumento de la excitabilidad cortical y un control deficiente de la corteza por parte

de los circuitos provenientes de los ganglios basales, la EMT igualmente puede jugar un papel importante. Datos preliminares sugieren que EMTr, a 1 hz, sobre la corteza motora, con una intensidad menor al umbral motor por 10 días, es útil en el tratamiento de dichos trastornos.³⁰

Epilepsia. Durante su corta historia, la EMT se ha usado de manera amplia para inducir e inhibir convulsiones y estudiar su fisiopatología. También se ha aplicado para estudiar los efectos de los anticonvulsivantes. Finalmente, la EMT se ha utilizado para localizar los substratos anatómicos del lenguaje y memoria, con el propósito de facilitar la evaluación de los pacientes que van a ser operados por epilepsia, así como para ayudar a localizar el foco epiléptico.¹

A partir de la hiperirritabilidad cortical demostrada en pacientes con epilepsia, los investigadores han intentado usar EMTr con bajas frecuencias, basados en su habilidad de reducir la excitabilidad de la corteza motora. En un estudio abierto, Tergau et al aplicaron EMTr con frecuencias bajas (0.3 hz), a nueve pacientes (entre los 21-48 años, cinco mujeres) con epilepsias focales refractarias a tratamiento (dos del lóbulo temporal y el resto extratemporales), y que presentaban convulsiones parciales y secundariamente generalizadas frecuentes.³¹ Encontraron que ocho pacientes reportaron una disminución en la intensidad y frecuencia de las convulsiones. Un paciente presentó una disminución de un 20 por ciento en la frecuencia de los episodios, tres mejoraron de 20-50 por ciento y tres presentaron una reducción mayor al 50 por ciento. Además todos mostraron una buena tolerancia al tratamiento.

Esquizofrenia. Tradicionalmente los signos y síntomas vistos en la esquizofrenia se han dividido en dos grandes categorías: síntomas positivos y síntomas negativos.³² Un punto de vista ampliamente conocido y aceptado es que los síntomas positivos de la esquizofrenia son consecuencia de alteraciones en las regiones temporal o límbica del cerebro, debido al papel que juegan dichas estructuras en la emoción y la memoria, viéndose una hiperexcitabilidad de dichos circuitos, ya sea por un exceso en los niveles de dopamina y glutamato (o un funcionamiento inadecuado de sus receptores), o por una deficiencia en los sistema inhibitorios (sistemas gabaérgicos); mientras que los síntomas negativos son consecuencia de una deficiente función de las diferentes regiones del lóbulo frontal, que juegan un papel importante en la volición y en las funciones ejecutiva. Estas hipótesis son apoyadas por los diferentes estudios de neuroimágenes que muestran una excesiva activación en las regiones temporal y límbica, y una deficiente activación en la región frontal. Basados en la capacidad de la EMT de modular la excitabilidad del tejido cerebral, dicha técnica nos ofrece una herramienta potencial en el tratamiento de la esquizofrenia. Los estudios al respecto se pueden dividir en dos grandes categorías: EMT como herramienta para estudiar los procesos fisiopatológicos y la EMTr como una modalidad de tratamiento.³³

Estudios de los procesos neurales excitatorios e inhibitorios. Puri et al estudiaron nueve pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, sin estar recibiendo tratamiento con antipsicóticos, y nueve controles normales.³⁴ Aplicaron EMT sobre la corteza motora y registraron diferentes parámetros por medio de electromiografía en los músculos tenares de la mano dominante. Encontraron que la latencia de los potenciales evocados compuestos era significativamente más corta en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Estos resultados según los autores, pueden ser debidos a una ausencia relativa de inhibición córtico-espinal de las respuestas motoras, a cambios en el sitio activado por la EMT o a una anomalía del sistema nervioso periférico en los pacientes con esquizofrenia.

Abarbanel et al compararon el umbral motor y el tamaño de los potenciales evocados en pacientes con depresión, pacientes con esquizofrenia y en controles normales.³⁵ Encontraron que el umbral motor en el grupo de pacientes con esquizofrenia era significativamente menor, con una mayor amplitud de los potenciales evocados. Sin embargo, se cree que esta diferencia puede ser debida en parte a la medicación que estaban recibiendo los pacientes.

Borojerdí et al examinaron la inhibición secundaria a EMT de los potenciales evocados durante contracciones tónicas voluntarias en la mano ipsilateral.³⁶ Estos efectos inhibitorios posiblemente son mediados por proyecciones transcallosales. El tiempo de conducción transcallosal y la duración de la inhibición, fueron significativamente más prolongados en los pacientes con esquizofrenia, lo cual sugiere un aumento en la inhibición mediada por los circuitos transcallosales en este grupo de pacientes. Al igual que en el estudio de Abarbanel et al, se cree que estos resultados pueden estar influenciados por efectos de los medicamentos antipsicóticos.³⁷

Estos estudios son consistentes con la hipótesis de mecanismos inhibitorios alterados en la esquizofrenia, especialmente en los síntomas positivos. Sin embargo, no se pueden todavía sacar conclusiones definitivas debido a que la excitación o inhibición de la corteza motora en respuesta a la EMT es distinta de la que se puede ver en otras áreas corticales. Además estos estudios carecen de muestras y controles adecuados.

Estudios de EMT como tratamiento. El primer estudio de los efectos de la EMT sobre los síntomas de la esquizofrenia fue publicado en 1997 por Geller et al.³⁸ Estudiaron un grupo de 20 pacientes, diez con diagnóstico de esquizofrenia y diez con diagnóstico de depresión, para determinar si se podían inducir cambios en el estado de ánimo por medio de la EMT. Se administró EMTr con bajas frecuencias en cada lado del cerebro. Sólo presentaron una leve mejoría dos de los diez pacientes del grupo de pacientes con esquizofrenia. Feinsod et al reportaron una disminución en síntomas de ansiedad en pacientes con esquizofrenia, al aplicar EMTr a bajas frecuencias sobre la corteza frontal.³⁹

En un estudio doble-ciego, Klein et al trataron de replicar estos hallazgos sin obtener ningún beneficio.⁴⁰

Basados en los hallazgos que muestran hipofrontalidad en pacientes con esquizofrenia y en la capacidad de la EMTr a frecuencias rápidas (mayores a 1 hz) de aumentar la activación cortical, estudios recientes han utilizado EMTr a altas frecuencias en este grupo de pacientes. Nahas et al en 1999 hicieron un estudio doble-ciego, *crossover*, usaron EMTr a una frecuencia de 20 hz -en total 1.600 estímulos-, sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, y encontraron una mejoría transitoria en los puntajes del SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*) y del CPT (*Continuous Performance Test*) de pacientes con esquizofrenia.⁴¹

Varios hallazgos muestran que las alucinaciones auditivas son el resultado de una actividad aberrante de los circuitos del lenguaje, sobre todo del área de percepción. Por medio de neuroimágenes se ha visto activación de la corteza temporal -región relacionada con la percepción del lenguaje- durante las alucinaciones auditivas. Como se ha dicho anteriormente la EMTr a frecuencias iguales o menores de 1 hz, tiene la capacidad de disminuir la activación en el área cerebral estimulada. Basados en esta hipótesis Hoffman et al realizaron varios estudios estimulando la corteza temporoparietal izquierda, región que juega un papel crítico en el procesamiento semántico y en la memoria verbal durante la percepción del lenguaje, a una frecuencia de 1 hz, usando el 80 por ciento del umbral motor en un grupo de 12 pacientes con esquizofrenia, encontraron una disminución significativa de las alucinaciones auditivas. Los efectos duraron entre un día y siete semanas.^{33, 42, 43}

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). En 1997 Greenberg et al, en un estudio doble-ciego controlado, aplicaron EMTr rápida (20 hz) de manera randomizada sobre la corteza cerebral prefrontal derecha, izquierda y sobre la región occipital (grupo control) a un grupo de 12 pacientes con TOC.⁴⁴ Encontraron una disminución significativa de las compulsiones durante ocho horas después de haber estimulado la región frontal dorsolateral derecha, acompañada de una mejoría transitoria en el estado de ánimo. El resto de pacientes no mostraron cambios significativos. A pesar de que dichas regiones no están directamente implicadas en la patogénesis del TOC y de que las áreas en las cuales se han visto hallazgos (corteza órbita frontal y cingular anterior) no son directamente accesibles a los efectos de la EMT, es posible que medien efectos transinápticos sobre lugares de la región frontal distantes al sitio de la estimulación.⁴⁵

Trastorno de estrés pos-traumático (TEPT). McCann et al, basados en la observación de un flujo sanguíneo o metabolismo aumentado en la región límbica, paralímbica y en la corteza frontal en pacientes con TEPT al revivir el evento traumático asociado con los síntomas y en la capacidad de la EMTr lenta (0.5-1 hz) de disminuir el

metabolismo cerebral regional en voluntarios normales, trataron a dos pacientes con TEPT, con EMTr lenta (1 hz) durante 20 minutos, en la región frontal derecha durante un periodo de 4 semanas. En los dos pacientes se evidenció una mejoría significativa de los síntomas, la cual se perdió al mes de haber terminado el tratamiento con EMT.⁴⁶

Grisaru et al realizaron un estudio abierto en diez pacientes con TEPT. Aplicaron una sesión de EMT, con un total de 30 estímulos (en una sesión de 15 minutos). Observaron una mejoría significativa en la escala de impresión clínica global, en los síntomas de evitación, ansiedad y somatización. Esta mejoría se perdió durante los días siguientes, a excepción de la mejoría en la ansiedad, la cual duró hasta cuatro semanas.⁴⁷

En un nuevo estudio doble ciego controlado, Grisaru et al dividieron al azar 24 pacientes en tres grupos. Un primer grupo recibía EMTr a una frecuencia baja (1 hz), el segundo grupo a una frecuencia alta (10 hz) y el tercer grupo era control. En los tres grupos se aplicó el tratamiento sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha. Se aplicaron diez sesiones diarias durante dos semanas. Encontraron que el grupo que recibió frecuencias altas presentó mejoría significativa principalmente en síntomas como la evitación y revivir la experiencia traumática. Sin embargo, faltan estudios a largo plazo.⁴⁷

Manía. Se ha reportado que la EMT puede causar cambios en el estado de ánimo, que son específicos de acuerdo al lado del cerebro estimulado. En sujetos normales se ha visto que posterior a estimular la corteza prefrontal izquierda, hay sensación subjetiva de tristeza. Mientras que al estimular la corteza prefrontal derecha se ha visto un aumento de la alegría. Estos cambios son sub-clínicos y transitorios. Basados en estos hallazgos y en que la EMT comparte algunas propiedades con la TEC, Grisaru et al trataron a 16 pacientes con manía, durante 14 días (diez días de tratamiento), en un diseño doble-ciego, con EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda en la mitad de los pacientes, y en la corteza prefrontal derecha en el otro grupo, a una frecuencia de 20 hz.⁴⁸ Vieron una mejoría significativa en el grupo que recibió la EMT en el lado derecho, lo cual sugiere una lateralidad en la respuesta en la manía, la cual es opuesta a la vista en los pacientes con depresión.

Nikolaus et al en un estudio abierto, encontraron resultados similares en un grupo de ocho pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar I, en fase maníaca; aunque concluyen que es un tratamiento potencialmente efectivo, aceptan que se necesitan estudios con mayor número de pacientes y un mejor diseño metodológico.⁴⁹

Depresión. Desde su introducción hace ya más de una década, uno de los campos más estudiados por la psiquiatría en relación con la EMT es la depresión. Dentro de las razones que llevaron a investigar el uso potencial de la EMT en el tratamiento de la depresión, se encuentran

las siguientes: capacidad de la EMT de estimular áreas distantes gracias a la conectividad del cerebro, algunas semejanzas con la terapia electro-convulsiva y observaciones en diferentes sujetos no deprimidos que recibían EMT y mostraban cambios en su estado de ánimo.¹

A pesar de que la EMT estimula regiones superficiales del cerebro, gracias a la gran conectividad de este, se cree que a través de procesos intersinápticos se logra también la estimulación de áreas más profundas. Dentro de las áreas del sistema nervioso que se cree juegan un papel importante en la fisiopatología de la depresión, se encuentran la corteza prefrontal, cingular, parietal y temporal, así como el estriato, tálamo y el hipotálamo. Dentro de estas, la corteza prefrontal dorsolateral ha sido el principal sitio estimulado en los diferentes estudios con EMT debido a su accesibilidad con dicho método.

Otra de las razones que llevaron a los diferentes investigadores a postular el uso de la EMT en depresión, es que comparte algunas semejanzas con la terapia electro-convulsiva (TEC). La idea de que en la TEC es necesario (pero no suficiente) producir una convulsión para que sea efectiva en el tratamiento de la depresión, así como los resultados en diferentes estudios que muestran que la estimulación eléctrica a niveles sub-convulsivos no muestra ningún beneficio,⁵⁰ inicialmente llevó a algunos investigadores a descartar la EMT como útil en el tratamiento de la depresión; sin embargo, estudios posteriores muestran que otros parámetros diferentes a la intensidad de la estimulación pueden jugar un papel igual o más importante. Por ejemplo, mientras que la TEC usa un estímulo único, la EMT puede usar estímulos repetitivos (EMTr).

Estudios en sujetos normales. Tres estudios que mostraron que la EMT aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPDLi) producía cambios en las escalas subjetivas del estado de ánimo, en sujetos normales, llevaron a postular la EMT como herramienta potencial para alterar el estado de ánimo.^{51, 53} De estos estudios, es importante resaltar el de George et al, en el cual encontraron que solamente en el grupo que recibió EMT frontal (y no parietal, ni en el grupo placebo), se evidenció un aumento significativo de los niveles periféricos de tirotrópina (TSH); dicho efecto ha sido replicado en otros estudios.. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que los cambios vistos en el estado de ánimo secundario a EMT sean debidos a efectos en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos estudios cuentan con un número pequeño de pacientes, carecen de controles adecuados y además dichos hallazgos han sido difíciles de replicar en estudios más recientes;⁵⁴ aunque otros autores, usando EMTr con frecuencias bajas, han encontrado efectos positivos en las escalas de ansiedad en voluntarios normales.⁵⁵

Estudios en pacientes deprimidos. Los primeros estudios en EMT y depresión aparecieron casi simultáneamente entre 1993, y 1995, usaban la EMT de pulso simple y

no contaban con el disco en figura de ocho con el que se cuenta actualmente. El sitio de aplicación era sobre el vértex, estimulando por lo tanto gran parte de la región frontal y parietal bilateralmente. Los resultados de dichos estudios fueron prometedores, pero no conclusivos.⁵⁶⁻⁵⁸ Basados en los diferentes estudios con neuroimágenes que muestran hipofrontalidad y un flujo sanguíneo reducido en los lóbulos frontales en pacientes con depresión, George y Wassermann propusieron que la estimulación con EMT de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) podría tener un efecto benéfico en los pacientes con depresión.⁵⁹ Desde entonces este es el sitio que se ha usado para estimulación en los diferentes estudios de pacientes deprimidos, usando casi todos la CPDLi. Además, desde entonces casi todos los estudios han usado EMTr en vez de EMT de pulso simple.

Recientemente, McNamara et al realizaron una revisión y un meta-análisis de todas las publicaciones que estudian la EMTr como una herramienta potencial en el tratamiento de la depresión.⁶⁰ Hasta la fecha se han publicado 16 estudios de EMTr y depresión. La mitad de estos no cuentan con un grupo control, uno utiliza a pacientes tratados con TEC como grupo control y el resto son estudios al azar con grupo control. La mayoría usan como tratamiento placebo la EMT aplicando el disco del aparato sobre la superficie del cráneo, a un ángulo de 45 a 90 grados, procedimiento que se sabe es inefectivo para estimular la corteza, pero simula las condiciones del tratamiento. Finalmente terminaron descartando diez de estos estudios, el meta-análisis de los seis restantes muestra que la EMTr tiene un efecto benéfico en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, recalcan que estos estudios necesitan ser examinados y evaluados con precaución y cuidado, por las siguientes razones: primero, el procedimiento usado como placebo (colocar el disco a un ángulo de 45-90 grados) quizás no es el más adecuado para estudios doble-ciego; de pronto sea necesario crear discos que simulen las condiciones exactas de la EMT. Segundo, la duración del efecto anti-depresivo no ha sido definida en ninguno de estos estudios y tampoco el efecto de los múltiples y diferentes parámetros y esquemas de tratamiento. Y tercero, debido al tamaño tan pequeño de las muestras en estos estudios, no se ha podido determinar si hay algún subgrupo de pacientes que se beneficie más de la EMT.

En los últimos años los investigadores han comenzado a evaluar el papel de la frecuencia de estimulación usada en la EMT y los resultados sugieren que estimulaciones menores a las usadas inicialmente pueden tener los mismos o mejores resultados, con un riesgo menor de efectos secundarios. Klein et al recientemente demostraron en un estudio controlado la efectividad de EMTr a 1 hz sobre la CPDL derecha (CPDLd) (respuesta del 47 por ciento en el grupo que recibió el tratamiento activo, sobre un 17 por ciento en el grupo placebo).⁶¹ George et al realizaron un estudio controlado, en el cual los pacientes fueron randomizados en dos grupos, el primero recibió EMTr a una frecuencia de cinco hercios, y el segundo a 20 hz,

durante dos semanas de tratamiento.⁶² Aunque los dos grupos mostraron una respuesta favorable, mayor número de pacientes respondieron en el grupo que recibió EMTr a cinco tercios. En una revisión realizada por Martin et al se concluye que no hay evidencia fuerte que soporte el beneficio de la EMT en el tratamiento de la depresión, aunque no se puede descartar la posibilidad de que tenga algún beneficio.⁶³

Estudios comparativos con la terapia electro-convulsiva. Los efectos antidepresivos de la EMT y de la TEC han sido comparados, debido a que ambas usan la electricidad para inducir corrientes electro-magnéticas en el cerebro. Grunhaus et al estudiaron un grupo de 40 pacientes con depresión, asignándolos al azar a tratamiento con EMTr o con TEC. El primer grupo recibió EMTr, con una intensidad de 90 por ciento del umbral motor y una frecuencia de 10 Hz.⁶⁴ El segundo grupo recibió TEC usando los protocolos que se emplean en la actualidad. Encontraron que la TEC era más efectiva en los pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor con síntomas sicóticos, mientras que en los pacientes sin síntomas sicóticos la TEC y la EMTr fueron igual de efectivas.

En un estudio abierto llevado en la Universidad de Illinois (Chicago), Janicak et al estudiaron 22 pacientes adultos con diagnóstico de depresión y los randomizaron en dos grupos.⁶⁵ Un grupo recibió 12 sesiones de TEC bilateral durante cuatro semanas y el otro recibió 20 sesiones de EMT también durante cuatro semanas. Después de este periodo, a los pacientes que no respondieron se les dio la oportunidad de cambiar al otro grupo. Ambos grupos mostraron una eficacia similar, con una disminución en los puntajes de la escala de Hamilton para depresión de 65 por ciento, dos tercios de los pacientes mostraron una disminución mayor al 50 por ciento, y la respuesta antidepresiva se comenzó a evidenciar entre la segunda y tercera semana.

Conclusión

Desde su introducción en 1985, la EMT ha presentado un rápido crecimiento, el cual se ha visto reflejado en un mayor conocimiento de sus mecanismos neurobiológicos, lo que a su vez ha llevado a su aplicación en áreas diferentes a las inicialmente propuestas. La EMT, especialmente la EMTr, ha mostrado ser biológicamente activa y tener la capacidad de modular e influenciar la excitabilidad de la corteza cerebral. Gracias a esta capacidad es una herramienta potencial, no sólo en la investigación y diagnóstico, sino también en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Hasta la fecha se han realizado diferentes estudios de EMT en trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, esquizofrenia, trastorno de estrés post-traumático, epilepsia, manía y depresión.

Dentro de estos el campo más estudiado y el que ofrece resultados más prometedores, es en el tratamiento de la

depresión; sin embargo, se necesita aún mayor investigación y conocimiento antes que la EMT se pueda ver como parte integral del arsenal terapéutico usado para tratar la depresión. A pesar de esto, en Estados Unidos parece próxima la aprobación de la EMTr como una alternativa a la TEC en el tratamiento de la depresión refractaria al tratamiento farmacológico, por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*). Un punto importante a establecer en el futuro es mirar cuáles serían los parámetros óptimos a utilizar al aplicar la EMT. Al respecto todavía hay muchos interrogantes por resolver. ¿Cuál es la intensidad y frecuencia óptima para los diferentes trastornos?, ¿En que región del cerebro se debe aplicar la EMT de acuerdo al diagnóstico?, ¿Qué esquema terapéutico se debe usar? ¿Qué población de pacientes se beneficia más de la EMT?, etcétera.⁶⁶⁻⁶⁹

Finalmente, al evaluar la literatura relacionada con EMT, es importante tener en cuenta el diseño metodológico usado en los diferentes estudios, ya que la gran mayoría de estos cuentan con un volumen pequeño de pacientes, no hay grupos controles adecuados, no se han logrado verdaderas condiciones doble-ciego (sobre todo por parte de la persona que está aplicando la EMT) y los resultados de algunas investigaciones han sido difíciles de replicar o se encuentran resultados contradictorios entre las diferentes publicaciones.

Summary

Franco JA. Transcranial magnetic stimulation: actual use in neuropsychiatry. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive technique that uses electromagnetic fields to alter cerebral activity. Initially developed as a diagnostic tool to measure the connectivity and excitability of the nervous tissue and as a Brain mapping tool, thanks to its capacity to modulate cortical excitability, TMS appears to play an important role in the treatment of many neuropsychiatric conditions.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, Depression, Brain function.

Bibliografía

1. George M, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. American Psychiatric Press, First Edition, 2000.
2. Barker A, Jalinous R, Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1:1106-7.
3. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: Applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:300-11.
4. Pridmore S, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosc* 1999; 53:541-8.
5. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15:333-43.

6. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanism? *J Psychiatr Res* 2001; 35:193-215.
7. Rossini PM, Rossi SS. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:180-94.
8. Rothwell JC. Techniques and mechanism of action of transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Meth* 1997; 74:113-22.
9. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behavior relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1229-38.
10. Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23:205-15.
11. Keck ME, Welt T, Post A, Muller MB, Toschi N, Wigger A, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:337-49.
12. De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, et al. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:656-67.
13. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000; 12:3713-20.
14. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A, Scharpe S. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsiveness. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:302-8.
15. Pangalos MN, Malizia AL, Francis PT, Lowe SL, Bertolucci PH, Procter AW, et al. Effect of psychotropic drugs on excitatory amino acids in patients undergoing psychosurgery for depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160:638-42.
16. Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (ed). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:957-68.
17. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, et al. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997; 104:191-7.
18. Wassermann EM. Transcranial magnetic stimulation in disorders of movement: the therapeutic outlook. *Epilepsy Behavior* 2001; 2:S41-S44.
19. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54:710-4.
20. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Shortening of choice reaction time and movement time with subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994; 44: 892-8.
21. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999; 52:768-70.
22. Topka H, Mescheriakov S, Boose A, Kuntz R, Hertrich L, Seydel L, et al. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1999; 122:1551-62.
23. Tergau F, Wassermann EM, Paulus W, Ziemann U. Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high frequency rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 51(Supl):281-8.
24. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *NeuroReport* 1999; 10:589-94.
25. Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999;162:179-84.
26. Shimamoto H, Morimitsu H, Sugita S, Nakahara K, Shigemori M. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39:1264-7.
27. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:259-64.
28. Hallett M. Physiology of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:11-8.
29. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52:529-37.
30. Karp BI, Wassermann EM, Porter S, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation acutely decreases motor tics. *Neurology* 1997; 48:A397.
31. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353:2209.
32. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41:240-2.
33. Hoffman RE, Boutros N. Transcranial magnetic stimulation studies of Schizophrenia. *Epilepsy Behavior* 2001; 2:S30-S35.
34. Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW. An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Br J Psychiatry* 1996; 169:690-5.
35. Abarbanel JM, Lambert T, Yaroslavski U, Grisaru N, Belmaker RH. Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40:148-50.
36. Boroojerdi B, Tooper R, Foltys H, Meincke U. Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 1999; 175:375-9.
37. Davey NJ, Puri BK. Motor responses to transcranial magnetic stimulation in schizophrenia (letter). *Br J Psychiatry* 2000; 176: 400.
38. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:105-10.
39. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998; 7:65-8.
40. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1451-4.
41. Nahas Z, McConnell K, Collins S. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia (abstracts 120). *Biol Psychiatry Annual meeting*, Washington, DC, May 1999.
42. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46:130-2.

43. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355:1073-5.
44. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:867-9.
45. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann NY Acad Sci* 1995; 769:1-13.
46. McCann U, Kimbrell T, Morgan C, Anderson T, Geraci M, Benson BE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:276-9.
47. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effects of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44:53-5.
48. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1608-10.
49. Nikolaus M, Andreas E. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affectiv Disord* 2004; 78:253-7.
50. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993; 328:839-6.
51. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1996; 8:172-80.
52. Pascual-Leone A, Catala MD. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46:499-502.
53. Martin JD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altmanus M, et al. Mood effects of prefrontal repetitive high-frequency TMS in healthy volunteers. *CNS Spectrums* 1997; 2:53-68.
54. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch H, Schlaepfer TE. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 2000; 94:251-6.
55. Schutter DJLG, Van Hong J, d'Alfonso AAL. Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *NeuroReport* 2001; 12:445-7.
56. Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8:361-5.
57. Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:305-10.
58. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4:287-8.
59. George MS, Wassermann EM. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and ECT. *Convuls Ther* 1994; 10:251-4.
60. McNamara B, Ray JL, Arthus OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001; 31:1141-6.
61. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:315-20.
62. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48:962-70.
63. Martin JLR, Barbanoj MJ. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4.
64. 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 nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:314-24.
65. Janicak P, Martis B, Krasuski JS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus ECT for major depressive episode [abstract]. In: Abstracts of the American Psychiatric Association, 2000:205.
66. Nahas Z, Li X, George MS, Oliver NC, Anderson B, Kapp B, et al. What does ECS stand for? Repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Epilepsy Behavior* 2001; 2:S21-S29.
67. Wassermann Eric M, Lisanby Sarah H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112:1367-77.
68. Haraldsson M, Ferrarelli F. Transcranial Magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 2004; In press.
69. Cohen H, Kaplan Z, Grisaru X, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161:515-24.