

La stimolazione magnetica transcranica: cenni storici, funzionamento e applicazioni nelle tossicodipendenze

Francesco Bricolo¹
Paolo Manganotti²
Giovanni Serpelloni¹
Marco Mozzoni¹

¹ Dipartimento delle Dipendenze Azienda ULSS 20

² Dipartimento di Scienze neurologiche e della visione, Università di Verona

Oggi il medico può prescrivere terapie agoniste e antagoniste per oppiacei, alcol e benzodiazepine; c'è una terapia agonista ma non antagonista per la nicotina, non ci sono terapie agoniste o antagoniste per cocaina, amfetamine, cannabis.

L'impossibilità di dare sollievo con trattamenti farmacologici appropriati a soggetti che abusano di sostanze quali cocaina, amfetamine e cannabis ha spinto i ricercatori verso nuove sperimentazioni. In questo contributo si vuole offrire una panoramica sulla situazione attuale dei così detti *trattamenti non invasivi* quali la stimolazione magnetica transcranica e le sue applicazioni nei trattamenti delle tossicodipendenze.

Il trattamento non invasivo di disturbi psichiatrici e neurologici ha ormai un corpus letterario cospicuo. [1]

CENNI STORICI

La stimolazione magnetica transcranica, (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS), è una metodica che consente di stimolare/inibire la corteccia cerebrale senza produrre alcuna soluzione di continuità, quindi una tecnica non invasiva. Le sue caratteristiche tecniche la rendono un importante e promettente strumento di analisi delle funzioni cognitive superiori e della via motoria centrale, rendendo possibile l'esplorazione dell'eccitabilità, della conduzione motoria e il tempo di conduzione centrale motorio. [2] Descritta per la prima volta da Michael Faraday nel 1831 al Royal Institute of Great Britain [3] l'induzione elettromagnetica, che produce una corrente in un oggetto conduttore attraverso un campo magnetico, fu probabilmente l'osservazione sperimentale più rilevante per la stimolazione magnetica. Faraday avvolse due bobine su un anello e trovò che ogni volta che il coil (bobina), cioè un anello di filo di rame, era connesso o disconnesso a una batteria da una parte, una corrente elettrica

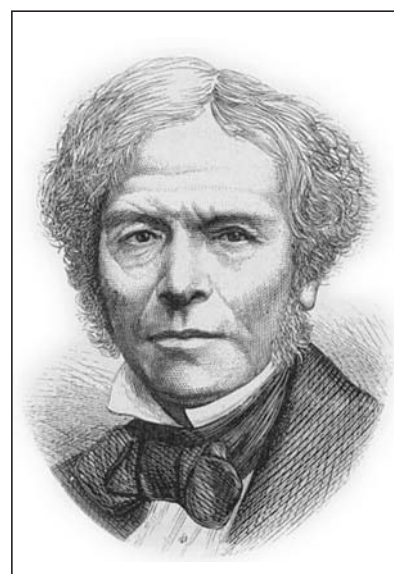


Figura 1.

Michel Faraday, nato il 22/11/1791, morto il 25/08/1867.

gli passava attraverso dall'altra parte: l'anello di rame svolgeva il ruolo di canale collegando le due bobine attraverso il campo magnetico. Un cambiamento nel campo magnetico, indotto dalla corrente variabile nella prima bobina, provoca una corrente nella seconda bobina.

Dall'osservazione di Michael Faraday del 1831 bisogna poi andare al 1896 per trovare la descrizione dei fosfeni, lampi di luce percepiti da un soggetto nel campo visivo, di cui per primo ha parlato D'Arsonval. Non si sa se questo effetto fosse dovuto a una stimolazione diretta della retina o della corteccia visiva perché la bobina (coil) che D'Arsonval utilizzava era molto grande. Il soggetto infatti doveva inserire la testa dentro un contenitore un si usa adesso con le risonanze magnetiche.

PRINCIPI DI NEUROFISIOLOGIA

È nel 1870 che Fritz e Hitzig scoprirono come nel cane, previa craniotomia, la stimolazione elettrica di parti diverse della corteccia cerebrale provocava la contrazione dei muscoli dell'emisoma controlaterale alla stimolazione ed è cinque anni dopo che Ferrier estese queste osservazioni alla scimmia, ottenendo movimenti degli arti controlaterali attraverso la stimolazione elettrica dei giri precentrale e postcentrale e movimenti degli occhi stimolando la corteccia parietale posteriore. Devono poi passare più di 40 anni perché Leyton e Sherrington osservino che nei primati gli effetti motori a latenza più breve si ottengono con la stimolazione del giro precentrale (area 4 di Brodmann o corteccia motoria primaria, M1).

Nel 1950, Penfield e Rausmussen stimolarono direttamente la corteccia motoria dell'uomo ricostruendo la mappa dell'*homunculus* motorio (Fig. 2) scoprendo la localizzazione e la funzione delle aree premotorie.

Sono state queste osservazioni che hanno in qualche modo aperto le porte alla sfida più importante, cioè mettere a punto metodiche sempre meno invasive per valu-

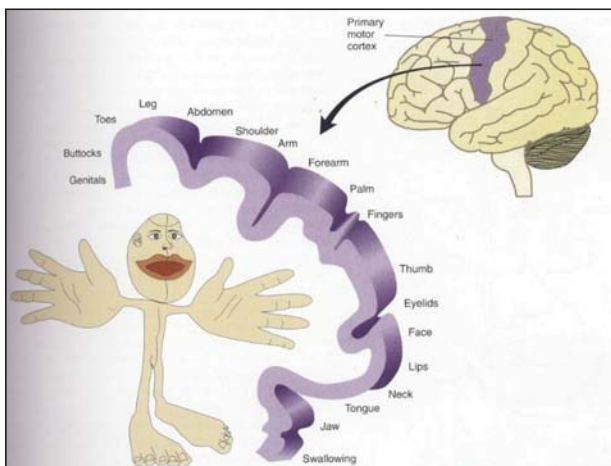


Figura 2. Homunculus motorio

tare la funzionalità della della via corticospinale. Da metà anni 60 in poi le scoperte si sono susseguite a grande velocità:

- Bickford e Fremming dimostrarono la stimolazione magnetica non-invasiva dei nervi facciali. La tecnica aveva tuttavia eccessivi effetti collaterali: in primis il problema del dolore;
- negli anni '70 del secolo scorso Merton e Morton misero a punto uno stimolatore elettrico che eccitava le aree motorie del cervello umano attraverso lo scalpo intatto (stimolazione elettrica transcranica, TES) erogando impulsi di breve durata (50-100 msec) ed elevata intensità o voltaggio (fino a 2000 V). Così ottennero una risposta del muscolo sincrona allo shock elettrico, chiamato potenziale evocato motorio (MEP);
- nel 1982 Polson e colleghi produssero uno stimolatore magnetico capace di stimolare a livello periferico e di registrare il potenziale evocato muscolare;
- nel 1985 Barker e il gruppo dell'Università di Sheffield misero a punto il primo stimolatore magnetico che risultava non invasivo e aveva pochi effetti collaterali.

Sono dunque trascorsi 25 anni da quando è stata messa a punto una metodica che consente di eseguire interventi non invasivi sulla corteccia cerebrale.



Figura 3

Sopra è visibile lo schermo touch-screen dal quale è possibile gestire la programmazione e l'esecuzione. Sotto è visibile prima lo stimolatore Rapid 2 dal quale a sinistra esce il cavo della coil che è visibile in basso a destra. Sotto il Rapid 2 c'è l'accumulatore.

BASI FISICO-TECNOLOGICHE DELLO STIMOLATORE MAGNETICO

L'attivazione del sistema motorio con la stimolazione magnetica è correlata con il principio di mutua indu-

zione secondo il quale un circuito elettrico primario determina, attraverso la produzione di un campo magnetico [4], una corrente indotta in un circuito secondario adiacente.

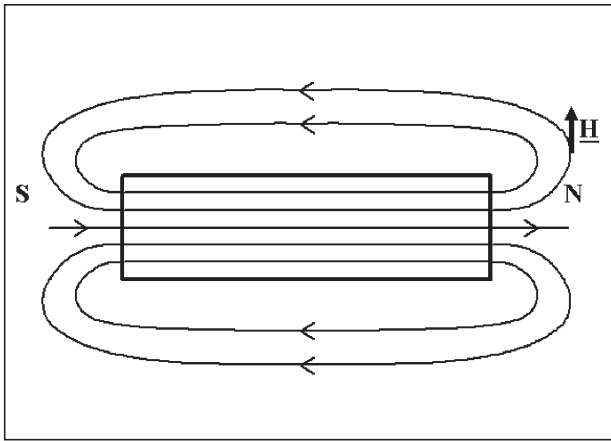


Figura 4

È così chiamato il campo di forza prodotto da un magnete, oppure da una corrente elettrica, oppure da un campo elettrico variabile nel tempo. Con campo magnetico si intende anche la grandezza fisica, simbolo H [A / m], che indica la forza che agisce nel campo su un polo magnetico di intensità unitaria.

Fin dall'inizio la fonte di principale interesse per questa tecnica è la possibilità di valutare la funzionalità della via corticospinale in soggetti sani o con deficit neurologici nella sfera motoria. Inoltre la stimolazione magnetica è oggi perfettamente integrabile con sistemi di elettroencefalografia (EEG) e potenziali evocati (PE). In questo modo possono essere esaminate in dettaglio le proprietà di propagazione delle fibre corticospinali che controllano il muscolo target e mappata la rappresentazione corticale di tali muscoli, rendendo la TMS una tecnica efficace per lo studio della plasticità cerebrale.

Gli esperimenti mostrano che una corrente elettrica che scorre in un conduttore rettilineo genera un campo magnetico intorno a sé: ne segue che una variazione del campo magnetico può a sua volta generare una corrente indotta.

Per quanto riguarda i fenomeni magnetici possiamo considerare una calamita costituita da due poli indivisibili. Questo sta a significare che non esistono cariche magnetiche positive o negative e il concetto stesso di polo magnetico è fittizio: le forze magnetiche sono una manifestazione del moto di cariche elettriche. Le proprietà di una calamita non dipendono dalla presenza di "cariche magnetiche" al suo interno ma dal fatto che essa è percorsa da correnti elettriche. Tra fenomeni elettrici e fenomeni magnetici esistono profondi legami: lo studio delle reazioni tra questi è l'oggetto dell'elettromagnetismo. Consideriamo ora un solenoide, formato da un filo avvolto a elica cilindrica e percorso da una corrente elettrica. Esso crea delle linee di uscita che prendono il nome di flusso magnetico. All'interno del solenoide, nella re-

gione centrale, le linee di flusso sono parallele all'asse ed equidistanti e il campo magnetico è uniforme. All'esterno invece l'intensità è più bassa, le linee di flusso sono divergenti e il campo non è uniforme poiché il flusso, uscendo, si dirama riducendo la sua intensità con un indice inversamente proporzionale al quadrato della distanza. Il flusso magnetico si misura in weber (Wb) mentre l'induzione, che esprime la distribuzione delle linee di forza nello spazio, si esprime in testa che corrisponde a weber/metro².

Riassumendo, una corrente elettrica può generare un campo magnetico e allo stesso tempo una variazione del campo magnetico può generare una corrente indotta. Applicando queste osservazioni all'ambito neurofisiologico, si può intuire che una rapida variazione di un campo magnetico applicato a una zona del corpo umano origina in esso una vera e propria corrente indotta e quindi provoca una stimolazione. Questa osservazione è alla base dello sviluppo della stimolazione magnetica.

PRINCIPI TECNICI DELLO STIMOLATORE MAGNETICO

Il primo stimolatore magnetico commerciale venne prodotto a Sheffield nel 1985 e da allora molto si è fatto in questo ambito. [5] Oggi la strumentazione per TMS è ridotta nelle dimensioni, più facile da usare e più sicura. La struttura di base è comunque la stessa: un generatore di alti impulsi di corrente e un coil che stimola e che produce appunto un campo magnetico di circa 2 Tesla e della durata di circa 1 msec. L'impulso magnetico viene generato dal passaggio della corrente nel coil. Questo impulso induce una corrente in un'area elettricamente conduttrice, come il corpo umano. Se la corrente è di ampiezza e durata sufficiente, è possibile stimolare i tessuti neuromuscolari nello stesso modo della più convenzionale stimolazione elettrica. Il livello di sicurezza è oggi garantito dal fatto che l'apparecchio ha un condensatore che carica e scarica. Usando il circuito caricatore l'energia accumulata nel condensatore è scaricata a un livello pre-determinato nel pannello di controllo frontale fino a un massimo di 2,8 kV. Quando lo stimolatore riceve un segnale trigger come input, l'energia immagazzinata nel condensatore è scaricata nel coil stimolatore. In pochi millisecondi l'interruttore di scarica è capace di sviluppare ampie correnti. L'interruttore è costruito in modo da condurre la corrente in una precisa direzione e perciò lo stimolatore produce una scarica di corrente *monofasica* con nessuna corrente inversa. La possibilità di riduzione della dispersione del calore nel coil è legata alla scarica monofasica. Il coil è costituito da una bobina circolare piatta in cui scorre una corrente variabile capace di produrre un campo magnetico. Le macchine attualmente in commercio hanno al loro interno un computer che rende possibile erogare diversi tipi di stimoli. Alla base di

queste possibilità ci sono studi teorici che si basano su modelli matematici. La bobina deve essere costruita in modo che il campo magnetico deve aumentare molto rapidamente. Per fare in modo che le linee di flusso non siano troppo sfuggenti il raggio della bobina deve essere maggiore della sua distanza dal punto che si vuole stimolare (nervo = stimolazione periferica; corteccia = stimolazione centrale). In pratica il generatore carica il condensatore a un valore di energia impostabile, che a sua volta è caricata successivamente dalla bobina di stimolazione. Il problema del surriscaldamento della bobina è dovuto al fatto che le onde successive, di rapidità molto inferiore, non hanno alcuna influenza ma inducono una corrente intensa e persistente nella bobina, provocandone un forte riscaldamento. Oggi è possibile raffreddare la bobina con un sistema di aspirazione dell'aria calda attraverso un vero e proprio aspirapolvere collegato ad un sistema di tubi. La corrente elettrica presente nella bobina invece viene eliminata utilizzando un'apposita rete elettrica: l'energia, una volta giunta alla bobina, viene dissipata prima di tornare al condensatore. La bobina è composta da un certo numero di spire sovrapposte in modo da formare un disco molto sottile.

Il motivo per cui la bobina deve essere molto vicina allo scalpo è che l'intensità del campo si abbassa in modo proporzionale al quadrato della distanza, è importante essere vicini al tessuto. Inoltre le dimensioni stesse della bobina favoriscono le dimensioni del flusso che andrà a investire il punto di stimolazione interessato: se tale diametro fosse troppo piccolo, le linee di flusso seguirebbero percorsi troppo brevi e superficiali senza raggiungere le strutture profonde. Quindi, in base alle sperimentazioni finora eseguite, il diametro medio della bobina varia tra gli 8 e i 12 cm.

Come si può notare, in questi sistemi scorrono correnti molto elevate e sono presenti tensioni rilevanti. Esse tuttavia, da un esame sommario, non sembrano rivestire un grosso pericolo per il paziente poiché esso non vi è collegato elettricamente. La bobina primaria è la parte che interessa più da vicino il soggetto e normalmente è costituita da un conduttore di grosse dimensioni. Il tutto è alloggiato in un contenitore fortemente isolato o affogato in una resina dalle stesse caratteristiche. Perciò, la forza del campo magnetico diminuisce con l'aumentare della distanza fra il coil e la zona stimolata e le caratteristiche dell'impulso magnetico, quali la profondità, la forza e l'accuratezza della stimolazione dipendono dall'aumento del tempo, dal picco di energia magnetica trasferita al coil e dalla distribuzione spaziale del campo.

L'aumento del tempo e il picco dell'energia sono controllati dalle caratteristiche elettriche dello stimolatore magnetico e dal coil stimolatore, mentre la distribuzione spaziale del campo elettrico indotto dipende dalla forma del coil e dall'anatomia della regione in cui si induce un flusso di corrente.

OBIETTIVI E PROTOCOLLI

A seconda del tipo di obiettivo che si vuole ottenere si dovranno utilizzare protocolli diversi. In genere la stimolazione a bassa frequenza induce una inibizione della corteccia mentre una stimolazione ad alta frequenza induce una eccitazione.

Dal punto di vista diagnostico la strumentazione per TMS consente di eseguire interventi diagnostici quali per esempio i potenziali evocati da una parte ma anche studi sull'eccitabilità corticale. Utilizzando al tecnica del paired-pulse, cioè del doppio stimolo, s'è potuto verificare che la corteccia del soggetto cocainomane ha una soglia elevata per il Motor Threshold e un aumento dell'intervallo intracorticale.



Figura 5

Il soggetto sottoposto a trattamento con TMS è seduto in una poltrona confortevole ed è vigile. Il coil è tenuto in mano da un operatore e si tratta di un coil con sistema di raffreddamento. Il raffreddamento è necessario quando si fanno stimolazioni ripetute. Al centro in basso (colore rosso) è visibile "l'aspiratore".

La tecnica del paired pulse è stata applicata per esempio su soggetti dipendenti da cocaina che erano astinenti. Dieci soggetti con dipendenza da cocaina ma in astinenza e dieci soggetti sani sono stati sottoposti a TMS e sono stati indagati nella corteccia motoria di sinistra: soglia motoria in stato di riposo, facilitazione intracorticale a lungo intervallo, inibizione intracorticale a lungo intervallo. I soggetti dipendenti da cocaina mostravano una elevata soglia motoria e una aumentata facilitazione intracorticale a lungo intervallo, laddove l'inibizione intracorticale a lungo intervallo era normale. L'aumentata soglia motoria a riposo è stata interpretata come un meccanismo protettivo rispetto a possibili danni.

Daria Knoch, ricercatrice dell'Università di Zurigo, ha realizzato un importante studio paragonando due gruppi di soggetti rispetto alla propensione al rischio e ha trovato che stimolando a bassa frequenza la corteccia dorsolaterale sinistra, cioè producendo una inibizione di questa zona corticale, i soggetti hanno una ridotta capacità di controllare il rischio. [6] Lo stesso gruppo di ricerca ha condotto studi importati anche sulla paura.

METODO

Bobina posta sopra lo scalpo. Quando percorsa da corrente elettrica, trasmette un campo magnetico alla corteccia sottostante. Il campo magnetico induce nel cervello una corrente parassita che a sua volta stimola i neuroni.

- A impulso singolo (sTMS), metodo più utilizzato
- A impulso ripetuto (rTMS) sequenza di impulsi somministrati da alcuni ms a sec ad una frequenza di 1-25 Hz. Induce maggiori modificazioni nell'attività neurale consentendo di studiare funzioni non sensibili a sTMS
- A impulso doppio (paired pulse) (PTMS)

AREE STIMOLATE

Le macchine per TMS sono attualmente in grado di stimolare solamente la corteccia cerebrale. Il campo magnetico che attualmente viene creato dal coil ha infatti un spessore abbastanza limitato anche se del tutto recentemente alcuni ricercatori hanno provato a realizzare coil in grado di produrre una stimolazione magnetica capace di passare oltre la corteccia (stimolazione profonda). Mentre i coil tradizionali sono ovali o a forma di 8 il coil per la stimolazione profonda è a forma di H. [7]

LINEE GUIDA

Le linee guida che oggi fanno da riferimento per quanto riguarda l'uso di macchine TMS sono state pubblicate nel 1996. [8] Da allora la letteratura nell'ambito della sicurezza ha avuto alcuni importanti aggiornamenti. [9]

APPLICAZIONI NELL'AMBITO PSICHIATRICO E NEUROLOGICO

Come è stato brevemente accennato nella parte iniziale di questo contributo, la storia della stimolazione magne-

tica transcranica coincide con la storia della neurofisiologia e quindi della neurologia. [10-11] La letteratura in questo ambito è tale che su alcuni temi come il post stroke [12] e il Tinnito [13] è già stata posta a revisione.

Anche nell'ambito psichiatrico [14] sono disponibili revisioni su tempi quali la depressione. [15]

APPLICAZIONI NELL'AMBITO DELLE TOSSICODIPENDENZE

Anche in questo ambito vanno distinti gli studi dedicati ai trattamenti da quelli più strettamente dedicati alla ricerca. Indubbiamente interessanti sono per esempio gli studi sulla conducibilità corticale nei soggetti cocainomani [16-17-18] e in soggetti con uso di alcol [19]. Sono inoltre già state fatte le prime esperienze nell'integrare l'uso della macchine per TMS e altre tecniche d'indagine come per esempio la Magnetoencephalography (MEG). [20]

Nel 2003 sono stati pubblicati due articoli sul trattamento del tabagismo [21-22]. Nel 2007 è stato pubblicato il primo lavoro su soggetti cocainomani. [23]

CONSIDERAZIONI

Mentre le prove di efficacia nell'ambito dei disturbi neurologici e psichiatrici sono già state sottoposte a revisione, indubbiamente gli studi nell'ambito della tossicodipendenza sono ancora allo stato embrionale e hanno anche importanti limitazioni metodologiche.

Certamente la mancanza di trattamenti efficaci, sicuri ed etici, spinge i ricercatori a sperimentare la stimolazione magnetica transcranica anche nell'ambito delle tossicodipendenze ed è giusto che questi percorsi di ricerca vengano attivati. Bisogna anche dire che non ci si può *avventurare* nell'uso di queste tecnologie senza aver prima fatto un percorso di formazione specifico presso centri specializzati.

Alcuni dipartimenti come quello di Verona hanno già attivato dei progetti specifici.

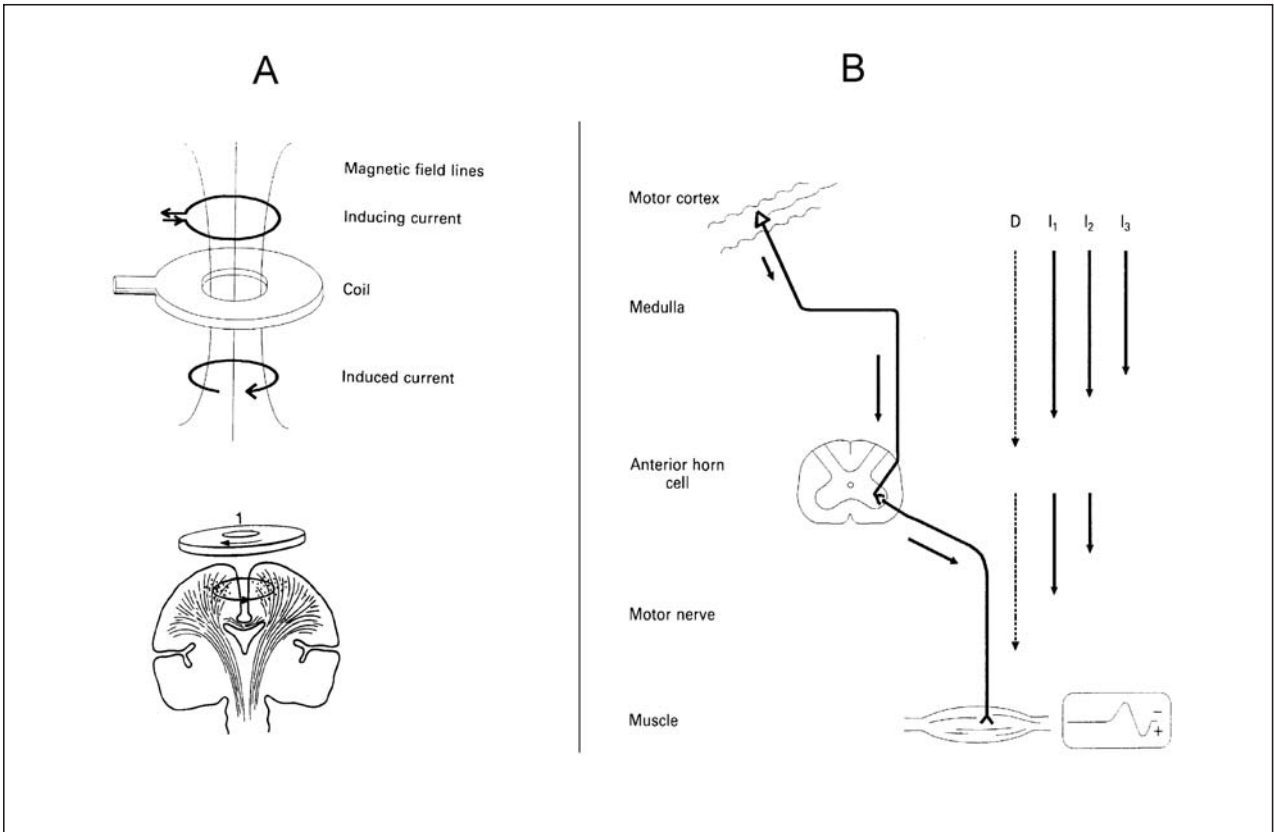


Figura 1

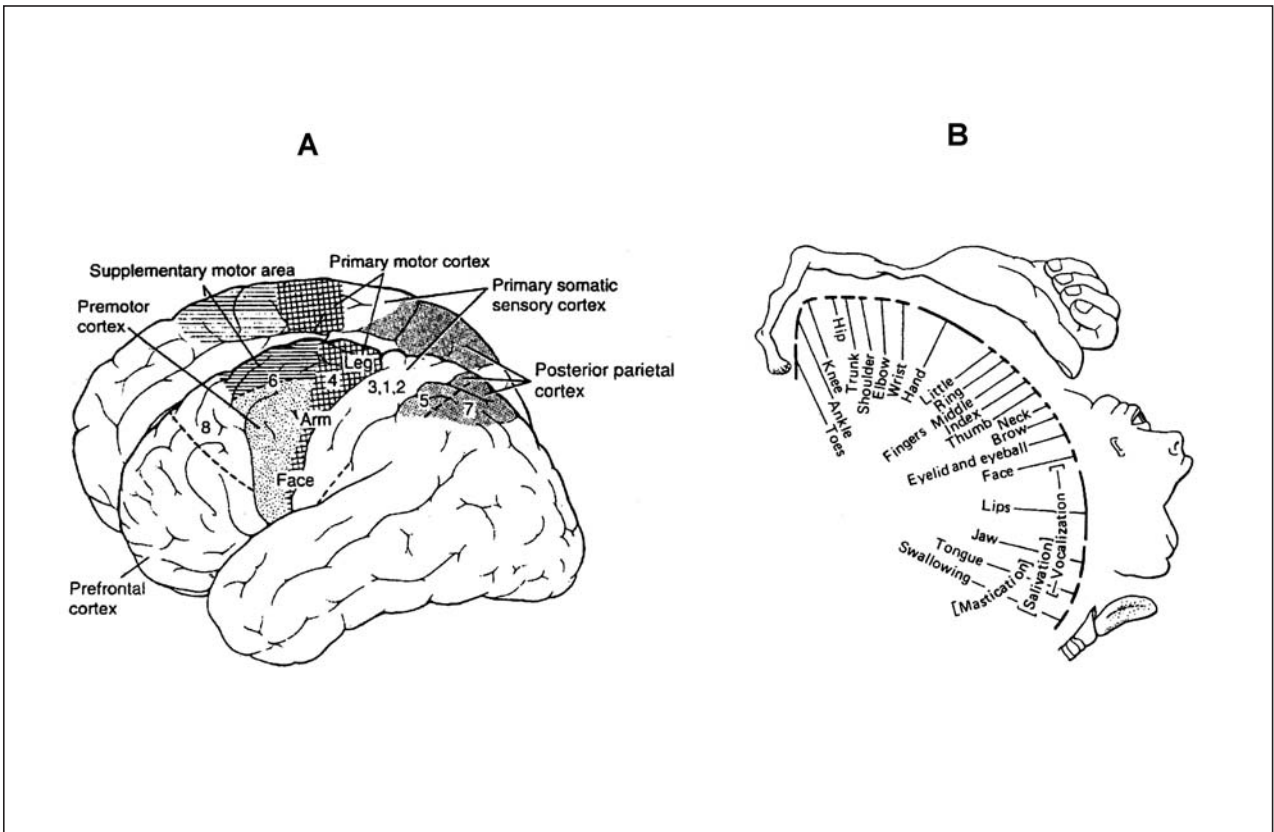


Figura 2

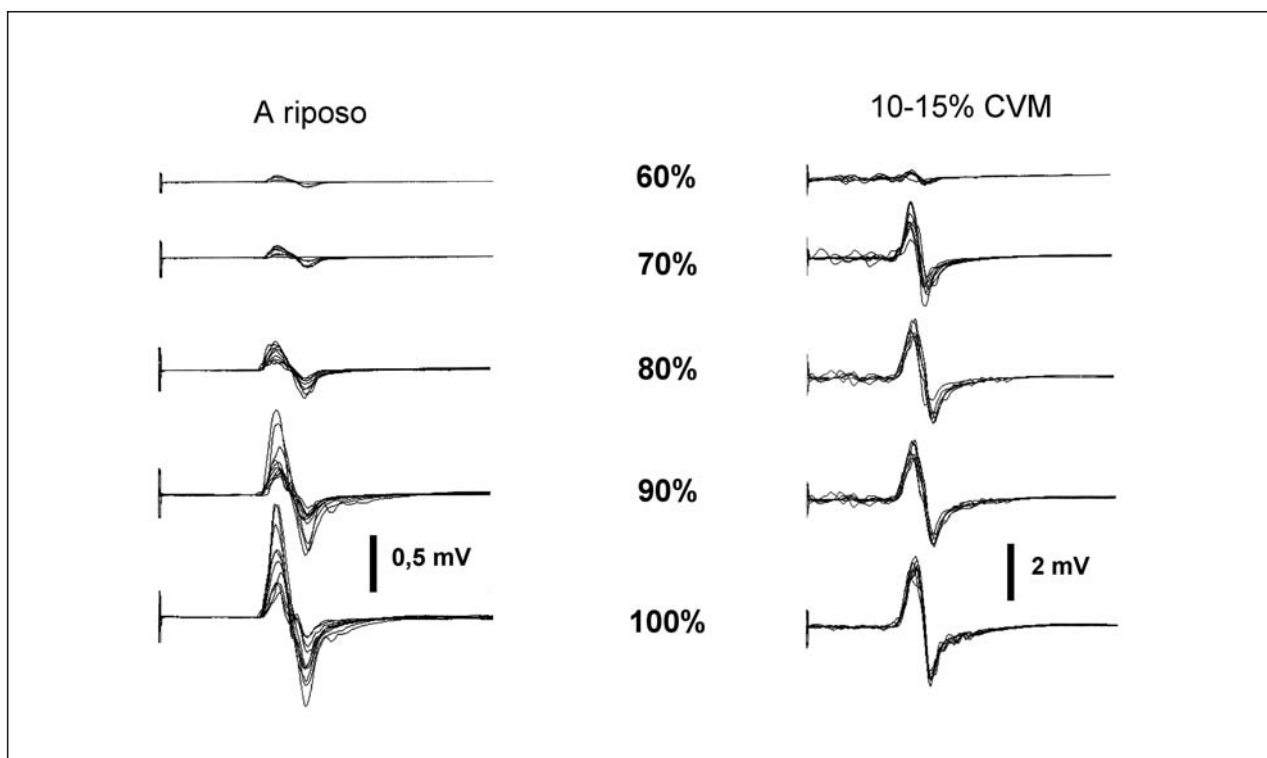


Figura 3.

Curva intensità-ampiezza del PEM ottenuta a riposo e durante modesta attivazione muscolare. A riposo si assiste ad un incremento graduale dell'ampiezza del PEM che presenta una elevata variabilità per stimolazioni successive. Durante attivazione, il PEM raggiunge già a bassa intensità l'ampiezza massima ed è più stabile. La latenza del PEM è 2,4 msec più precoce durante attivazione rispetto a quella registrata a riposo.

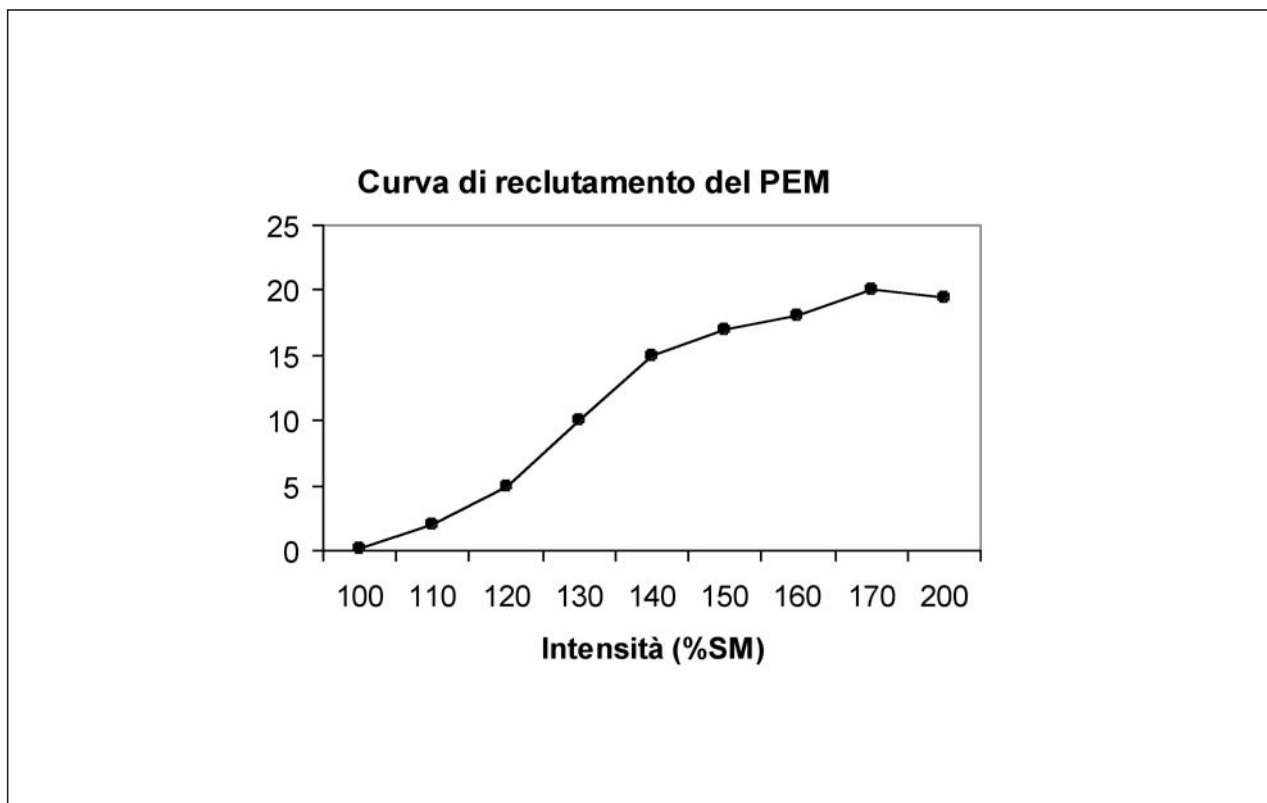


Figura 4.

Registrazione effettuata dal m. abduktore breve del pollice

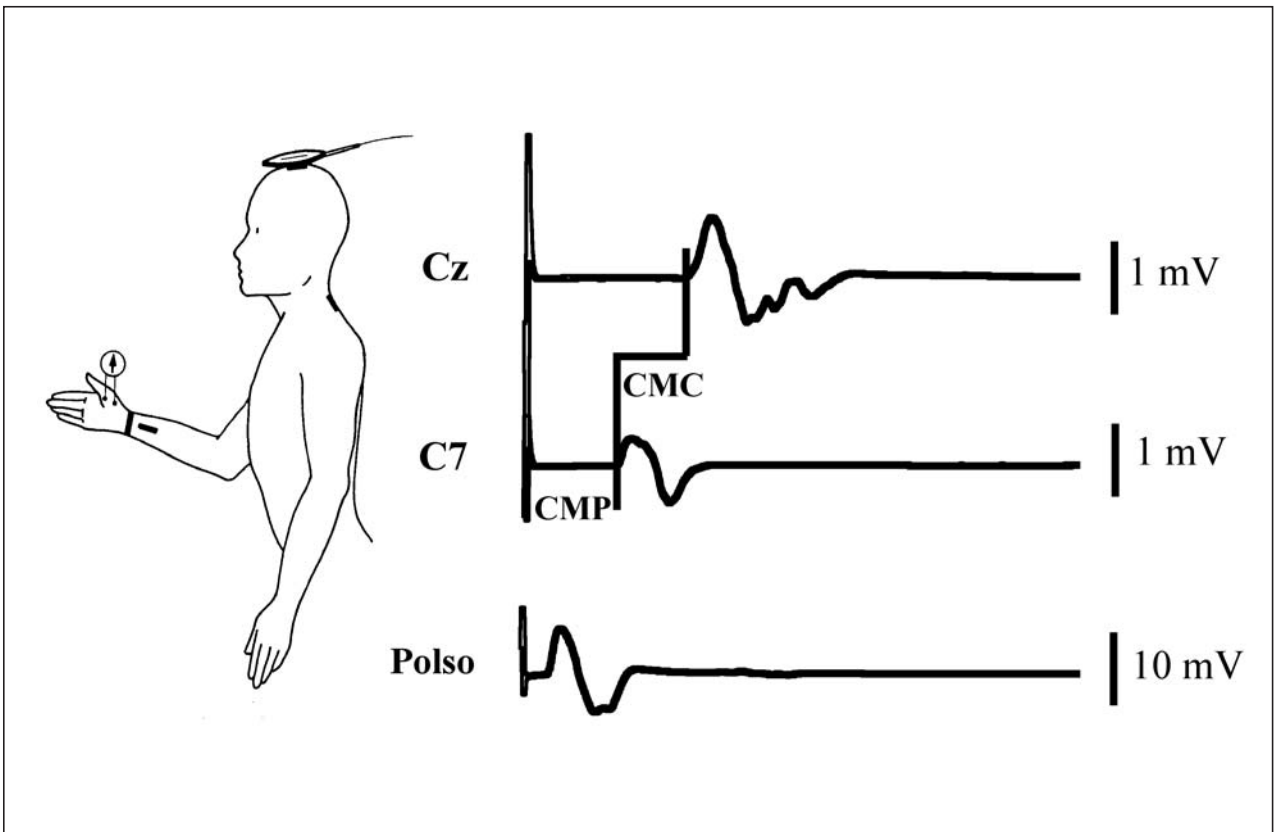


Figura 5.

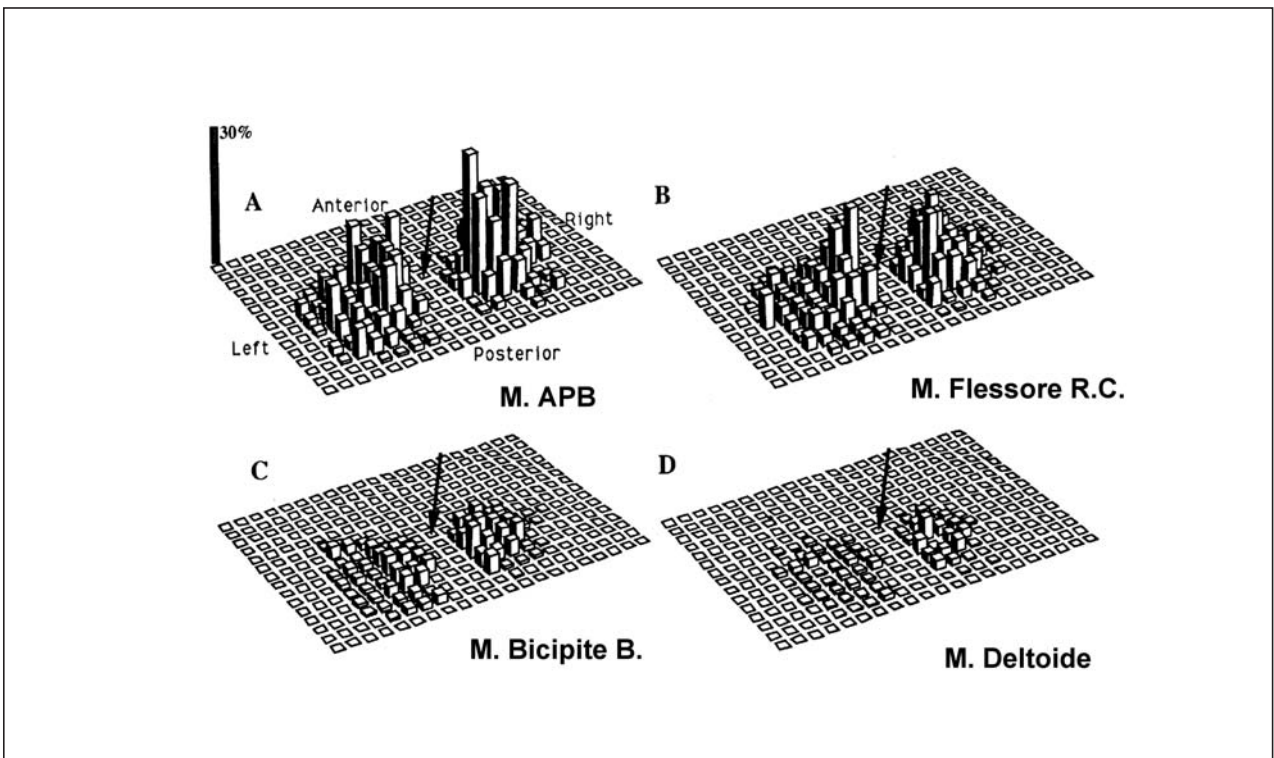


Figura 6.

Rappresentazione corticale di 4 muscoli dell'arto superiore che, in senso disto-proximale, sono l'abditore b. pollice, il flessore radiale del carpo, il m. bicipite brachiale e il m. deltoide. Si noti la più ampia rappresentazione in termini di area e la maggiore ampiezza del PEM nei muscoli distali rispetto ai prossimali. La soglia motoria dei muscoli della mano è significativamente più bassa rispetto ai muscoli prossimali come il deltoide.

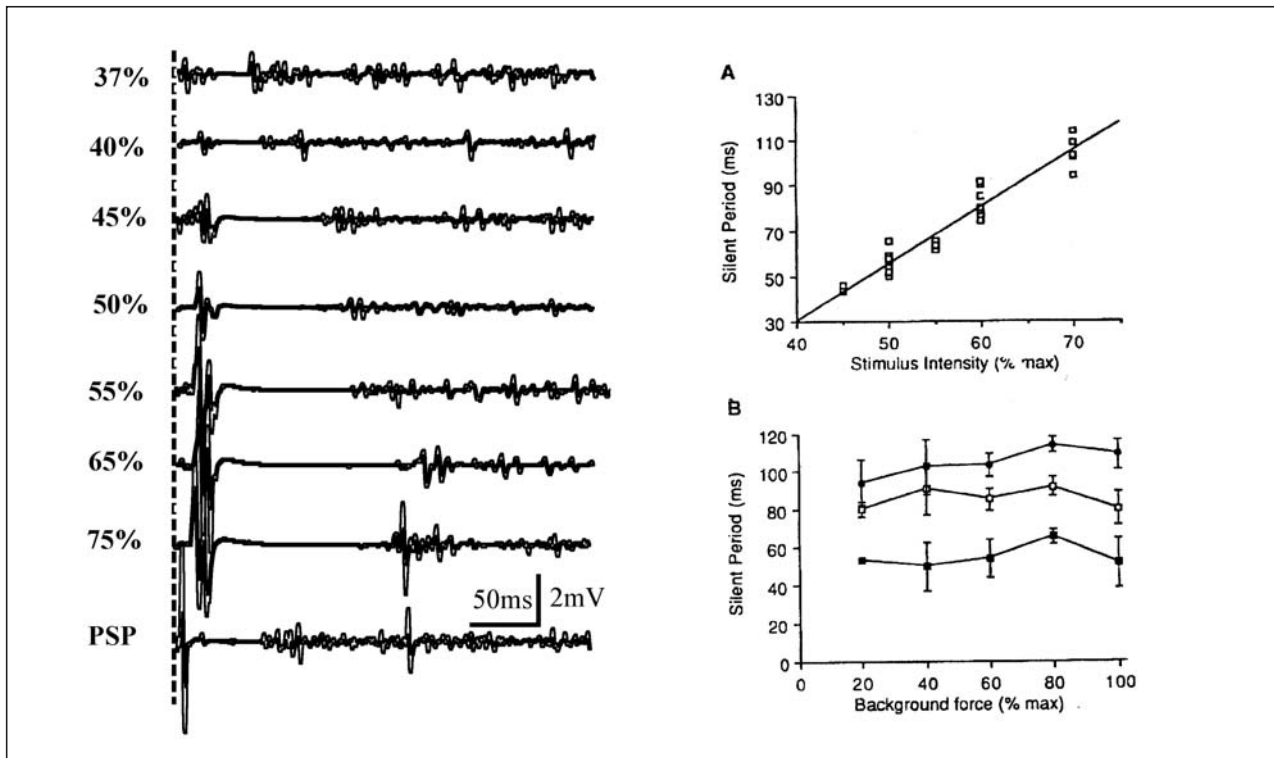


Figura 7.

A sinistra registrazione dal m. APB durante contrazione del 30%. Si nota un incremento progressivo della durata del PS all'aumentare dell'intensità di stimolazione. Nella traccia inferiore è illustrato il PS periferico (PSP) che occupa la parte iniziale del PS da stimolo corticale. A destra, il PS si incrementa linearmente in relazione all'intensità di stimolazione (A), mentre non viene modificato dalla variazione della forza muscolare (B).

BIBLIOGRAFIA

1. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007; 9:527-65.
2. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Jul;3(7):383-93
3. <http://www.rigb.org>
4. Un campo magnetico è un campo vettoriale: associa, cioè, ad ogni punto nello spazio un vettore che può variare nel tempo. L'effetto fisico di un campo magnetico si esplica in termini della forza di Lorentz subita da una carica elettrica in movimento attraverso, appunto, il campo. Sorgenti del campo magnetico sono correnti elettriche.
5. George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT.* 2002 Dec;18(4):170-81. Review.
6. Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, Treyer V, Regard M, Hohmann M, Brugger P. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *J Neurosci.* 2006 Jun 14;26(24):6469-72.
7. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol.* 2007 Feb;24(1):31-8.
8. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;108(1):1-16.
9. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;117(2):455-71. Epub 2006 Jan 4. Review.
10. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003 Mar;2(3):145-56. Review.
11. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol.* 2008 Jan;23(1):79-96. Epub 2007 Dec 3.
12. Alonso-Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A. Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24 Suppl 1:157-66. Epub 2007 Nov 1. Review.
13. Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res.* 2007;166:359-67. Review.
14. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry.* 2005;6(1):6-25. Review.
15. Yoshimura R. [Treatment of depression from the point of view of suicide prevention] *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2007;109(9):822-33. Review. Japanese.
16. Boutros NN, Lisanby SH, Tokuno H, Torello MW, Campbell D, Berman R, Malison R, Krystal JH, Kosten T. Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry.* 2001 Feb 15;49(4):369-73.
17. Boutros NN, Lisanby SH, McClain-Furmanski D, Oliwa G, Gooding D, Kosten TR. Cortical excitability in cocaine-dependent patients: a replication and extension of TMS findings. *J Psychiatr Res.* 2005 May;39(3):295-302.
18. Sundaresan K, Ziemann U, Stanley J, Boutros N. Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport.* 2007 Feb 12;18(3):289-92.
19. Conte A, Attilia ML, Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Bettolo CM, Gabriele M, Giacomelli E, Prencipe M, Berardelli A, Ceccanti M, Inghilleri M. Acute and chronic effects of ethanol on cortical excitability. *Clin Neurophysiol.* 2007 Dec 14;
20. Kähkönen S. MEG and TMS combined with EEG for mapping alcohol effects. *Alcohol.* 2005 Nov;37(3):129-33.
21. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry.* 2003 Aug;64(8):951-3
22. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, Wodarz N, Eichhammer P. [Repetitiv Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence] *Psychiatr Prax.* 2003 May;30(Suppl 2):129-131. German.
23. Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Jan 5;86(1):91-4.