

## La Stimolazione Magnetica Transcranica come nuova metodica d'intervento nei disturbi neurologici e psicopatologici

### *Transcranial magnetic stimulation (TMS) as a new therapeutic approach for neurological and psychiatric disorders*

Laura Sagliano<sup>1</sup>, Francesco De Bellis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

<sup>2</sup> *Ricercatore indipendente*

#### **Abstract**

Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) sono state impiegate nella valutazione dell'eccitabilità corticale, nella mappatura di funzioni corticali negli individui sani, nella diagnosi di disturbi neurologici, e con finalità terapeutiche. Una delle tecniche NIBS più utilizzata è la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Essa genera campi magnetici di breve durata che inducono un flusso di corrente elettrica di debole intensità nel tessuto cerebrale. La TMS è utilizzata per modulare l'attività di specifiche regioni cerebrali in pazienti neurologici e psichiatrici allo scopo di fornire nuove strategie terapeutiche. In questa rassegna riassumiamo: 1) le caratteristiche della TMS e dei protocolli di stimolazione; 2) il potenziale terapeutico della TMS nel trattamento dei disturbi neurologici e psicopatologici.

#### **Parole chiave**

TMS; stimolazione cerebrale non invasiva; neuromodulazione; disturbi psichiatrici; neuroriabilitazione.

Autore responsabile per la corrispondenza: Laura Sagliano, Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta. E-mail: [laura.sagliano@unicampania.it](mailto:laura.sagliano@unicampania.it)

### Abstract

Noninvasive brain stimulation techniques (NIBS) have been applied in the evaluation of cortical excitability, in mapping of cortical functions in healthy individuals, in disease diagnosis, and with therapeutics purposes. One of the most widely used NIBS techniques is the transcranial magnetic stimulation (TMS). TMS generates brief magnetic fields that can induce electric currents in the brain. TMS is used to modulate brain regions of neurologic and psychiatric patients to provide new treatment strategies. In this review, we summarize: (1) TMS characteristics and protocols; and (2) the therapeutic potential of TMS in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

### Keywords

TMS; non-invasive brain stimulation; neuromodulation; psychiatric disorders; neurorehabilitation

### Introduzione

Le tecniche di stimolazione cerebrale non-invasiva (*noninvasive brain stimulation techniques* - NIBS) sono state applicate nella diagnosi di disturbi neurologici, nella valutazione dell'eccitabilità corticale, per scopi terapeutici e, in individui sani con finalità di ricerca, per la mappatura corticale dei processi cognitivi (Burke et al., 2019). Sono state proposte diverse tecniche di stimolazione non invasiva che utilizzano la corrente elettrica oppure campi magnetici somministrati sul cuoio capelluto.

Una delle NIBS più ampiamente utilizzate è la stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation* – TMS). La TMS genera campi magnetici brevi e rapidamente variabili che possono indurre correnti elettriche nel tessuto cerebrale. La prima applicazione della TMS su un essere umano si deve a Barker e colleghi (1985); da allora la tecnica si è dimostrata sicura e ben tollerata, con effetti collaterali minimi. Essa rappresenta uno strumento ottimale per studiare il funzionamento di specifiche regioni o circuiti cerebrali. La TMS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica descritto da Michael Faraday nel 1831. Essa funziona per mezzo di una bobina (*coil*), posizionata tangenzialmente al cuoio capelluto, che genera un campo magnetico perpendicolare al piano della bobina stessa. Il campo magnetico attraversa la pelle, il cuoio capelluto, il cranio, e raggiungere il cervello. Nel tessuto cerebrale, tale campo magnetico induce una corrente elettrica perpendicolare alla sua direzione, e quindi parallela al piano del *coil*, che depolarizza la membrana neuronale oltre la soglia di generazione di potenziali d'azione. In tal modo, un singolo impulso elettromagnetico della durata di circa un millisecondo provoca la scarica simultanea di gruppi di neuroni all'interno della regione bersaglio.

Il “Gruppo di Consenso sulla sicurezza della TMS” della Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica (*Safety of TMS Consensus Group*; Rossi et al., 2009; Rossini et al., 2015) ha delineato i rischi associati alla tecnica e le linee guida di sicurezza per il suo impiego. Inoltre, diverse meta-analisi (Janicak et al., 2008; Machii et al., 2006) che hanno indagato gli effetti avversi della TMS, sia in contesti clinici che di ricerca, supportano la sicurezza generale e la buona tollerabilità della tecnica. Gli effetti collaterali riportati più spesso sono mal di testa e dolore al collo, che si ritiene siano legati non alla TMS in sé, ma alla tensione muscolare dovuta alle ripetute contrazioni

di gruppi muscolari (prima di raggiungere il cervello l'impulso elettromagnetico attraversa e stimola i muscoli), alla sensazione di picchietto sul cuoio capelluto e alla postura assunta dal partecipante durante la procedura. Generalmente, comunque, il dolore si risolve spontaneamente nel giro di minuti o ore. Molto più raramente, può verificarsi una crisi epilettica come effetto avverso della stimolazione (Burke et al., 2019). In ogni caso, il rispetto delle linee guida internazionali, riduce al minimo sia il rischio di effetti comuni che di quelli rari.

Nelle neuroscienze, la TMS è stata utilizzata per oltre 25 anni su individui sani e su pazienti per studiare il ruolo causale di una data regione o rete cerebrale in un processo cognitivo o comportamentale. Ciò è reso possibile dal fatto che in contesti sperimentali controllati la TMS può produrre “lesioni virtuali” nel cervello sano. Una lesione virtuale consiste nella alterazione funzionale indotta dalla stimolazione nella regione cerebrale bersaglio, causata dalla modulazione transitoria del funzionamento neuronale a livello locale (Pascual-Leone et al., 2000). Il termine “virtuale” è utilizzato a significare che le lesioni non sono reali, ovvero non viene prodotta alcuna alterazione morfologica o strutturale nelle regioni stimolate, e che gli effetti della stimolazione sono transitori e di breve durata. La TMS può anche essere combinata con altre tecniche, come l'elettroencefalografia (EEG) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), per fornire dati neurofisiologici e di neuroimmagine a supporto delle osservazioni comportamentali e contribuire a stabilire nessi di causalità tra l'attività cerebrale in una data regione e il comportamento del soggetto (Burke et al., 2019).

In contesti clinici, la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (*repetitive TMS* - rTMS) è considerata un promettente trattamento non-invasivo per una varietà di condizioni neuropsichiatriche (Soma et al., 2022). La rTMS viene applicata a un'area cerebrale bersaglio per diversi minuti, inducendo effetti “postumi” che perdurano cioè dopo la stimolazione e la cui natura dipende dalla frequenza di stimolazione stessa. In generale, una stimolazione rTMS a bassa frequenza (impulsi con frequenza  $\leq 1$  Hz) riduce l'eccitabilità corticale mentre la stimolazione ad alta frequenza (5–20 Hz) la aumenta (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1994). Un altro protocollo TMS, la stimolazione *theta-burst* (TBS; “raffiche” di tre impulsi a 50 Hz ripetuti a intervalli di 200 ms) induce effetti più duraturi con tempi di applicazione più brevi rispetto ai paradigmi rTMS convenzionali (Cirillo et al., 2017).

Nella clinica la TMS può avere molteplici impieghi potenziali e sono state condotte diverse revisioni della letteratura e meta-analisi nel tentativo di definire linee guida basate sull'evidenza per le principali applicazioni terapeutiche (e.g., Kesikburun, 2022; Lefaucheur et al., 2014). In questa revisione sintetizzeremo le potenziali applicazioni cliniche della TMS nei disturbi neurologici e psichiatrici.

## La TMS nei disturbi neurologici

Grazie alla sua potenziale capacità di indurre plasticità cerebrale, la TMS può essere considerata un'opzione terapeutica utile per diverse condizioni neurologiche. In effetti, è stata studiata un'ampia gamma di applicazioni mediche della TMS con successo variabile (Iriarte e George, 2018)

e, sebbene la disomogeneità delle dimensioni campionarie e dei parametri di stimolazione tra i diversi studi limiti la generalizzabilità dei risultati, sono emerse diverse applicazioni promettenti.

L'ictus ischemico o emorragico è la condizione neurologica maggiormente studiata in cui la neuromodulazione mediante TMS viene impiegata per la neuroriabilitazione. In individui emiparetici dopo l'ictus, sono stati riportati risultati positivi in termini di miglioramento della velocità di deambulazione e di aumento della forza di prensione a seguito di trattamento con protocolli rTMS a bassa frequenza applicata sull'emisfero sano (Ghayour-Najafabadi et al., 2019; He et al., 2020; Tung et al., 2019). Una recente meta-analisi (Yao et al., 2020) ha dimostrato anche che la rTMS a bassa frequenza combinata con la logopedia può ridurre i sintomi afasici con un miglioramento della denominazione, della comprensione, del linguaggio scritto e della comunicazione funzionale. La rTMS combinata con la riabilitazione convenzionale si è dimostrata efficace nel trattamento dell'emeinergenza spaziale unilaterale migliorando l'esecuzione delle attività della vita quotidiana (Fan et al., 2018; Salazar et al., 2018).

Altri studi hanno dimostrato la capacità della rTMS di ridurre il declino cognitivo, il dolore neuropatico e la dipendenza dal fumo in pazienti geriatrici (Iriarte e George, 2018). Nella loro meta-analisi, Begemann et al. (2020) hanno valutato l'efficacia della TMS e della stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) sulle funzioni cognitive in diversi disturbi cerebrali, come schizofrenia, depressione, demenza, malattia di Parkinson, ictus, lesioni cerebrali traumatiche e sclerosi multipla. Gli autori hanno riportato un effetto positivo di entrambe le tecniche, rispetto alla condizione di controllo (stimolazione "sham", cioè finta), sulla memoria di lavoro e l'attenzione/vigilanza.

Per quanto riguarda i siti di stimolazione, la corteccia prefrontale dorsolaterale (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC) è il bersaglio più frequente nella neuroriabilitazione. Ciononostante, altri studi di neurostimolazione (per una rassegna si veda Burke et al., 2019) hanno indagato l'efficacia della stimolazione della corteccia motoria per il trattamento del dolore cronico, delle cortecce premotoria e motoria supplementare per il trattamento dei disturbi del movimento, della corteccia occipitale per il trattamento dell'emigrania e del focus epilettogeno per il trattamento dell'epilessia. In sostanza, il sito da stimolare dipende principalmente dal network funzionale responsabile dell'alterazione cognitiva, motoria o comportamentale.

La TMS è stata impiegata anche per trattare pazienti con demenza e disturbo cognitivo lieve (*mild cognitive impairment* – MCI) con risultati incoraggianti (Antczak et al., 2021). Nella malattia di Alzheimer (*Alzheimer disease* - AD), la TMS erogata uni- o bilateralmente sulla DLPFC, oppure ad alta frequenza (tra 10 e 20 Hz) sul precuneo, ha determinato effetti benefici documentati dalle prestazioni in diversi test cognitivi, come l'AD Assessment Scale – subscala cognitiva (ADAS-cog), il Mini Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MOCA; per una rassegna si veda Antczak et al., 2021). L'efficacia della TMS nel MCI è stata valutata da due studi di meta-analisi che hanno riportato effetti benefici sulle funzioni esecutive e sulla memoria (Chou et al., 2020; Jiang et al., 2021). In particolare, la rTMS a bassa frequenza sulla DLPFC destra può migliorare le prestazioni mnesiche, mentre la rTMS sul giro frontale inferiore può migliorare

le funzioni esecutive (Chou et al., 2020). In un *trial* pilota condotto da Rektorova e collaboratori (2005) su pazienti con demenza vascolare, la rTMS sulla DLPFC sinistra ha indotto miglioramenti nelle funzioni esecutive. Infine, solo uno studio ha valutato l'impiego della rTMS nella demenza a corpi di Lewy, mostrando un miglioramento dei sintomi depressivi (Takahashi et al., 2009).

### La TMS nelle condizioni psicopatologiche

Nell'ambito dei disturbi psichiatrici, il protocollo maggiormente riconosciuto è l'applicazione della TMS nelle depressioni resistenti ai farmaci (Brunoni et al., 2017). Nella depressione, la TMS è utilizzata per incrementare l'eccitabilità della DLPFC sinistra dal momento che nella maggior parte dei pazienti con depressione la DLPFC sinistra appare ipoattiva (Baxter et al., 1989; Fitzgerald et al., 2006) e l'efficacia delle farmacoterapie antidepressive è risultata associata all'incremento dell'attività metabolica in questa regione (Mayberg et al., 2000).

Nella loro revisione sistematica, Sagliano e colleghi (2019) hanno esaminato l'applicazione delle NIBS in pazienti con disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder - GAD*), riportando in particolare i risultati di 4 studi di TMS (di cui 3 *trial* clinici randomizzati) e di uno studio su caso singolo con tDCS. Tutti questi studi hanno utilizzato la DLPFC come bersaglio, eccetto uno in cui è stata stimolata la corteccia parietale. Nel complesso i risultati di questo lavoro suggeriscono che le NIBS possono ridurre i sintomi ansiosi e che il miglioramento risulta stabile al *follow-up*. Secondo gli autori, poiché gli studi di neurostimolazione su pazienti con GAD sono limitati, sono necessari ulteriori studi controllati con l'impiego di condizioni *sham* per chiarire i meccanismi di azione delle NIBS, ottimizzare i protocolli di stimolazione e verificare ulteriormente l'efficacia nel migliorare i sintomi d'ansia (Sagliano et al., 2019).

Come si può osservare dagli studi già menzionati, anche nei disturbi psicopatologici la corteccia prefrontale costituisce il bersaglio più frequente della stimolazione, così come avviene per i disturbi neurologici. Sono stati sviluppati infatti numerosi protocolli di neurostimolazione che hanno come bersaglio la corteccia prefrontale (per una rassegna si veda Burke et al., 2019), nel trattamento delle dipendenze (DLPFC destra/sinistra), del disturbo ossessivo-compulsivo (corteccia orbitofrontale sinistra), dell'anoressia nervosa (DLPFC sinistra), dei sintomi negativi della schizofrenia (DLPFC destra/sinistra) e del disturbo posttraumatico da stress (DLPFC destra). Altri protocolli che prevedono la stimolazione della corteccia temporo-parietale sinistra sono stati sviluppati per trattare le allucinazioni uditive in pazienti con schizofrenia. Come per i disturbi neurologici, il sito da stimolare dipende principalmente dal network funzionale responsabile delle diverse condizioni psicopatologiche.

Tornando alle dipendenze, il trattamento classico combina interventi farmacologici e psicosociali (Anton et al., 2005; Soyka et al., 2011). Come suggerito da Antonelli e collaboratori (2021) data la relazione tra la dipendenza da sostanze e le alterazioni dei sistemi di neurotrasmettitoriali, la rTMS sulla corteccia prefrontale mediale e dorsolaterale potrebbe essere utile per ridurre il desiderio (*craving*) e il consumo di droghe. Tuttavia, il numero di studi clinici che hanno valutato l'efficacia della TMS nel trattamento di diversi tipi di dipendenze (ad esempio,

tabacco, cocaina, ecc.) è ancora limitato e i risultati sulla riduzione del *craving*, del consumo e delle ricadute non sono coerenti.

## Conclusioni

In generale, gli studi clinici sull'efficacia della TMS nel trattare i disturbi neurologici e psicopatologici mostrano una grande eterogeneità nei disegni sperimentali, spesso gravati da pesanti limiti (per esempio, l'impiego di campioni poco numerosi, l'assenza di gruppi di controllo con stimolazione *sham*). Gli effetti riportati, inoltre, sono spesso incoerenti e fortemente dipendenti dal tipo di protocollo impiegato. Sebbene i parametri di stimolazione non siano ancora standardizzati, visto il rapido e costante incremento del numero di studi sull'impiego clinico della TMS, è possibile che si giunga nei prossimi anni ad identificare protocolli di neurostimolazione di chiara e dimostrata efficacia.

In questa revisione abbiamo riportato le evidenze più recenti circa l'utilizzo della TMS in svariati disturbi neurologici e psichiatrici. Purtroppo, molti disturbi non sono stati presi in considerazione (ad esempio, i disturbi alimentari) sebbene i dati presenti in letteratura siano incoraggianti.

In chiusura, gli autori del presente lavoro desiderano sottolineare che, per quanto il potenziale terapeutico delle tecniche di neurostimolazione e, nello specifico della TMS, sia enorme, occorre considerare che al momento l'impatto clinico di queste tecniche appare ancora limitato. Infatti, nella maggior parte degli studi il miglioramento dei sintomi dei disturbi è valutato con poche misure più o meno standardizzate (prestazione in compiti sperimentali costruiti ad hoc, test, questionari, ecc.) che spesso non rappresentano una valutazione esaustiva della presentazione clinica del paziente né del suo livello di funzionamento in contesto ecologico. Inoltre, spesso il trattamento è ritenuto efficace anche se l'effetto misurato è di ampiezza modesta. Infine, non tutti gli studi valutano il mantenimento degli effetti nel tempo e spesso gli intervalli di follow-up sono estremamente ridotti.

In sintesi, un conto sono i dati ottenuti nel contesto sperimentale, un conto è il miglioramento della qualità della vita dei pazienti nel loro contesto di vita. Gli autori di questa rassegna intendono quindi sottolineare che, nonostante la TMS possa essere di supporto ai trattamenti standard dei vari disturbi, clinici e pazienti non possono (ancora) considerarla un metodo semplice e veloce che porta alla guarigione.

## Bibliografia

- Antczak, J., Rusin, G., & Slowik, A. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation as a Diagnostic and Therapeutic Tool in Various Types of Dementia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13). <https://doi.org/10.3390/JCM10132875>
- Anton, R. F., Moak, D. H., Latham, P., Waid, L. R., Myrick, H., Voronin, K., Thevos, A., Wang, W., & Woolson, R. (2005). Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 349–357. <https://doi.org/10.1097/01.JCP.0000172071.81258.04>

<https://doi.org/10.53240/2023topic2001.03>

- Antonelli, M., Fattore, L., Sestito, L., di Giuda, D., Diana, M., & Addolorato, G. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation: A review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. *Addictive Behaviors, 114*, 106760. <https://doi.org/10.1016/J.ADDBEH.2020.106760>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet, 325*(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H., & Sumida, R. M. (1989). Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Archives of General Psychiatry, 46*(3), 243–250. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1989.01810030049007>
- Begemann, M. J., Brand, B. A., C`určić-Blake, B., Aleman, A., & Sommer, I. E. (2020). Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychological Medicine, 50*(15), 2465. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry, 74*(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2016.3644>
- Burke, M. J., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of Clinical Neurology, 163*, 73–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7>
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology, 48*(5), 1398–1403. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Chou, Y. hui, Ton That, V., & Sundman, M. (2020). A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 86*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2019.08.020>
- Cirillo, G., di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K., & di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 10*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2016.11.009>
- Fan, J., Li, Y., Yang, Y., Qu, Y., & Li, S. (2018). Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Unilateral Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 97*(4), 261–269. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000834>
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 148*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2006.04.006>
- Ghayour-Najafabadi, M., Memari, A. H., Hosseini, L., Shariat, A., & Cleland, J. A. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Lower Limb Dysfunction in Patients Poststroke: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association, 28*(12). <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2019.104412>
- He, Y., Li, K., Chen, Q., Yin, J., & Bai, D. (2020). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Recovery for Patients With Stroke: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 99*(2), 99–108. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001277>
- Iriarte, I. G., & George, M. S. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Elderly. *Current Psychiatry Reports, 20*(1), 6. <https://doi.org/10.1007/S11920-018-0866-2>
- Janicak, P. G., O'Reardon, J. P., Sampson, S. M., Husain, M. M., Lisanby, S. H., Rado, J. T., Heart, K. L., & Demitrack, M. A. (2008). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Comprehensive Summary of Safety Experience From Acute Exposure, Extended Exposure, and During Reintroduction Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry, 69*(2), 21160. <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/transcranial-magnetic-stimulation-treatment-major>

<https://doi.org/10.53240/2023topic2001.03>

- Jiang, L., Cui, H., Zhang, C., Cao, X., Gu, N., Zhu, Y., Wang, J., Yang, Z., & Li, C. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Cognitive Function in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 477. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.593000/BIBTEX>
- Kesikburun, S. (2022). Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *68*(1), 1–8. <https://doi.org/10.5606/TFTRD.2022.10608>
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., de Ridder, D., Devanne, H., di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2014.05.021>
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology*, *117*(2), 455–471. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2005.10.014>
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, *48*(8), 830–843. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01036-2)
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of Cortical Motor Output Maps During Development of Implicit and Explicit Knowledge. *Science*, *263*(5151), 1287–1289. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.8122113>
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 232–237. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7)
- Perini, I., Kämpe, R., Arlestig, T., Karlsson, H., Löfberg, A., Pietrzak, M., Zangen, A., & Heilig, M. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* *2019* *45*:5, *45*(5), 842–850. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0565-7>
- Rektorova, I., Megova, S., Bares, M., & Rektor, I. (2005). Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: A pilot study of seven patients. *Journal of the Neurological Sciences*, *229–230*, 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.021>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., Berardelli, A., Brewer, C., Canli, T., Cantello, R., Chen, R., Classen, J., Demitrack, M., di Lazzaro, V., Epstein, C. M., George, M. S., Fregni, F., Ilmoniemi, R., Jalinous, R., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2009.08.016>
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., di Iorio, R., di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2015.02.001>
- Sagliano, L., Atripaldi, D., de Vita, D., D'Olimpio, F., & Trojano, L. (2019). Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *93*, 31–38. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2019.03.002>
- Salazar, A. P. S., Vaz, P. G., Marchese, R. R., Stein, C., Pinto, C., & Pagnussat, A. S. (2018). Noninvasive Brain Stimulation Improves Hemispatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *99*(2), 355-366.e1. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2017.07.009>



<https://doi.org/10.53240/2023topic2001.03>

- Somaa, F. A., de Graaf, T. A., & Sack, A. T. (2022). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases. *Frontiers in Neurology*, *13*, 532. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.793253/BIBTEX>
- Soyka, M., Kranzler, H. R., van den Brink, W., Krystal, J., Möller, H. J., & Kasper, S. (2011). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *Http://Dx.Doi.Org/10.3109/15622975.2011.561872*, *12*(3), 160–187. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.561872>
- Takahashi, S., Mizukami, K., Yasuno, F., & Asada, T. (2009). Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics*, *9*(2), 56–61. <https://doi.org/10.1111/J.1479-8301.2009.00292.X>
- Tung, Y. C., Lai, C. H., Liao, C. de, Huang, S. W., Liou, T. H., & Chen, H. C. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, *33*(7), 1102–1112. <https://doi.org/10.1177/0269215519835889>
- Yao, L., Zhao, H., Shen, C., Liu, F., Qiu, L., & Fu, L. (2020). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Poststroke Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Effect Upon Communication. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, *63*(11), 3801–3815. [https://doi.org/10.1044/2020\\_JSLHR-19-00077](https://doi.org/10.1044/2020_JSLHR-19-00077)