

Salud Mental

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

perezrh@imp.edu.mx

ISSN (Versión impresa): 0185-3325

MÉXICO

2002

Alejandro Jiménez Genchi / Jorge González Olvera / Ariel Graff Guerrero
LA APLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN
PSIQUIATRÍA

Salud Mental, agosto, año/vol. 25, número 004
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente
Distrito Federal, México
pp. 32-41

LAS APLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN PSIQUIATRÍA

Alejandro Jiménez-Genchi*, Jorge González-Olvera*, Ariel Graff Guerrero*

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a novel and promising procedure for studying the brain mechanisms of human behavior. This paper presents a brief review about current uses of TMS for study and treatment of psychiatric disorders.

Magnetic stimulation has been known since the nineteenth Century, almost twenty five years after the first description of direct electrical stimulation of human brain.

Although the first magnetic stimulator was designed more than one hundred years ago, its use was sporadic and almost limited to peripheral nerves. It is, scarcely ten years ago, that it has been used to stimulate the brain

Nowadays, magnetic stimulators consist in a system of high voltage capacitors, which generate brief pulses of high-intensity current in a ring or eight-shaped electromagnetic coil placed on the scalp. The magnetic field produced in the coil induces electric currents in underlying brain tissue and therefore neuronal depolarization. In contrast with brain electrical stimulation (e. g., electroconvulsive therapy) TMS can be focal and noninvasive.

As TMS knowledge has developed, several determinant issues have arisen, among them, stimulation frequency and stimulation intensity.

Magnetic stimulation with one single pulse is known as single TMS and rhythmic stimulation with several pulses is called repetitive TMS (rTMS). At least in motor cortex, rTMS with high frequencies seems to increase neuronal excitability while rTMS with low frequencies decreases it.

Movement in contralateral muscles to the stimulated cerebral hemisphere was the first striking effect of TMS, which, nowadays is used to measure motor threshold (MT). TMS intensity is expressed as a percentage of MT.

Beyond the possibility to assess integrity of motor pathways in neurological disorders, TMS research is being applied to some other brain functions such as emotion generation.

In healthy volunteers, rTMS on left and right prefrontal regions has produced brief states of sadness and happiness, respectively. These findings propose TMS use for testing models of emotion modulation.

Based on neuroanatomic knowledge of depression and rTMS effects on mood and cortical excitability, it has been tested on treatment-resistant depressed patients. Results are encouraging.

Some studies have reported a mood improvement similar to that obtained with electroconvulsive therapy, offering such

advantages as lack of side effects on cognition and no need for anesthesia. Several research groups have replicated the antidepressant effect of TMS on resistant non-psychotic depression; nevertheless, because of inherent features of the procedure, these findings are not definitive yet. Perhaps the major source of bias is the lack of a simulated maneuver, which allows to separate response to the active procedure, from placebo effect. Frequency and intensity TMS parameters of antidepressive efficacy are not totally defined and its mechanism of antidepressive action is unknown. Left prefrontal region has been the most frequently stimulated but little is known about antidepressant effect with TMS on different regions. Future TMS studies on depression must offer clearer definitions for treatment resistance. Its use as an augmentation strategy seems a warranted research area.

Probably, in the next few years these aspects will be clarified and the place of TMS in depression management will be defined.

Also, TMS has shown to have therapeutic effects on mania, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder and schizophrenia. Furthermore, results from these studies show clearly its usefulness in researching neuronal circuits involved in the physiopathology of these and some other psychiatric disorders.

Combination of TMS with neuroimaging techniques has allowed to conclude that TMS has effects on cortical and subcortical activity, and this is a fast growing area.

As a whole, TMS is a very safe procedure. Safety studies have shown TMS has no adverse effects on cognitive functions and changes in hormonal, immune and auditive functions are brief and reversible. Unfortunately, it can produce seizures. Nowadays, there are security profiles to avoid the seizure risk; and therefore conditions that contraindicate its use have been identified.

Although TMS role for the treatment of psychiatric disorders is uncertain, there is no doubt about its usefulness for noninvasive study of normal and abnormal brain functioning.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, depression, psychiatric disorders, safety.

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un procedimiento novedoso y promisorio para el estudio de los mecanismos cerebrales de la conducta humana. Si bien desde finales del

*Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D. F.

Recibido primera versión: 26 de noviembre de 2001. Segunda versión: 3 de abril de 2002. Aceptado: 20 de junio de 2002.

siglo XIX se describió la aplicación de la estimulación magnética, no fue sino hasta hace poco más de diez años que mediante ésta se pudo estimular el cerebro.

En su forma actual, los equipos de estimulación magnética están compuestos por un sistema de capacitores de alto voltaje que generan pulsos breves de corriente eléctrica hacia una bobina en forma de anillo o de ocho, la cual se coloca sobre la superficie de la cabeza. Los flujos transitorios de corriente generan un campo magnético que, a su vez, induce corrientes eléctricas en el tejido cerebral subyacente. La aplicación de un solo pulso de EMT es conocida como EMT simple y la aplicación rítmica de varios pulsos es llamada EMT repetitiva (EMTr), que puede ser de frecuencia lenta o rápida.

El efecto inicial más sorprendente de la EMT fue la inducción de contracciones en músculos contralaterales al hemisferio cerebral estimulado, efecto que actualmente se emplea para establecer el umbral motor de cada individuo. Además de representar la posibilidad de investigar la integridad de las vías motoras, su aplicación se ha extendido al estudio de otras funciones cerebrales, entre ellas la modulación de las respuestas emocionales.

En voluntarios sanos, la aplicación de EMTr en las regiones prefrontales izquierda y derecha ha producido, respectivamente, estados transitorios de tristeza y alegría. Teniendo como fundamento las bases fisiopatológicas de la depresión y los efectos de la EMT sobre la excitabilidad cortical y el estado de ánimo, se la ha puesto a prueba como estrategia terapéutica en pacientes deprimidos. Los resultados son alentadores, comparables incluso con los obtenidos con tratamiento electroconvulsivo. Aunque diferentes grupos de investigadores han reproducido su efecto antidepressivo, las características inherentes al procedimiento hacen que dichos resultados no puedan tomarse como definitivos. Quizá la mayor limitación metodológica ha sido el diseño de una maniobra simulada que permita distinguir la respuesta al procedimiento activo del efecto placebo. Aún no se han definido completamente los parámetros de eficacia antidepressiva y se desconocen los mecanismos por los cuales ejerce este efecto. Es probable que en los próximos años se aclaren estos aspectos y se defina el lugar de la EMT en el tratamiento de la depresión.

Se ha estudiado también su efecto terapéutico en la manía, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por estrés posttraumático y la esquizofrenia, y se ha propuesto su utilidad en la investigación de los circuitos neuronales involucrados en la fisiopatología de éstos y otros trastornos psiquiátricos.

La combinación de la EMT con los estudios de neuroimagen ha permitido conocer los efectos de la primera en la actividad cerebral y es un área en rápido desarrollo.

La EMT ha demostrado ser una técnica segura, cuyo efecto secundario más preocupante es la producción de crisis convulsivas; afortunadamente, en este sentido, existen ya parámetros de seguridad y se han identificado condiciones que contraindican su uso.

Si bien aún es incierto el papel de la EMT en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, existen pocas dudas sobre su utilidad en el estudio no invasivo del funcionamiento cerebral en condiciones de normalidad y de enfermedad mental.

Palabras clave: Estimulación magnética transcraneal, depresión, trastornos psiquiátricos, seguridad.

Con la introducción de la estimulación magnética transcraneal (EMT) parece estar más próxima la reali-

zación del sueño de estimular el cerebro humano en forma no invasiva. Introducida a fines de los años ochenta para la evaluación de las vías motoras, su uso se ha extendido al estudio de otras funciones cerebrales y de la fisiopatología de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Además, potencialmente, sería una herramienta terapéutica.

Esta revisión ofrece una breve descripción de los principios básicos subyacentes a la EMT, así como de sus aplicaciones en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1874, Bartholow describió por primera vez la estimulación eléctrica directa de la corteza cerebral humana (4). Cerca de 20 años después, se publicaron los primeros documentos sobre la aplicación de estimulación magnética cuyos autores, Jaques D'Arsonval (12) y Silvanus Thompson (8), la aplicaron, respectivamente, en la retina y los músculos de la rana. d'Arsonval (12) diseñó un dispositivo capaz de generar estimulación con corriente alterna de 500 kHz, utilizando dos capacitores y una bobina que formaban un circuito oscilante. Informó que cuando la cabeza del sujeto se colocaba dentro de la bobina de inducción, presentaba fosfenos y vértigo, y en ocasiones síncope.

Varias décadas después se realizó la estimulación del nervio ciático en la rana y posteriormente en nervios periféricos humanos (6).

A principios de la década de 1980, Polson y cols. (56) describieron un prototipo de estimulador magnético para nervios periféricos y por primera vez se registraron potenciales motores evocados a partir de la estimulación magnética del nervio mediano.

En 1985, este mismo grupo logró realizar con éxito una estimulación magnética transcraneal e hizo las primeras evaluaciones clínicas (3). Se comprobó que la EMT era útil para evaluar las vías motoras: en sujetos sanos la estimulación sobre la corteza motora produce contracciones en los músculos de la mano contralateral, mientras que en pacientes con múltiples enfermedades neurológicas se observa una conducción más lenta. Otra característica que se dio a conocer entonces es que la EMT resulta indolora y sólo genera contracciones musculares superficiales descritas como una sensación de "piquetes" en la piel cabelluda.

Actualmente, se utilizan también las bobinas con forma de ocho, propuestas por Ueno (63). Estas inducen un campo eléctrico más concentrado que las bobinas circulares, haciendo posible una mayor focalización del estímulo, al situarlo en áreas de hasta 5 mm de diámetro. Otro desarrollo tecnológico im-

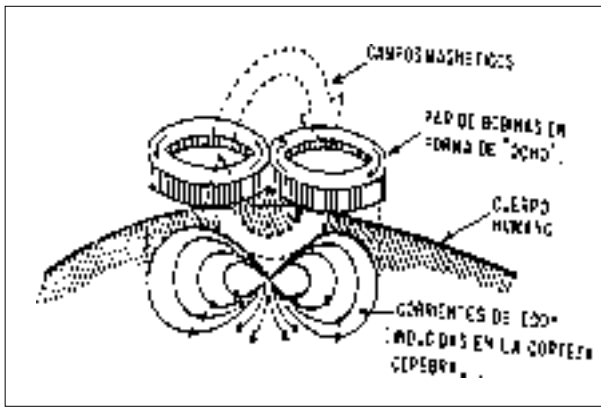


Fig.1. Se coloca una bobina en forma de "ocho" sobre la superficie del cráneo. Se aplica una corriente eléctrica a través de esta bobina la cual genera un campo magnético variable perpendicular a través del cráneo. El campo magnético induce corrientes eléctricas en el tejido cerebral. Fuente: Zapata A. y cols.: Teoría y aplicaciones de la estimulación magnética, presentación de un equipo diseñado en nuestro laboratorio. Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

portante es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), en la cual se aplican estímulos de 1 a 50 Hz (8). La EMTr es la técnica que actualmente se emplea en el estudio y tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA DEL CEREBRO

La estimulación magnética transcraneal se centra en la idea básica de concentrar corrientes de Eddy en una pequeña área, mediante un par de campos magnéticos pulsantes que actúan en oposición. Los equipos de estimulación magnética están compuestos por un sistema de capacitores de alto voltaje que generan pulsos breves de corriente eléctrica hacia una bobina en forma de anillo plano o de ocho, la cual se coloca sobre la superficie de la cabeza (Fig. 1). Los flujos de corriente transitorios generan un campo magnético cambiante de 100 a 200 microsegundos de duración y con una intensidad de 1-2 Teslas. Este campo magnético, a su vez, produce corrientes eléctricas en los tejidos cerebrales conductores, subyacentes a la bobina, y da como resultado la despolarización neuronal.

En la estimulación magnética, a diferencia de la estimulación eléctrica, el cráneo no actúa como resistencia, lo cual permite que la estimulación sea más focal, aunque, por otro lado, el campo magnético disminuye logarítmicamente conforme se aleja del anillo, y limita el efecto directo de despolarización a 2 cm por debajo de la superficie del cerebro (3, 8, 19, 59).

La estimulación sobre la corteza motora produce despolarización de los axones de las neuronas

piramidales, lo que activa grupos de neuronas de las vías motoras que pueden ser registrados como potenciales motores evocados (PEM) y como contracción muscular en los músculos de la mano contralateral al hemisferio estimulado (3). Ambos efectos han servido para establecer el umbral motor (UM) de cada individuo, es decir, la intensidad necesaria para producir contracciones en músculos determinados (55); la intensidad de la estimulación magnética habitualmente se expresa como el porcentaje del UM de cada sujeto.

La aplicación de un solo pulso de EMT es conocida como EMT simple y la aplicación rítmica de varios pulsos es llamada EMT repetitiva (EMTr). También se ha convenido en llamarla EMTr lenta cuando la frecuencia de estimulación es menor que 5 estímulos por segundo (5 Hz) y EMTr rápida cuando dicha frecuencia es mayor.

EFFECTOS DE LA EMT EN EL ESTADO DE ÁNIMO

Son pocos los trabajos que han investigado el efecto de la EMT en el estado de ánimo de voluntarios sanos. Tres estudios (25, 42, 49) encontraron que la EMTr aplicada en la región prefrontal izquierda produce estados sutiles de tristeza de acuerdo con las evaluaciones subjetivas que los sujetos sanos hacen de su estado de ánimo, mientras que la estimulación en la región derecha eleva las puntuaciones para la alegría. Si bien estos hallazgos son interesantes, es importante subrayar que no son del todo constantes. Los cambios afectivos se presentan desde los 20 min hasta 8 horas después del procedimiento y los parámetros de estimulación son diferentes. Sin embargo, los resultados son interesantes, en el contexto de la hipótesis de lateralidad hemisférica de la regulación del afecto (58). Esta hipótesis postula que el hemisferio cerebral izquierdo está encargado de las emociones positivas (p. ej, alegría), y el derecho, de las emociones negativas (p. ej, enojo, miedo, ansiedad y tristeza); la lesión de uno de ellos desencadenaría un desequilibrio de manera tal, que predominarían las emociones del hemisferio contrario. Bajo esta perspectiva y por el carácter focal y no invasivo de la estimulación, la EMT parece ser una herramienta útil en el estudio de éste y otros modelos de la generación cerebral de las emociones, sobre todo usada en combinación con otros procedimientos.

APLICACIÓN DE EMT EN LA DEPRESIÓN

En 1993, Höflich y cols. (33) informaron sobre los

primeros casos en que se aplicó EMT lenta en el vértex de 2 pacientes deprimidos resistentes, con resultados favorables muy modestos. Posteriormente, Grisaru y cols. (30) aplicaron una sola sesión de EMTr lenta en el vértex de 10 sujetos con depresión unipolar o bipolar y encontraron mejoría en la mitad de ellos. Kolbinger y cols. (37) estudiaron a 15 pacientes con depresión mayor: un grupo recibió EMTr simulada, un segundo grupo EMTr con intensidad menor al umbral motor (UM), y un tercero, EMTr con intensidad mayor al UM. Tras 5 días de EMTr lenta en el vértex, se encontró que los grupos con tratamiento activo tuvieron una reducción no significativa en la sintomatología depresiva, con tendencia a ser significativa en el grupo que recibió EMTr con intensidad menor al UM. Estos estudios iniciales no permitieron obtener conclusiones definitivas, pero hicieron sospechar que la EMTr podía tener actividad antidepressiva.

Basándose en la disminución de la actividad prefrontal izquierda en sujetos deprimidos (18), la mayor efectividad del tratamiento electroconvulsivo (TEC) unilateral izquierdo (46), y el mayor riesgo de depresión en pacientes con lesiones prefrontales izquierdas (18), George y Wasserman (21) propusieron que la EMTr aplicada en la región prefrontal podía tener un mayor efecto antidepressivo que al aplicarse en el vértex. Con esta idea, y para estudiar los efectos inmediatos de la EMTr, primero aplicaron EMTr rápida, lenta y simulada durante 5 días en 5 pacientes deprimidos, en las regiones prefrontales izquierda y derecha. Estos autores encontraron que la estimulación prefrontal izquierda produce mejoría mientras que la derecha empeora el estado de ánimo. Después, realizaron otro estudio (23), en el que 6 sujetos deprimidos resistentes recibieron EMTr rápida prefrontal izquierda, en sesiones de 20 trenes de 2 segundos de duración por 20 minutos al 80% del UM. Después de 5 días de EMTr, las calificaciones en la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D) disminuyeron en un 26%, y en 2 casos se observó una respuesta notable con EMTr durante más tiempo. Paralelamente, Conca y cols. (10), basándose en los hallazgos que habían obtenido en un estudio piloto previo, evaluaron el efecto de la EMTr lenta como tratamiento adicional al farmacológico en sujetos deprimidos, y observaron que el grupo que recibió EMTr logró una disminución mayor y más rápida de los síntomas depresivos.

Mediante un diseño metodológico más riguroso, Pascual-Leone y cols. (52) realizaron un estudio aleatorio, cruzado y controlado con simulación en 17 sujetos con depresión psicótica. Todos recibieron EMTr rápida durante cinco días en tres regiones craneales diferentes: vértex, prefrontal izquierda y prefrontal

derecha. Sus resultados mostraron una disminución significativamente mayor de la depresión con la EMTr prefrontal izquierda en comparación con las otras dos condiciones.

Los estudios anteriores dieron solidez al efecto antidepressivo de la EMTr, por lo que surgieron interrogantes respecto a las condiciones que posiblemente ofrecerían mayor efectividad y seguridad, tales como la región cerebral a estimular, la frecuencia y duración de los trenes de estímulos, la duración del intervalo entre los trenes y el número de días de estimulación. Se hicieron evidentes, asimismo, las dificultades metodológicas, como el diseño de la maniobra simulada y la condición ciega de los investigadores y los sujetos estudiados.

Algunos de los trabajos subsecuentes se centraron en intentar reproducir la actividad antidepressiva comparándola con una maniobra simulada. Además, también evaluaron las relaciones entre la acción antidepressiva y la frecuencia e intensidad de la estimulación.

En este sentido, Figiel y cols. (15) administraron EMTr rápida a 56 sujetos con depresión refractaria y obtuvieron una mejoría notable en casi la mitad de la muestra. Padberg y cols. (48) estudiaron tres grupos de sujetos deprimidos a quienes administraron en la región prefrontal izquierda EMTr lenta, rápida y simulada, respectivamente. Encontraron que los grupos que recibieron tratamiento activo obtuvieron una mejoría significativamente mayor en comparación con los del grupo de maniobra simulada, que no modifica la sintomatología. Nahas y cols. (45) evaluaron el efecto antidepressivo de diferentes parámetros de frecuencia de la EMTr y encontraron un mayor número de sujetos que respondieron al recibir EMTr a 5 Hz. Klein y cols. (38) evaluaron el efecto de la EMTr lenta en la región prefrontal derecha en 70 deprimidos con un diseño aleatorio controlado con simulación. Casi la mitad de los sujetos que recibió la EMTr activa tiene una puntuación final menor de 10 puntos en la HAM-D después de 10 días de estimulación. En uno de sus trabajos más recientes, George y cols. (20) estudiaron el efecto de diferentes frecuencias de la EMTr y encontraron un número significativamente mayor de sujetos que respondieron al tratamiento en los grupos que aleatoriamente recibieron estimulación activa en comparación con la simulada. Resultó interesante comprobar un mayor porcentaje de mejoría con la EMTr lenta, aunque ésta no difirió significativamente de la EMTr rápida.

La importancia de la frecuencia de estimulación radica no sólo en la magnitud del efecto antidepressivo sino también en sus efectos sobre la excitabilidad cortical y por consiguiente en la seguridad del procedimiento. De acuerdo con algunos estudios iniciales

en la corteza motora (53, 64, 65), la EMTr lenta (1 Hz) tiene efecto inhibitorio mientras que la EMTr rápida (10-20 Hz) produce un efecto excitatorio sobre la actividad neuronal.

La intensidad del estímulo en la EMT también está relacionada con estos aspectos. Recientemente, Nahas y cols. (45) han encontrado una disminución del 48% en el HAM-D al incrementar la intensidad de la estimulación al 100% del UM en comparación con una disminución del 18% al aplicar el 80% del UM. Estos autores indican que quizá puede variar la profundidad de penetración del estímulo o que tal vez existe un umbral para el efecto antidepresivo (21). Empleando la resonancia magnética funcional, Bohning y cols. (7) han observado que la estimulación de la corteza con alta intensidad (110% del UM) produce una mayor activación cerebral local y remota, comparada con la estimulación de menor intensidad (80% del UM).

La EMT guarda algunas similitudes con el tratamiento electroconvulsivo (TEC) y aunque se piensa que la primera lo sustituirá, la evidencia actual hace pensar que se trata de procedimientos con mecanismos de acción y efectos diferentes. En relación con esto, Grunhas y cols. (31) realizaron un estudio en el que 40 sujetos con depresión severa recibieron aleatoriamente EMTr prefrontal izquierda o TEC, e identificaron que la EMTr durante 4 semanas tiene un efecto similar al del TEC, aunque en los sujetos con depresión psicótica, el TEC es superior a la EMTr. Pridmore (54) aplicó TEC lateral izquierdo durante 2 semanas en un grupo de deprimidos y lo comparó con otro grupo que recibió un TEC seguido de 4 días de EMTr prefrontal izquierda. Después de 2 semanas, la mejoría fue similar en ambos grupos.

Aún se desconocen los mecanismos por los cuales la EMT ejerce un efecto antidepresivo. Los estudios de neuroimagen han mostrado que la EMT tiene efectos no sólo locales sino también subcorticales en estructuras como el cíngulo, la ínsula y la amígdala (21, 61). Se ha descrito que la EMT prefrontal prolonga la latencia de inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (9), efecto que se ha propuesto como subyacente a la actividad antidepresiva de la mayoría de los fármacos antidepresivos. En modelos animales se han observado cambios en el recambio de monoaminas cerebrales y otros efectos similares a los producidos por el TEC (16, 17).

Tomados en conjunto, todos estos estudios respaldan el efecto antidepresivo de la EMT, así como la seguridad de su aplicación; de hecho, sólo se ha publicado un estudio en el que el efecto antidepresivo de la EMTr no muestra diferencias significativas comparado con la maniobra placebo (40). Parecen estar

más definidos los parámetros de seguridad que los de eficacia. La región prefrontal izquierda se ha considerado como la más apropiada para recibir estimulación, pero pocos estudios han abordado específicamente la comparación con otras regiones como la prefrontal derecha. Es casi un consenso la aplicación de 10 sesiones diarias, pero se ha evaluado muy poco tanto el hecho de aplicar un número distinto de sesiones como el número de estímulos por sesión, el intervalo entre los trenes de estímulos y la intensidad de éstos.

En cuanto a los sujetos estudiados, básicamente se ha administrado EMT a sujetos deprimidos resistentes, con poco énfasis en las definiciones de resistencia a fármacos y algunas veces bajo medicación. En la depresión psicótica, los resultados parecen señalar que esta población de deprimidos es la que menos se beneficia de la EMT. Otro aspecto que merece más atención es la utilidad de la EMT como agente potencializador de los fármacos antidepresivos.

En el contexto metodológico, la maniobra simulada o placebo dista aún de tener realmente estas características, lo que impide distinguir de manera fidedigna la magnitud del efecto antidepresivo. Esto es sumamente importante si se tiene en cuenta que con un procedimiento como la EMT, que conlleva un contacto diario entre el paciente y el médico, la tasa de efecto placebo puede ser elevada.

Los estudios de neuroimagen han acompañado casi desde su inicio a la EMT, con la finalidad de dilucidar sus efectos cerebrales, y la combinación de ambos procedimientos se ha convertido en un área de rápido avance tecnológico y de hallazgos muy interesantes (61).

APLICACIÓN DE LA EMT EN OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La primera descripción del uso de EMT en un trastorno psiquiátrico corresponde a una paciente con paroplejía conversiva, en la que la EMT se utilizó para evaluar la integridad de la vía motora y hacer un diagnóstico diferencial (39).

El estudio del efecto de la EMT en otras condiciones psiquiátricas ha partido de los resultados obtenidos en la depresión. Basándose en la información sobre la lateralidad de los efectos de la EMT en voluntarios sanos y deprimidos, Grisar y cols. (29) condujeron un estudio en el que compararon el efecto de la EMTr rápida prefrontal derecha contra la aplicada en la región prefrontal izquierda, en 16 pacientes con manía y bajo tratamiento farmacológico. Identificaron una mejoría significativamente mayor en los que la recibieron en el lado izquierdo. Este hallazgo

brinda apoyo a la lateralidad de sus efectos y a su uso potencial en el tratamiento del trastorno bipolar.

Existen evidencias que involucran el área prefrontal en la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Teniendo esto en cuenta, Greenberg y cols. (26) han estudiado los efectos inmediatos de una sesión de EMTr rápida en las regiones prefrontal derecha, izquierda y occipital de 12 pacientes con TOC; la aplicación en el área prefrontal derecha produce una reducción significativa en las compulsiones durante las 8 horas siguientes, mientras que en el lado izquierdo sólo se reducen durante los primeros 30 min. Ninguna de las maniobras tiene efectos sobre las ideas obsesivas. Empleando la EMT se ha identificado la existencia de una reducción de la actividad neuronal inhibitoria en los sujetos con TOC (27); hay informes sobre hallazgos similares en el síndrome de Gilles de la Tourette (68). Se sugiere que estos hallazgos pueden estar relacionados con el comportamiento motor intrusivo presente en ambas condiciones.

También se ha empleado la EMT en el trastorno por estrés postraumático (TEP). Existe un informe de dos casos de TEP resistentes a otros tratamientos en los que disminuyó la frecuencia de los síntomas con EMTr lenta en la región prefrontal derecha (43). En ambos casos se identificaron decrementos en el metabolismo cerebral, predominantemente en el lado derecho, asociados a la EMT. Grisar y cols. (28) también han dado a conocer efectos terapéuticos al aplicar EMTr lenta en la corteza motora de sujetos con TEP.

En pacientes esquizofrénicos se ha descrito la disminución de los síntomas negativos (19), de las alucinaciones auditivas (32) y de la velocidad de conducción de las vías motoras (57). Esta población parece ser una de las menos atractivas para aplicar EMT en su estudio o tratamiento.

SEGURIDAD

No obstante su característica de procedimiento no invasivo, la EMT puede producir efectos indeseables, algunos ya conocidos y otros aún en investigación.

Crisis epilépticas

El efecto indeseable más preocupante de la EMT es la inducción de crisis convulsivas. Se han inducido crisis parciales motoras y generalizadas con EMT simple en varios pacientes con enfermedad vascular cerebral u otras enfermedades del sistema nervioso central

(13, 34, 36, 41, 67), algunas de las cuales ocurrieron varios minutos después de que había terminado la estimulación. De hecho, uno de estos pacientes desarrolló epilepsia, presumiblemente debido a una lesión subyacente.

Hasta 1999 se tenía conocimiento de 8 casos de convulsiones producidas por EMTr de alta frecuencia en 7 estudios independientes en todo el mundo (41, 66, 67). Una crisis convulsiva generalizada se presentó en un sujeto con epilepsia del lóbulo temporal, 6 se originaron en voluntarios sanos y una más en un paciente deprimido bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos y neurolepticos.

En 3 de los casos, se mencionaron dos crisis convulsivas en estudios en los cuales la intensidad, frecuencia y duración de la EMTr se encontraba dentro de los lineamientos de seguridad pero con intervalos intertrenes más cortos. Ninguno de los sujetos presentó secuelas físicas duraderas. En la mayoría de ellos se obtuvo de inmediato un electroencefalograma (EEG) que mostró lentificación y que volvió a ser normal 1 o 2 días después. No existen pruebas que sugieran que la inducción de una convulsión o incluso una serie de convulsiones (como el TEC) facilite nuevas convulsiones (13).

Se ha informado que se produce síncope en algunos sujetos normales al aplicárseles EMT (67), lo cual se cree que pueda ser un efecto poco probable de la estimulación cerebral pero que requiere investigación adicional. Lo mismo ha ocurrido con la presencia de pseudoconvulsiones, las cuales pueden confundirse con convulsiones reales en ausencia de monitorización electroencefalográfica.

Con el propósito de que el riesgo de convulsiones sea el mínimo posible, se han propuesto límites en los parámetros de estimulación, basados en la experiencia internacional (41, 67).

Efectos neuropsicológicos

En 1993, Pascual Leone y cols. (51) publicaron los resultados de un estudio de seguridad de la EMTr en 9 sujetos normales a quienes se sometió a evaluación antes y después de recibir EMT en diferentes localizaciones craneales y a diferentes frecuencias e intensidades de los estímulos. En la evaluación neuropsicológica se incluyeron las pruebas de evocación inmediata y a los 20 minutos de la Escala de Memoria de Wechsler Revisada (WMS-R), recuerdo selectivo, fluidez de palabras, prueba de nominación de Boston, prueba seriada de tiempo de reacción y prueba de tareas de identificación (Paradigma de Posner). No se encontró ningún efecto significativo de la EMTr; sin embargo, se identificó una tendencia

al acortamiento del tiempo de reacción motora y un incremento de la memoria verbal en los sujetos que recibieron el mayor número de estímulos a las más altas frecuencias e intensidades.

En otro estudio de seguridad de un estimulador de manufacturación reciente, Wasserman y cols. evaluaron (65) los efectos neuropsicológicos de dos diferentes frecuencias de estimulación (1 Hz y 20 Hz). El único hallazgo cognoscitivo relevante fue la tendencia a una mayor demora de la evocación, en los sujetos que recibieron estimulación a 20 Hz. Jahanshahi y cols. (35) tampoco encontraron cambios significativos en las funciones cognoscitivas al aplicar EMTr en 6 sujetos sanos.

También se han realizado evaluaciones cognoscitivas en sujetos deprimidos sometidos a EMTr. Lejos de producir efectos adversos, se ha observado mejoría en la memoria verbal y la atención auditiva (2, 41, 62).

Al parecer, cuando la estimulación tiene lugar dentro de los rangos de seguridad que se han propuesto para la EMTr no hay cambios neuropsicológicos significativos, por lo que se piensa que existe un umbral para la afectación de las funciones cognoscitivas. Sin embargo, aún hacen falta estudios dirigidos específicamente a los efectos cognoscitivos, ya que toda la información proviene de los estudios de seguridad de la EMT.

Efectos hormonales

En uno de los estudios de seguridad (51), se midieron los niveles de prolactina, hormona adrenocorticotrópica, tirotropina, hormona luteinizante y folículo estimulante, antes y después de la EMTr. Sólo se encontraron cambios en un sujeto en el cual se presentó una convulsión accidental.

Wasserman y cols. (65) indicaron cambios transitorios mínimos en los niveles de prolactina después de la EMTr. George y cols. (25) y Szuba y cols. (60) han encontrado incrementos estables en las mediciones periféricas de tirotropina después de estimular la corteza prefrontal.

Efectos inmunológicos

Amassian y cols. (1) informaron que el número de linfocitos T CD8+ se incrementa hasta en un 100% con la EMT simple del lado izquierdo, y que disminuye con la del lado derecho.

Estos cambios desaparecen en 48 horas y son comparables con los que pueden encontrarse en situaciones de estrés leve, en variaciones del ritmo circadiano y el ciclo menstrual.

Efectos auditivos

Counter y cols. (11) han informado que el artefacto magneto-acústico generado por una bobina de estimulación de 2 Teslas produce picos sonoros de 131-142 dB, y ocasiona cambios permanentes del umbral auditivo y lesiones celulares en el oído interno de conejos expuestos a estimulación de un solo pulso. Pascual-Leone y cols. (51) han descrito la presencia de cambios transitorios en el umbral auditivo de humanos. Ante estos efectos se recomienda la utilización de protecciones de esponja en el oído externo de los sujetos expuestos a estimulación, tanto pacientes como investigadores.

Contraindicaciones

Se han determinado algunas circunstancias en las que debiera evitarse la EMT, o bien, proceder con extrema precaución; esto, sobre todo, con la finalidad de no inducir crisis convulsivas (41, 67).

La población en mayor riesgo de presentar crisis epilépticas con la EMTr es la de los sujetos con historia personal o familiar de epilepsia. También son sujetos de alto riesgo los que presentan objetos metálicos en cualquier región de la cabeza (esto incluye la presencia de esquirlas, clips, placas o bombas implantadas para la infusión de medicamentos), a excepción de la boca; los pacientes con hipertensión endocraneana, infartos cerebrales, traumatismos craneoencefálicos o lesiones cerebrales producidas por cirugías u otras enfermedades como la neurocisticercosis, tumores, meningitis y encefalitis. También se ha indicado que hay riesgo para pacientes con enfermedades cardíacas severas o portadores de marcapaso o electrodos implantados en el corazón, ya que se puede facilitar la conducción eléctrica y haber fallas en su operación.

Se recomienda evitar el uso de la EMT en niños, mujeres embarazadas o en aquéllas en las que se sospeche embarazo, aun cuando Nahas y cols. (44) describieron un caso exitoso y seguro de EMTr en una paciente embarazada deprimida. Se debe proceder con cautela en pacientes que reciben medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos) o en abstinencia de la ingesta de alcohol.

En términos generales se mantiene la propuesta de emplear la EMTr siempre que los beneficios superen a los riesgos.

CONCLUSIONES

En el ámbito de los trastornos afectivos los resultados obtenidos con la EMTr son muy alentadores pero no definitivos. Aún existe mucho por conocer y en diferentes centros del mundo se trabaja en ello. Es probable que en los próximos años se determine con claridad su capacidad y lugar terapéutico, pero existen pocas dudas sobre su utilidad para investigar los mecanismos cerebrales de la conducta humana.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a MS George, J Lorberbaum, Z Nahas y EM Wassermann el habernos proporcionado parte de los trabajos para esta revisión, así como el adiestramiento en EMTr.

REFERENCIAS

1. AMASSIAN VE, HENRY, K, DURKIN, H, CHICE S, CRACCO IB y cols.: Human immune functions are differentially affected by left-sided vs. right-sided magnetic stimulation of temporo-parietal cortex. *Neurology*, 44:A 133, 1994.
2. AVERY DH, CLAYPPOLE K, ROBINSON L, NEUMAIER JF, DUNNER DL, y cols.: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: Preliminary data. *J Nerv Ment Dis*, 187:114-117, 1999.
3. BARKER AT, JALINOUS, FREESTON I: Non invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1:1106-1107, 1985.
4. BARTHOLOW R: Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci*, 67:305-313, 1874.
5. BELMAKER RH, GRISARU N: Does TMS have bipolar efficacy in both depression and mania? *Biol Psychiatry*, 43:755, 1998.
6. BICKFORD RG, FREMMING BD: Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *6th Int Conf Med Electr Biol Eng*, Tokio, 7-6, 1965.
7. BOHNING DE, SHASTRI A, MCCONELL KA, NAHAS Z y cols.: A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry*, 45:385-394, 1999.
8. CADWELL, J: Principles of magnetolectric stimulation. En: Chokroverty S (ed.). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Butterworth, Stoneham, 13-32, 1989.
9. COHRS S, TERGAU F, RIECH S, KASTNER S y cols.: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*, 9:3439-3443, 1998.
10. CONCA A, KOPPI S, KONIG P, SWOBODA W, KRECKE N: Transcranial Magnetic stimulation: A novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiol*, 34:204-207, 1996.
11. COUNTER SA, BORG E, LOFQVIST L: Acoustic trauma in extracranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 78:173-184, 1991.
12. D'ARSONVAL A: Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol* (París) 3:450-457, 1896.
13. DEVINSKY O, DUCHOWNY MS: Seizures after convulsive therapy: a retrospective case survey. *Neurology*, 33:921-925, 1983.
14. FAUTH C, MAYER BU, PROSIEGEL M, ZIHL J, CONRAD B: Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke (letter). *Lancet*, 339:87-89, 1992.
15. FIGIEL GS, EPSTEIN C, MCDONALD WM, AMAZON-LEECE J, FIGIEL L, SALDIVIA A, GLOVER S: The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10:20-25, 1998.
16. FLEISCHMANN A, STEPPPEL J, LEON A, BELMAKER RH: The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 4:449-450, 1994.
17. FLEISCHMANN A, STERNHEIM A, ETGEN AM, LI C, GRISARU N, BELMAKER RH: Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm*, 103:1361-1366, 1996.
18. GEORGE MS, KETTER TA, POST RM: Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2:59-72, 1994.
19. GEORGE MS, LISANBY SH, SACKEIM HA: Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 56:300-311, 1999.
20. GEORGE MS, NAHAS Z, MOLLOY M, SPEER AM, OLIVER NC, LI B, ARANA GW, RISCH SC, BALLENGER JC: A controlled trial of daily transcranial magnetic stimulation (TMS) of the left prefrontal cortex for treating depression. *Biol Psychiatry*, 48:962-970, 2000.
21. GEORGE MS, NAHAS Z, SPEER AM, KIMBRELL TA y cols.: Transcranial magnetic stimulation: A new method for investigating the neuroanatomy of depression. En: Ebert D, Ebmeier KP (eds.). *New Models Depression*, Basilea, 94-122, 1998.
22. GEORGE MS, SPEER AM, MOLLOY M, NAHAS Z y cols.: Low-frequency daily left prefrontal rTMS improves mood in bipolar depression: a placebo controlled case report. *Hum Psychopharmacol*, 13:271-275, 1998.
23. GEORGE MS, WASSERMANN EM, WILLIAMS WA, CALLAHAN A y cols.: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, 6:1853-1856, 1995.
24. GEORGE MS, WASSERMANN EM, WILLIAMS WE, KIMBRELL TA y cols.: Mood improvements following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 154:1752-1756, 1997.
25. GEORGE MS, WASSERMAN EM, WILLIAMS WA, STEPPPEL J y cols.: Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8:172-180, 1996.
26. GREENBERG BD, GEORGE MS, DEARING J, BENJAMIN J, SCHLAEPFER T y cols.: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*, 154:867-869, 1997.
27. GREENBERG BD, ZIEMANN U, HARMON A, MURPHY DL, WASSERMANN EM: Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 352:881-882, 1998.

28. GRISARU N, AMIR M, COHEN H, KAPLAN Z: Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 44:52-55, 1998.
29. GRISARU N, CHUDAKOV B, YAROVSLAVSKY Y, BELMAKER RH: TMS in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*, 155:1608-1610, 1998.
30. GRISARU N, YAROVSLAVSKY U, ABARBANEL J, LAMBERG T, BELMAKER RH: Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 4:287-288, 1994.
31. GRUNHAUS L, DANNON P, SCRIEBER S: Effects of transcranial magnetic stimulation on severe depression: similarities with ECT. *Biol Psychiatry*, 43:76, 1998.
32. HOFFMAN R, BOUTROS N, BERMAN R, KRISTAL J, CHARNEY D: Transcranial magnetic stimulation and hallucinated voices. *Biol Psychiatry*, 43:93, 1998.
33. HOFLICH G, KASPER S, HUFNAGEL A, RUHRMAN S, MOLLER HJ: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol*, 8:361-365, 1993.
34. HOMBERG V, NETZ J: Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex (letter). *Lancet*, 2:1223, 1989.
35. JAHANSHAHI M, RIDDING MC, LIMOUSIN P, PROFICE P y cols.: Rapid rate transcranial magnetic stimulation – a safety study. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 105:422-429, 1997.
36. KANDLER R: Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 335:469-470, 1990.
37. KOLBINGER HM, HOFLICH G, HUFNAGEL A, MOLLER HJ, KASPER S: Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol*, 10:305-310, 1995.
38. KLEIN E, KREININ I, CHRISTYAKOV A, KOREN D y cols.: Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 56:315-320, 1999.
39. JELLINEK DA, BRADFORD R, BAILEY I: The role of motor evoked potentials in the management of hysterical paraplegia: case report. *Paraplegia*, 30:300-302, 1992.
40. LOO C, MITCHELL P, SACHDEV P, MCDARMONT B, GANDEVIA S: rTMS: A sham-controlled trial in medication-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 43:95, 1998.
41. LORBERBAUM JP, WASSERMANN EM: Safety concerns of TMS. En: MS George MS, Belmaker RH (eds.). *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, 141-161, Washington, 1999.
42. MARTIN JD, GEORGE MS, GREENBERG BD, WASSERMANN EM y cols.: Mood effects of prefrontal repetitive high-frequency TMS in healthy volunteers. *CNS Spectrums*, 2:53-68, 1997.
43. MCCANN UD, KIMBRELL TA, MORGAN CM, ANDERSON T y cols.: Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55:276-279, 1998.
44. NAHAS Z, BOHNING DE, MOLLOY MA, OUSTZ JA, RISCH SG, GEORGE MS: Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of an anxious depression in pregnancy: A case report. *J Clin Psychiatry*, 60:50-52, 1999.
45. NAHAS Z, SPEER AM, MOLLOY M, ARANA GW, y cols.: Preliminary results concerning the roles of frequency and intensity in the antidepressant effect of daily left prefrontal rTMS. *Biol Psychiatry*, 43:94, 1998.
46. NOBLER MS, SACKEIM HA, PROHOVNIK I, MOELLER JR y cols.: Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry*, 51:884-897, 1994.
47. NOBLER MS, TENEBACK CC, NAHAS Z, BOHNING DE y cols.: Structural and functional neuroimaging of ECT and TMS. *Depress Anxiety*, 12:144-56, 2000.
48. PADBERG F, HAAG C, ZWANZGER P, THOMA H, KATHMAN N y cols.: Rapid and slow transcranial magnetic stimulations are equally effective in medication-resistant depression: a placebo-controlled study. *CINP abstracts*, 21:103, 1998.
49. PASCUAL-LEONE A, CATALA MD, PASCUAL AP: Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, 46:499-502, 1996.
50. PASCUAL-LEONE A, COHEN LG, SHOTLAND LI, y cols.: No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 42: 647-651, 1992.
51. PASCUAL-LEONE A, HOUSE CM, REEVES K, SHOTLAND LI y cols.: Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 89:120-130, 1993.
52. PASCUAL-LEONE A, RUBIO B, PALLARDO F, CATALA MD: Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet*, 348:233-238, 1996.
53. PASCUAL-LEONE A, VALLS-SOLE J, WASSERMANN EM, BRASIL-NETO JP, HALLET M: Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117:847-858, 1994.
54. PRIDMORE S: Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*, 12:118-23, 2000.
55. PRIDMORE S, FILHO JAF, NAHAS Z, LIBERATOS C, GEORGE MS: Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological and a visualization of movement method. *J ECT*, 14:25-27, 1998.
56. POLSON MJR, BARKER AT, FREESTON IL: Stimulation of nerve trunks with time varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*, 20:243-244, 1982.
57. 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*, 169:690-695, 1996.
58. ROSS DE, HOMAN RW, BUCK R: Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions: Implications for developing a comprehensive neurology for emotions, repression and the subconscious. *Neuropsychol Behav Neurol*, 7:1-19, 1994.
59. ROTH BJ, SAYPOL JM, HALLET M, COHEN LG: A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 81:47-56, 1991.
60. SZUBA M, KNIGHT D, KASTENBERG J, O'REARDON J y cols.: Acute effects of TMS on serum TSH in major depression. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 107:97P, 1998.
61. TENEBACK CC, NAHAS Z, SPEER AM, MOLLOY M y cols.: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4:426-435, 1999.
62. TRIGGS WJ, MCCOY KJM, GREER R, ROSSI F, BOWERS

- D y cols.: Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*, 45:1440-1446, 1999.
63. UENO S, TASHIRO T, HARADA K: Localized stimulation of neural tissue in the brain means of paired configuration of time varying magnetic fields. *J Appl Phys*, 64:5862-5864, 1988.
 64. VALLS-SOLE J, PASCUAL-LEONE A, WASSERMANN EM, HALLET M: Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 85:355-364, 1992.
 65. WASSERMAN EM, GRAFMAN J, BERRY C, HOLLNAGEL C y cols.: Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:412-417, 1996.
 66. WASSERMANN EM, COHEN LG, FLITMAN SS, CHEN R, HALLET M: Seizures in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimuli (letter). *Lancet*, 347:825, 1996.
 67. WASSERMANN EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and recommendations from de International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Stimulation June 5-7, 1996. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 108:1-16, 1998.
 68. ZIEMANN U, PAULUS W, ROTHENBERGER A: Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*, 154:1277-1284, 1997.