
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sección de la revista

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA EN EL
MANEJO DEL TEMBLOR ESENCIAL: REVISIÓN
NARRATIVA DE LA LITERATURA
NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION FOR
ESSENTIAL TREMOR: NARRATIVE LITERATURE
REVIEW**

**NEUROMODULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA
NO TRATAMENTO DA TREMOR ESENCIAL:
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

David Gomez Cristancho¹, Felipe Ramírez Velandia¹, María Daniela Guzmán Fernández¹, Gabriela Jovel Trujillo¹, Oscar Zorro Guio².

¹Semillero de Neurología y Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia

²Neurocirujano especialista Cirugía de Epilepsia y Movimientos anormales, Estereotaxía, Cirugía Funcional y Radiocirugía, Hospital Universitario San Ignacio Bogotá D.C. Departamento de Neurociencias, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia

Autor de correspondencia

David Gomez Cristancho. Semillero de Neurología y Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia.

Dirección:

Ak. 7 #No. 40 - 62, Bogotá D.C., Colombia.

Correo Electrónico:

david010@hotmail.es

Resumen

Introducción: Se estima que el 50% de los pacientes con Temblor Esencial (TE) no toleran los medicamentos o son refractarios a los mismos y es en estos casos donde la estimulación cerebral no invasiva se considera una alternativa de tratamiento. Debido a que la efectividad de la estimulación cerebral no invasiva es tema debatido actualmente, el propósito de esta revisión narrativa es revisar los efectos de la estimulación cerebral no invasiva como alternativa de tratamiento para el temblor esencial.

Materiales y Métodos: La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Ovid, ScienceDirect y Clinical Key entre los años 1995 y 2021.

Resultados: Se seleccionaron un total de 38 artículos producto de la búsqueda de la literatura.

Conclusiones: La estimulación cerebral no invasiva sobre las áreas corticales motoras y cerebelosas parece reducir los síntomas de temblor en individuos con TE, sin embargo la falta de parámetros de estimulación óptimos y la existencia de numerosos protocolos explican la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento encontrada en algunos estudios.

Palabras clave: Temblor esencial, estimulación cerebral, estimulación magnética transcraneal, estimulación theta burst, estimulación con corriente directa transcraneal.

Abstract

Introduction: It is estimated that 50% of patients with essential tremor are refractory to pharmacological treatment and in these scenarios non-invasive brain stimulation can be an alternative treatment. Actually, the effectiveness of non-invasive brain stimulation is a subject of debate; therefore, the purpose of this narrative review is to review the effects of non-invasive brain stimulation in patients with essential tremor as an alternative treatment.

Methods: The bibliographic search was carried out in the PubMed, Ovid, Science Direct and Clinical Key databases between 1995 and 2021.

Results: 38 articles were selected for this review.

Conclusions: Non-invasive brain stimulation on brain cortical and cerebellar cortical areas seems to reduce the symptoms and improve functionality in individuals with ET; however, the lack of optimal stimulation parameters and the existence of different protocols explain the heterogeneity in the response to the treatment found in some studies.

Keywords: Essential tremor, non-invasive brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, theta burst stimulation, transcranial direct current stimulation.

Resumo

Introdução: Estima-se que 50% dos pacientes com Tremor Essencial (TE) não toleram medicamentos ou são refratários a eles e é nesses casos que a estimulação cerebral não invasiva é considerada um tratamento alternativo. Uma vez que a eficácia da estimulação cerebral não invasiva é atualmente debatida, o objetivo desta revisão narrativa é revisar os efeitos da estimulação cerebral não invasiva como um tratamento alternativo para o tremor essencial.

Materiais e Métodos: A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Ovid, Science Direct e Clinical Key entre os anos de 1995 e 2021.

Resultados: Foram selecionadas 38 referências bibliográficas.

Conclusões: A estimulação cerebral não invasiva nas áreas corticais motoras e cerebelares parece reduzir os sintomas de tremor em indivíduos com TE, porém a falta de parâmetros de estimulação ideais e a existência de vários protocolos explicam a heterogeneidade na resposta ao tratamento encontrada em alguns estudos.

Palavras chave: Tremor essencial, estimulação cerebral, estimulação magnética transcraniana, estimulação theta burst, estimulação transcraniana por corrente contínua.

Introducción.

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos del movimiento más frecuente, con una prevalencia mundial para todas las edades de 0.9 % y 4.6% en personas de 65 años o más (Louis and Ferreira, 2010). Se define como un temblor cinético y postural que involucra la oscilación rítmica de grupos musculares agonistas y antagonistas (8 – 12 Hz) (Picillo and Fasano, 2016). Afecta con mayor frecuencia brazos y manos, sin embargo, se puede comprometer de forma concomitante la cabeza, las extremidades inferiores y la voz, interfiriendo con la realización de tareas básicas (Müller et al., 2016). Aunque la característica distintiva del TE sea el temblor de acción (postural y cinético), dependiendo de la posición en la que se evalúe el paciente y el estadio de la enfermedad se puede encontrar temblor de reposo en el 50% de los pacientes (Louis, Hernandez and Michalec, 2015), esto explica su asociación con otros trastornos del movimiento como Enfermedad de Parkinson (8.7%), Distonia (6.9 %) y Mioclonías (1.8%) (Hernández et al., 2015).

La etiología y el proceso fisiopatológico del TE es poco entendido e involucra la participación de múltiples factores:

a) Factores genéticos: La alta frecuencia de antecedentes familiares positivos de TE (50 – 60%), la transmisión bilineal de genes autosómicos dominantes con baja penetrancia en algunas familias y las tasas de concordancia superiores entre gemelos monocigóticos (93%) vs gemelos dicigóticos (29%) sustentan el componente genético de la enfermedad; sin embargo el hecho de que la frecuencia de TE en familias con herencia autosómica dominante sea menor a lo esperado en familias sin antecedentes ponen en duda la heredabilidad y sugieren un patrón de herencia no mendeliana (Jiménez-Jiménez et al., 2013).

Hasta la fecha ningún estudio de lineamiento o asociación de casos – controles ha logrado identificar de manera concluyente genes responsables, salvo variantes del gen LINGO1 que parecen aumentar modestamente el riesgo de TE en pacientes con antecedentes familiares (Jiménez-Jiménez et al., 2013). La asociación del TE con genes mutados en otras enfermedades degenerativas como la distonía, la enfermedad de Parkinson y la degeneración espinocerebelosa no ha sido dilucidada (Jiménez-Jiménez et al., 2013).

b) Factores epigenéticos: La presencia de fenocopias en pacientes con TE, puede sugerir factores epigenéticos asociados con el envejecimiento (Jiménez-Jiménez et al., 2013).

c) Factores funcionales – estructurales: Se han descrito dos circuitos neuronales en la génesis del temblor esencial; el primero y más estudiado es la disfunción de la red cortico-póntico-cerebelo-tálamo-cortical o red del temblor; el segundo es el circuito del triángulo de Guillain- Mollaret; ambos convergen en la corteza cerebelosa (Ganguly et al., 2020). La disfunción de estos circuitos se explica por medio de tres hipótesis: 1) Trastornos neurodegenerativos que llevan a la pérdida progresiva de las células de Purkinje, evidenciado en investigaciones anatomopatológicas del cerebelo en pacientes post-mortem con TE. 2) Trastorno de disfunción GABAérgica secundaria a la pérdida de células de Purkinje, que explica la mejoría significativa del TE con la administración de fármacos que facilitan la transmisión GABAérgica; sin embargo, hasta el día de hoy el papel del GABA en la fisiopatología del TE es poco claro. 3) Trastorno por oscilaciones neuronales anormales procedentes de la oliva inferior (Sharifi et al., 2014; Schreglmann et al., 2021).

Por otra parte, desde el punto de vista imagenológico funcional y estructural se ha evidenciado aumento de la actividad tálamo - cerebelosa y reducción del volumen sobre el vermis cerebeloso, hallazgos que demuestran el papel del cerebelo en la fisiopatología del TE y explican el temblor intencional y la coordinación anormal ojo - mano que presentan los pacientes (Sharifi et al., 2014).

El tratamiento del TE inicialmente se basa en el uso de agentes farmacológicos para mejorar la funcionalidad y disminuir el estigma social que genera el mismo (Zappia et al., 2013). En TE definitivo se recomienda la administración de propranolol (120 - 240 mg/día dividido en 3 tomas), primidona (250 - 750 mg/día) o topiramato (25 - 400 mg/día en 2 tomas) dependiendo de las condiciones médicas concomitantes y los posibles efectos adversos asociados con interacciones medicamentosas (Zappia et al., 2013). Agentes adicionales como otros beta bloqueadores, anticonvulsivos, neurolépticos (Clozapina, Olanzapina), antidepresivos y toxina botulínica tipo A pueden ser útiles para reducir el temblor, pero constituyen terapias de segunda línea debido a que muchas veces los efectos adversos son mayores que los beneficios (Zappia et al., 2013; Ondo, 2020). Se estima que el 50% de los pacientes no tolera los medicamentos o es refractario a los mismos y es en estos casos donde se consideran los tratamientos quirúrgicos que incluyen (Picillo and Fasano, 2016; Shin, Hallett and Sohn, 2019): a) Terapia lesional con termocoagulación por láser o radiocirugía del núcleo ventral intermedio del tálamo b) Estimulación cerebral profunda - invasiva y c) Estimulación cerebral superficial - no invasiva.

Teniendo en cuenta que la terapia lesional talámica con láser disminuye la magnitud del temblor en pacientes con TE refractario (Harris et al., 2019) pero puede inducir déficits neurológicos en el postoperatorio (Christopher C. Muth, 2016; Picillo and Fasano, 2016) y el 70% de los pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo reportan pérdida del beneficio obtenido inicialmente con el paso del tiempo (Zappia et al., 2013; Christopher C. Muth, 2016; Picillo and Fasano, 2016); la estimulación cerebral no invasiva (NIBS) surge como una alternativa de tratamiento prometedora para el TE. El propósito de esta revisión narrativa es evaluar los efectos de la NIBS en el tratamiento del temblor esencial.

Materiales y Métodos.

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados en las bases de datos PubMed, Ovid, ScienceDirect y Clinical Key entre 1995 - 2021, utilizando los siguientes términos: «Essential tremor», «Non invasive brain stimulation», «Transcranial magnetic stimulation», «Theta burst stimulation» y «Transcranial direct current stimulation». Se realizaron las siguientes asociaciones: «Essential tremor AND Non invasive brain stimulation», «Essential tremor AND Transcranial magnetic stimulation», «Essential tremor AND Theta burst stimulation» y «Essential tremor AND Transcranial direct current stimulation». Se incluyeron artículos de revisión, estudios experimentales, casos y controles, cohortes, guías de manejo y revisiones sistemáticas que por título y resumen aportaran información acerca de los efectos de la estimulación cerebral no invasiva en pacientes con temblor esencial, si era el caso se obtenía una copia completa del artículo y se revisaban las referencias del mismo. Se excluyeron los estudios con información acerca de terapias diferentes a la estimulación cerebral no invasiva como terapia lesional (Gamma knife, Magnetic resonance guided focused ultrasound), estimulación cerebral profunda, terapias de supresión mecánica y estimulación con electrodos subdurales en pacientes con temblor esencial.

Resultados.

Se encontraron un total de 88 referencias, de las cuales se seleccionaron 38 documentos de interés: 17 estudios experimentales controlados, 14 artículos de revisión, 3 revisiones sistemáticas, 1 estudio de cohorte, 1 reporte de caso, 1 guía de manejo y 1 estudio observacional.

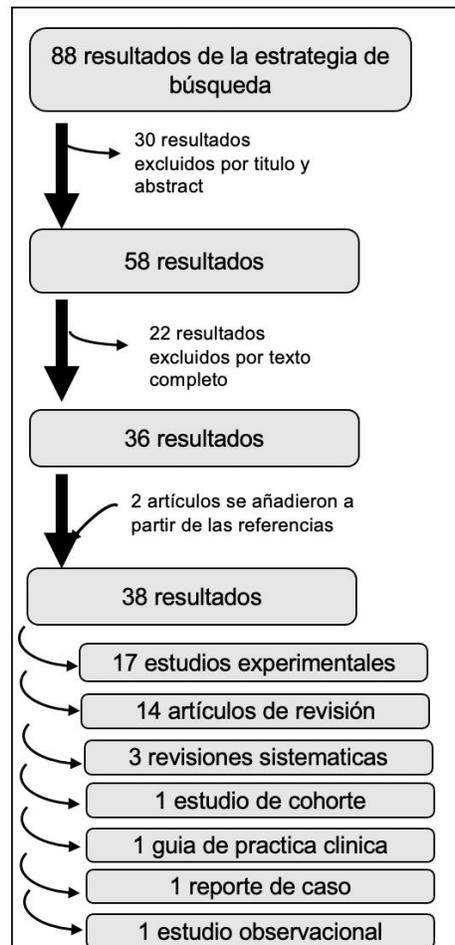


Figura 1. 1. Algoritmo de flujo del proceso de búsqueda y selección

Aunque varios enfoques informan una reducción de los temblores, las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas descritas previamente tienen varias limitaciones, incluido el costo y los posibles efectos secundarios (Sandvik *et al.*, 2012). Es por eso que en la última década las técnicas de NIBS han cobrado mayor relevancia y se han utilizado como alternativas en el manejo del temblor esencial, al promover una neuromodulación de la red del temblor suprimiendo la actividad cortical en regiones específicas como cerebelo posterior, corteza

motora primaria, corteza premotora y área motora suplementaria, tras la administración de pulsos eléctricos a través del cuero cabelludo (Chalah, Lefaucheur and Ayache, 2015; Manto, Kakei and Mitoma, 2021).

A continuación, se describen las técnicas de NIBS más utilizadas en el tratamiento del temblor esencial y sus posibles efectos terapéuticos:

Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS): Produce pequeñas corrientes eléctricas a través de estimuladores magnéticos que constan de condensadores capaces de descargar una corriente de gran amplitud (hasta 1000 A) por aproximadamente 1 milisegundo, en las regiones del cerebro, utilizando una bobina de estimulación que produce un campo magnético cerca del cuero cabelludo del paciente (Latorre *et al.*, 2019). Una corriente de alta frecuencia (> 1 Hz) causa excitación cortical, mientras que una corriente de baja frecuencia (≤ 1 Hz) causa inhibición cortical sobre el área cerebral estimulada (Lefaucheur *et al.*, 2018; Latorre *et al.*, 2019). Actualmente se sabe que la estimulación magnética transcraneal sobre el cerebelo reduce los potenciales motores provocados por la estimulación de la corteza motora (Yoshikazu Ugawa; Yoshikazu Uesaka; Yasuo Terao; Ritsuko Hanajima; Ichiro Kanazawa, 1995) y al parecer este mecanismo denominado inhibición cerebelo encefálica puede proporcionar una base sólida como efecto terapéutico de la estimulación magnética transcraneal en el TE (Shih *et al.*, 2017).

Gironell *et al.* (Gironell *et al.*, 2002), en estudio doble ciego controlado con placebo encontró que una sesión de rTMS de baja frecuencia (1Hz) administrada 2 cm por debajo de inion para lograr una estimulación cerebelosa en pacientes con TE, redujo de forma significativa los puntajes clínicos y los valores acelerométricos del temblor al cabo de 5 minutos de haber recibido la estimulación sin embargo al cabo de 60 minutos dichos beneficios estaban ausentes (Gironell *et al.*, 2002). En un estudio posterior se encontró que la rTMS bilateral dirigida hacia la corteza cerebelosa posterolateral durante 5 sesiones (una sesión diaria), redujo significativamente la amplitud del temblor, mejorando no solo la discapacidad funcional sino la conectividad de la red cerebelo - tálamo - cortical evaluada a través de resonancia magnética funcional en reposo durante un periodo de 3 semanas (Popa *et al.*, 2013).

Badran *et al.* (Badran *et al.*, 2016) en un estudio experimental aleatorizado encontró que después de 15 días de sesiones diarias de rTMS de baja frecuencia

en la corteza suplementaria motora sagital hubo una disminución del 26,11% en la escala de Fahn-Tolosa-Marin (TRS), mejorando el desempeño en tareas como la escritura y dibujo de los espirales Arquimedianos. Si bien el grupo control tuvo una reducción en el puntaje de la escala TRS de 18,82%, después de un seguimiento de 4 y 8 semanas solo el grupo experimental mantuvo una disminución del puntaje TRS de 17,7%.

Por otro lado, Shin en el 2019 (Shin, Hallett and Sohn, 2019) reportó que la rTMS cerebelosa de 1 Hz, aplicada por 20 sesiones de 30 segundos, con pausas de 10 segundos, en 5 días consecutivos produjo una disminución de la puntuación total del FTM, incluidas las subescalas de gravedad clínica, pero no modificó las actividades de la vida diaria. Contrario a esto, Olfati señaló que no hubo diferencias en el FTM al día 5, 12 y 30, en el grupo que recibió rTMS aplicada por 900 pulsos a 1 Hz (Olfati *et al.*, 2020).

Estimulación Theta Burst (TBS): Genera ráfagas en un rango de frecuencia theta (5 Hz) y cada ráfaga a su vez consta de tres pulsos magnéticos emitidos a una frecuencia de 50 Hz. Ahora bien, si en conjunto la estimulación se administra de forma intermitente aumenta la actividad cortical pero si se hace de forma continua disminuye la misma (Huang *et al.*, 2005), de hecho la TBS continua sobre la corteza motora primaria se ha asociado con un aumento en los niveles GABA (Stagg *et al.*, 2009).

Chuang *et al.* (Chuang *et al.*, 2014), demostró que la TBS continua administrada en un protocolo de 600 pulsos continuos, sobre la corteza motora primaria conduce a una reducción transitoria en la amplitud del temblor en pacientes con TE (Chuang *et al.*, 2014). Si bien en estudios previos la TBS continúa administrada en dos sesiones de 300 pulsos continuos interrumpidas por un breve periodo de tiempo no tuvo ningún efecto sobre la excitabilidad de la corteza motora en pacientes con TE, traduciéndose en una reducción subclínica en la amplitud del temblor sin obtenerse un efecto terapéutico relevante (Hellriegel *et al.*, 2012).

Por otro lado, Bologna *et al.* (Bologna *et al.*, 2015), demostró que una sesión de TBS continua cerebelosa es incapaz de reducir la excitabilidad en la corteza motora primaria de pacientes con TE; adicionalmente no hubo una reducción en los puntajes clínicos o las medidas cinemáticas (magnitud y frecuencia) del temblor tras la TBS continua (Bologna *et al.*, 2015).

Estimulación con corriente directa transcraneal (tDCS): Transfiere una corriente eléctrica de baja intensidad (1 – 2 mA) al cuero cabelludo a través de electrodos anódicos y catódicos de manera constante; el tDCS anódico facilita la actividad cortical, mientras que el tDCS catódico suprime la misma (Nitsche and Paulus, 2000; Ganguly *et al.*, 2020). Gironell et al. (Gironellet *al.*, 2014), en un estudio doble ciego con 10 pacientes sometidos a sesiones consecutivas de tDCS sobre el cerebelo no encontró ningún beneficio agudo o duradero en los pacientes con TE, justificando que la intensidad del campo eléctrico en la tDCS era demasiado baja para crear efectos neuromoduladores. Sin embargo en un estudio posterior se encontró que la tDCS bilateral sobre las áreas prefrontales dorsolaterales (tDCS anódico) y el inion (tDCS catódico) a una intensidad de 2 mA durante 20 minutos en sesiones consecutivas separadas por intervalos de tiempo, mejoro de forma significativa los puntajes de la escala de evaluación del índice de temblor esencial al cabo de 50 días, en pacientes con TE (Helvacı Yilmaz, Polat and Hanoglu, 2016).

En el meta análisis de Kang et al, se encontró que los protocolos de estimulación cerebral no invasiva (rTMS, TBS continua y tDCS catódico) sobre las áreas corticales motoras y cerebelosas reducen los síntomas de temblor en individuos con TE a corto y largo plazo, sin que esto guarde una relación lineal aparente con el número de sesiones al que se ven sometidos los pacientes (Kang and Cauraugh, 2017).

Dentro de los efectos adversos reportados con esta terapia se encuentran las lesiones en piel y quemaduras en el sitio de posicionamiento del electrodo, dolor local, cefalea y cambios en el afecto (Maas, Helmich and van de Warrenburg, 2020).

Estimulación con corriente alternante transcraneal (tACS): A diferencia de la técnica mencionada previamente la tACS envía un flujo de corriente sinusoidal configurada a una frecuencia, fase e intensidad selectiva para modular ciertas redes neuronales (Maas, Helmich and van de Warrenburg, 2020).

Schreglmann y colaboradores (Schreglmann *et al.*, 2021) identificaron que la tACS de la corteza cerebelosa en fase bloqueada, cuya magnitud, frecuencia y parámetros eran acordes a las características del temblor, era capaz de suprimir la amplitud del TE al perturbar la sincronía de las oscilaciones aberrantes del bucle olivo cerebeloso.

Discusión.

Teniendo en cuenta que la estimulación cerebral no invasiva se asocia a una menor incidencia de hemorragia cerebral, puesto que el parénquima cerebral no se manipula directamente (Picillo and Fasano, 2016) y los efectos adversos asociados a la terapia son inferiores a los encontrados en terapias lesionales y estimulación cerebral invasiva; la NIBS se perfila actualmente como una opción terapéutica en pacientes con TE refractario. Además, es una terapia muy bien tolerada y requiere menor supervisión que las otras alternativas mencionadas (Miterko *et al.*, 2019).

Sin embargo, como se puede constatar en esta revisión, los datos disponibles sobre la efectividad de dicha terapia en áreas motoras y cerebelosas son variados, no solo por el número limitado de estudios en seres humanos, si no por el hecho de que los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a los efectos de la terapia todavía no están claros. Actualmente se sabe que la estimulación cerebral no invasiva en pacientes con TE facilita la interacción entre regiones corticales cerebelosas y regiones corticales motoras generando una respuesta reducida de las células piramidales (Di Lazzaro *et al.*, 2005).

A pesar de esto, no está claro si otras localizaciones podrían ser óptimas para suprimir el temblor o si las características técnicas de los equipos utilizados en la terapia puedan interferir en los resultados esperados; por lo tanto, la selección del objetivo anatómico a estimular y la caracterización fisiológica de los sujetos con temblor esencial sometidos a este tipo de intervenciones representa un reto importante, en la creación de terapias de estimulación efectivas que tengan en cuenta la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento.

Si bien, el metaanálisis de Kang *et al.* (Kang and Cauraugh, 2017) concluye que la estimulación cerebral no invasiva es una opción terapéutica alterna en pacientes con TE (Kang and Cauraugh, 2017), es importante resaltar que los resultados de dicho metaanálisis están sujetos a un número limitado de estudios con una calidad metodológica moderada, una heterogeneidad importante entre estudios y un sesgo de publicación mínimo; adicionalmente ninguno de los estudios incluidos en el mismo tuvo en cuenta si la severidad del temblor, en relación con la edad de inicio de la enfermedad, puede afectar la respuesta a la estimulación cerebral no invasiva.

Finalmente, es relevante no desestimar el costo que puede tener la terapia de estimulación no invasiva ya que esto podría limitar el uso de la misma. Hasta la fecha solo un reporte de caso ha informado que la rTMS puede ser clínicamente rentable en el tratamiento de un paciente con estado epiléptico focal refractario (VanHaerents *et al.*, 2015); se necesitan ensayos clínicos aleatorizados más amplios para saber si estos resultados se pueden extrapolar a otro tipo de poblaciones y enfermedades.

Conclusiones

El manejo de trastornos poco comunes como el temblor esencial es un reto debido a la falta de estudios bien diseñados, no obstante, la evidencia actual permite concluir que la estimulación cerebral no invasiva es una alternativa terapéutica efectiva en pacientes con TE refractario al tratamiento farmacológico, pese a la falta de parámetros de estimulación óptimos y la existencia de numerosos protocolos que explican la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento.

Referencias.

Badran, B. W. *et al.* (2016) 'A Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Trial of Pre-Supplementary Motor Area (Pre-SMA) 1 Hz rTMS to Treat Essential Tremor', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 945–947. doi: 10.1016/j.brs.2016.08.003.

Bologna, M. *et al.* (2015) 'Cerebellar continuous theta burst stimulation in essential tremor.', *Cerebellum (London, England)*. United States, 14(2), pp. 133–141. doi: 10.1007/s12311-014-0621-0.

Chalah, M. A., Lefaucheur, J. and Ayache, S. S. (2015) 'Non-invasive Central and Peripheral Stimulation : New Hope for Essential Tremor ?', *Frontiers in Neuroscience*, 9(November), pp. 1–11. doi: 10.3389/fnins.2015.00440.

Christopher C. Muth, M. (2016) 'Essential tremor.', *Journal of the American Medical Association*, 316, p. 20.

Chuang, W.-L. *et al.* (2014) 'Reduced cortical plasticity and GABAergic modulation in essential tremor.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. United States, 29(4), pp. 501–507. doi: 10.1002/mds.25809.

Ganguly, J. *et al.* (2020) 'Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders', *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fnins.2020.00522.

- Gironell, A. *et al.* (2002) 'Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: A controlled study', *Archives of Neurology*, 59(3), pp. 413–417. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.3.413>.
- Gironell, A. *et al.* (2014) 'Transcranial direct current stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study.', *Brain stimulation*. United States, pp. 491–492. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.001.
- Harris, M. *et al.* (2019) 'MRI-guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders', *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc., 34(1), pp. 124–129. doi: 10.1002/mds.27545.
- Hellriegel, H. *et al.* (2012) 'Continuous theta-burst stimulation of the primary motor cortex in essential tremor.', *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Netherlands, 123(5), pp. 1010–1015. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.033.
- Helvaci Yilmaz, N., Polat, B. and Hanoglu, L. (2016) 'Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment of Essential Tremor: An Open-Label Study.', *The neurologist*. United States, 21(2), pp. 28–29. doi: 10.1097/NRL.000000000000070.
- Hernández, J. A. B. *et al.* (2015) 'Protocolo diagnóstico y terapéutico del temblor', *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Elsevier España, S.L.U., 11(74), pp. 4483–4486. doi: 10.1016/j.med.2015.02.016.
- Huang, Y.-Z. *et al.* (2005) 'Theta burst stimulation of the human motor cortex.', *Neuron*. United States, 45(2), pp. 201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- Jiménez-Jiménez, F. J. *et al.* (2013) 'Update on genetics of essential tremor', *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(6), pp. 359–371. doi: 10.1111/ane.12148.
- Kang, N. and Cauraugh, J. H. (2017) 'Does non-invasive brain stimulation reduce essential tremor? A systematic review and meta-analysis.', *PloS one*. United States, 12(9), p. e0185462. doi: 10.1371/journal.pone.0185462.
- Latorre, A. *et al.* (2019) 'The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review', *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc., pp. 769–782. doi: 10.1002/mds.27705.
- Di Lazzaro, V. *et al.* (2005) 'Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex.', *The Journal of physiology*. England, 565(Pt 3), pp. 945–950. doi: 10.1113/jphysiol.2005.087288.
- Lefaucheur, J. *et al.* (2018) 'Evidence based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)', *Clinical Neurophysiology*, 125(2014), pp. 2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- Louis, E. D. and Ferreira, J. J. (2010) 'How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor', *Movement Disorders*, 25(5), pp. 534–541. doi: 10.1002/mds.22838.

Louis, E. D., Hernandez, N. and Michalec, M. (2015) 'Prevalence and Correlates of Rest Tremor in Essential Tremor: Cross-Sectional Survey of 831 Patients Across Four Distinct Cohorts', *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, pp. 927–932. doi: 10.1111/ene.12683.

Maas, R. P. P. W. M., Helmich, R. C. G. and van de Warrenburg, B. P. C. (2020) 'The role of the cerebellum in degenerative ataxias and essential tremor: Insights from noninvasive modulation of cerebellar activity', *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc., pp. 215–227. doi: 10.1002/mds.27919.

Manto, M., Kakei, S. and Mitoma, H. (2021) 'The critical need to develop tools assessing cerebellar reserve for the delivery and assessment of non-invasive cerebellar stimulation', *Cerebellum and Ataxias*. BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s40673-020-00126-w.

Miterko, L. N. *et al.* (2019) 'Consensus Paper: Experimental Neurostimulation of the Cerebellum', *Cerebellum*. Springer, 18(6), pp. 1064–1097. doi: 10.1007/s12311-019-01041-5.

Müller, S. H. *et al.* (2016) 'Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci', *Brain*, pp. 1–7. doi: 10.1093/brain/aww242.

Nitsche, M. A. and Paulus, W. (2000) 'Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation.', *The Journal of physiology*. England, 527 Pt 3, pp. 633–639.

Olfati, N. *et al.* (2020) 'Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for essential tremor: A double-blind, sham-controlled, crossover, add-on clinical trial', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 13(1), pp. 190–196. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.003.

Ondo, W. G. (2020) 'Current and Emerging Treatments of Essential Tremor', *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders, pp. 309–323. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.002.

Picillo, M. and Fasano, A. (2016) 'Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment', *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier Ltd, 22, pp. S171–S175. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.012.

Popa, T. *et al.* (2013) 'Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial.', *Brain stimulation*. United States, 6(2), pp. 175–179. doi: 10.1016/j.brs.2012.04.009.

Sandvik, U. *et al.* (2012) 'Thalamic and Subthalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Where Is the Optimal Target?', *Neurosurgery*, 70(4), pp. 840–846. doi: 10.1227/NEU.0b013e318236a809.

Schreglmann, S. R. *et al.* (2021) 'Non-invasive suppression of essential tremor via phase-locked disruption of its temporal coherence', *Nature Communications*.

-
- Nature Research, 12(1), pp. 1–15. doi: 10.1038/s41467-020-20581-7.
- Sharifi, S. *et al.* (2014) 'Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review', *NeuroImage: Clinical*, 5, pp. 217–231. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.003.
- Shih, L. C. *et al.* (2017) 'Reviews Non-invasive Brain Stimulation for Essential Tremor', *Tremor and other hyperkinetic movements*, pp. 1–8. doi: 10.7916/D8G44W01.
- Shin, H. W., Hallett, M. and Sohn, Y. H. (2019) 'Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with essential tremor', *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.019.
- Stagg, C. J. *et al.* (2009) 'Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy.', *Journal of neurophysiology*. United States, 101(6), pp. 2872–2877. doi: 10.1152/jn.91060.2008.
- VanHaerents, S. *et al.* (2015) 'Repetitive transcranial magnetic stimulation; a cost-effective and beneficial treatment option for refractory focal seizures', *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, pp. 1840–1842. doi: 10.1016/j.clinph.2014.12.004.
- Yoshikazu Ugawa; Yoshikazu Uesaka; Yasuo Terao; Ritsuko Hanajima; Ichiro Kanazawa (1995) 'Magnetic Stimulation over the Cerebellum in Humans', *Annals of Neurology*, 37, pp. 703–713.
- Zappia, M. *et al.* (2013) 'Treatment of essential tremor: A systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association', *Journal of Neurology*, 260(3), pp. 714–740. doi: 10.1007/s00415-012-6628-x.