

# INFLUÊNCIA DO GÊNERO, FASES DO CICLO MENSTRUAL E USO DE ANTICONCEPCIONAL NA EXCITABILIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Milena Guimarães Monteiro\*, Anna Paula Chagas\*, Vanessa Mazer\*, Déborah Marques\*, Máira Carneiro\*, Adriana Baltar\*, Kátia Monte Silva\*

Autor correspondente: Kátia Monte Silva. E-mail: monte.silvakk@gmail.com

\* Laboratório de Neurociência Aplicada da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** a estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cortical não invasiva que vem sendo empregada na investigação da fisiopatologia de distúrbios neurológicos. De modo a permitir a efetividade do uso da EMT como uma ferramenta para o neurodiagnóstico, é importante investigar se fatores não relacionados com doenças podem estar associados com modificações das medidas fisiológicas avaliadas pela técnica. **Objetivo:** verificar se o gênero, fases do ciclo menstrual e uso de anticoncepcional influenciam nas medidas de excitabilidade cortical. **Metodologia:** através de um estudo transversal, 114 voluntários foram divididos nos grupos: homens; mulheres em idade reprodutiva (fase folicular e lútea) e mulheres na menopausa. A EMT foi usada para identificar o limiar motor de repouso (LMR) do músculo primeiro interosseo dorsal que serviu como indicador do nível de excitabilidade. **Resultados:** A ANOVA *one way* revelou que o LMR de mulheres na menopausa e dos homens são maiores do que a de mulheres em idade reprodutiva. Ao comparar homens com mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual, foi visto que essa diferença só existe quando as mulheres estão em fase folicular. O teste t para amostras independentes não mostrou variações no LMR de mulheres que usa ou não anticoncepcional. **Conclusão:** foi constatado que a excitabilidade cortical é influenciada pela variação hormonal que ocorre em indivíduos saudáveis. O uso da variação de excitabilidade cortical como medida para neurodiagnóstico de algumas doenças devem considerar essas variações não relacionadas à doença para evitar erros de diagnóstico.

**Palavras chave:** Excitabilidade menstrual; Gênero; Ciclo menstrual.

# INFLUENCE OF GENDER, MENSTRUAL CYCLE AND CONTRACEPTIVE USE ON CORTICAL EXCITABILITY OF HEALTHY SUBJECTS

## Abstract

**Introduction:** Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a non-invasive technique of cortical stimulation that is employed to investigate the pathophysiology of neurological disorders. In order to use the TMS as tool for neurodiagnosis, it is important to investigate whether factors non-related to disease may be associated with changes in physiology assessed by technique. **Objective:** to verify whether gender, menstrual cycle phases and contraceptive use influence on measures of cortical excitability. **Methods:** By cross-sectional study, 114 healthy volunteers were divided into the following groups: men; women of reproductive age (follicular and luteal phase) and menopausal women. TMS was used to identify the resting motor threshold (rMT) of the first dorsal interosseous muscle which was used as an indicator of the cortical excitability level. **Results:** One-way ANOVA revealed that rMTs in menopausal women and in men are greater than women of reproductive age. When comparing men to women at different stages of the menstrual cycle, this difference was seen only when m in rMTs of women who use or not contraceptives. **Conclusion:** it was found that cortical excitability is influenced by hormonal changes that occur in healthy individuals. The use of the cortical excitability variance as a measure for clinical **neurodiagnosis** should consider these variations non-related to the disease to avoid misdiagnosis.

**Keywords:** Cortical excitability; Gender; Menstrual cycle.

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é uma rede celular complexa composta por 100 bilhões de neurônios e 600 trilhões de sinapses mediadas pela comunicação interneuronal.<sup>(1)</sup> {Formatting Citation} A interação entre sinapses excitatórias e inibitórias é responsável pela regulação da excitabilidade cortical.<sup>(2)</sup> Em termos gerais, a excitabilidade cortical pode ser entendida como a capacidade de resposta de uma população neuronal a *inputs* e à atividade das áreas que nela se projetam.<sup>(3)</sup> Badawy e colaboradores<sup>(1)</sup> (2012) descrevem que as desordens neurológicas resultam em reorganizações anormais nos circuitos

cerebrais. Assim, analisar as alterações nos padrões de atividade elétrica cerebral nas doenças pode contribuir para o neurodiagnóstico destas doenças no futuro.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, indolor e segura<sup>(4,5)</sup> que permite modular e avaliar a atividade cortical.<sup>(6)</sup> Baseada no princípio de indução eletromagnética postulado por Faraday em 1838, a EMT tem sido, nas últimas três décadas, amplamente empregada na investigação da fisiologia e fisiopatologia do sistema nervoso.<sup>(7)</sup> Através

da EMT, é possível avaliar o tempo de transmissão, a integridade funcional do trato corticoespinal, as interconexões neuronais das redes inibitórias e facilitatórias em cada hemisfério<sup>(8,9)</sup> e a excitabilidade cortical em condições fisiológicas ou patológicas.<sup>(10)</sup> Dentre as medidas utilizadas para mensuração da excitabilidade cortical através da EMT, as usualmente eleitas são o potencial evocado motor – PEM e o limiar motor de repouso – LMR.<sup>(11)</sup> Variações na amplitude ou latência destas medidas têm sido descritas em distúrbios neurológicos, como epilepsia,<sup>(1)</sup> esclerose lateral amiotrófica,<sup>(12)</sup> acidente vascular cerebral<sup>(13)</sup> e distonia.<sup>(14)</sup> Contudo, fatores biológicos e comportamentais não relacionados à doença podem estar igualmente associados à modificação da excitabilidade cortical. Dentre estes o gênero,<sup>(15)</sup> as fases do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional podem ser destacados.<sup>(16–18)</sup> Entretanto, ainda são escassos estudos que verificaram a influência de fatores não relacionados à doença sobre a excitabilidade cortical, o que pode prejudicar o potencial uso da EMT como uma ferramenta no neurodiagnóstico. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi verificar se o gênero, as fases do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional interferem na excitabilidade cortical de sujeitos saudáveis.

## MATERIAL E MÉTODOS

### AMOSTRA

O estudo do tipo transversal foi realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de agosto a novembro de 2013. Os voluntários foram recrutados no campus da UFPE através de convites verbais feitos pelos pesquisadores envolvidos.

A amostra foi constituída por indivíduos que se auto relatavam saudáveis com idade maior ou igual a 18 anos. Os critérios de exclusão do estudo

foram: (i) evidência clínica de lesões encefálicas; (ii) gravidez; (iii) histórico de distúrbios psiquiátricos ou de crise convulsiva; (iv) uso de implantes metálicos na cabeça ou marcapasso cardíaco. Antes de iniciar os experimentos, todos os voluntários considerados aptos a participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CAAE nº 17353413.9.0000.5208).

## PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

As seguintes etapas foram seguidas ao longo dos procedimentos experimentais:

### Identificação dos fatores biológicos e comportamentais

Os voluntários incluídos responderam um questionário semi estruturado para identificação de fatores biológicos e comportamentais como gênero, idade, data da última menstruação (DUM), uso de medicamento, entre outros.

### Determinação da preferência manual

O Inventário de Dominância Lateral de Edinburg modificado<sup>(19)</sup> – foi utilizado para determinar a preferência manual dos voluntários. Constituído por 10 questões sobre preferência manual na execução de tarefas da vida diária (escrever, desenhar, arremessar, ascender fósforo, abrir uma caixa, escovar os dentes; uso de tesouras, vassoura, faca e colher), o inventário pontua positivamente o uso da mão direita e negativamente o uso da mão esquerda. Deste modo, ao ser perguntado, o indivíduo informou se utilizava exclusivamente a mão direita (+ 10 pontos), exclusivamente a mão esquerda (-10 pontos) ou se utilizava ambas as mãos (+5 pontos para direita e – 5 para esquerda) para realizar as tarefas. Foram considerados com preferência manual à direita, os indivíduos que obtiveram pontuação

$\geq 70$  e com preferência à esquerda os que apresentaram pontuação final  $\leq -70$ <sup>(19)</sup>.

## Identificação das fases do ciclo menstrual e reprodutivo

Em decorrência das flutuações dos hormônios ovarianos ao longo do mês, o ciclo menstrual pode ser dividido em fases. No presente estudo foi considerada a fase folicular (FF) que segue do 1º ao 14º dia e é caracterizada pelos altos níveis de estrógeno<sup>(18)</sup> e fase lútea (FL) do 14º ao 28º dia que se caracteriza por níveis de progesterona elevados.<sup>(21)</sup> Assim, as mulheres do presente estudo foram estratificadas de acordo com as fases supracitadas (FF, FL) e mulheres que estão na menopausa, levando em consideração o auto-relato da data da última menstruação. Além disso, as mulheres em fase reprodutiva foram questionadas sobre o uso ou não de anticoncepcionais orais.

## Avaliação da excitabilidade cortical

A avaliação da excitabilidade cortical foi realizada através da estimulação magnética transcraniana por pulso simples (EMTp). Os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Em seguida, uma bobina “em forma de 8” (70mm de diâmetro) foi conectada ao estimulador magnético *NEUROSOFT (Neuro-MS - Rússia)* e posicionada sobre o escalpe do voluntário, mais precisamente sobre o córtex motor primário, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do crânio. Então, pulsos magnéticos foram disparados manualmente com um intervalo de seis segundos entre um pulso e o outro para localizar o *hotspot* do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). O *hotspot* pode ser definido como a área de representação cortical que apresenta a maior amplitude de potencial evocado motor (PEM). O PEM do PID foi registrado através de eletromiografia de superfície. A seguir, o limiar motor de repouso (LMR), definido como a menor intensidade requerida do aparelho de EMT para obter uma amplitude de pelo menos 50µV em

5 de 10 tentativas, foi registrado.<sup>(22)</sup> O LMR é apresentado em percentagem da capacidade máxima do estimulador magnético.

A avaliação da excitabilidade cortical foi realizada em ambos os hemisférios de maneira idêntica, sempre iniciando pelo hemisfério dominante.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS

Foi realizada uma análise descritiva para caracterizar a amostra através de medidas de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão (médias e desvio padrão) para as variáveis contínuas. O Teste Kolmogorov-Sminorv foi realizado para verificar a distribuição normal dos dados.

A média do LMR dos dois hemisférios foi determinada e usada para as análises. Para investigar as alterações do LMR relacionadas com o gênero e as fases do ciclo menstrual, os voluntários foram agrupados da seguinte forma: (i) homem; (ii) mulheres em idade reprodutiva (fase folicular e fase lútea) e (iii) menopausa. Em relação ao uso do contraceptivos as mulheres em idade reprodutiva foram separadas conforme as que usavam ou não.

Para comparação de três ou mais grupos, uma ANOVA *one way* foi realizada para verificar as diferenças na excitabilidade cortical com o LSD como post hoc. O teste t para amostras independentes foi realizado para comparação entre dois grupos.

Os dados coletados foram tabulados no Microsoft Office Excel® 2010 e o pacote estatístico SPSS (Windows 7, Versão 18, EUA) foi utilizado nas análises. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A figura 1 ilustra o fluxo de constituição da amostra, no qual 123 indivíduos foram abordados pessoalmente e convidados a participar do presente estudo. Todos os voluntários recrutados preencheram os critérios de inclusão, porém seis desses

não aceitaram participar do estudo. Durante a avaliação neurofisiológica com EMT, os dados de três indivíduos não foram incluídos na análise final de-

vido a problemas técnicos no equipamento, dessa forma a amostra final foi de 114 voluntários.

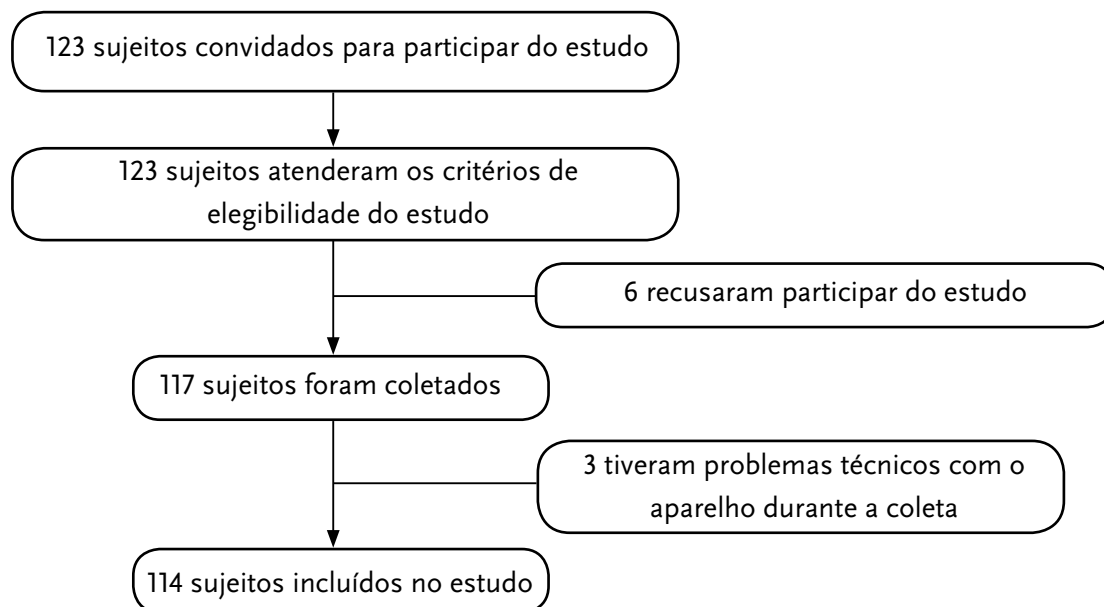


Figura 1 - Fluxograma de constituição da amostra.

As características da amostra quanto à idade, gênero, dominância manual, fases do ciclo menstrual

e uso de anticoncepcional são apresentados na tabela 1.

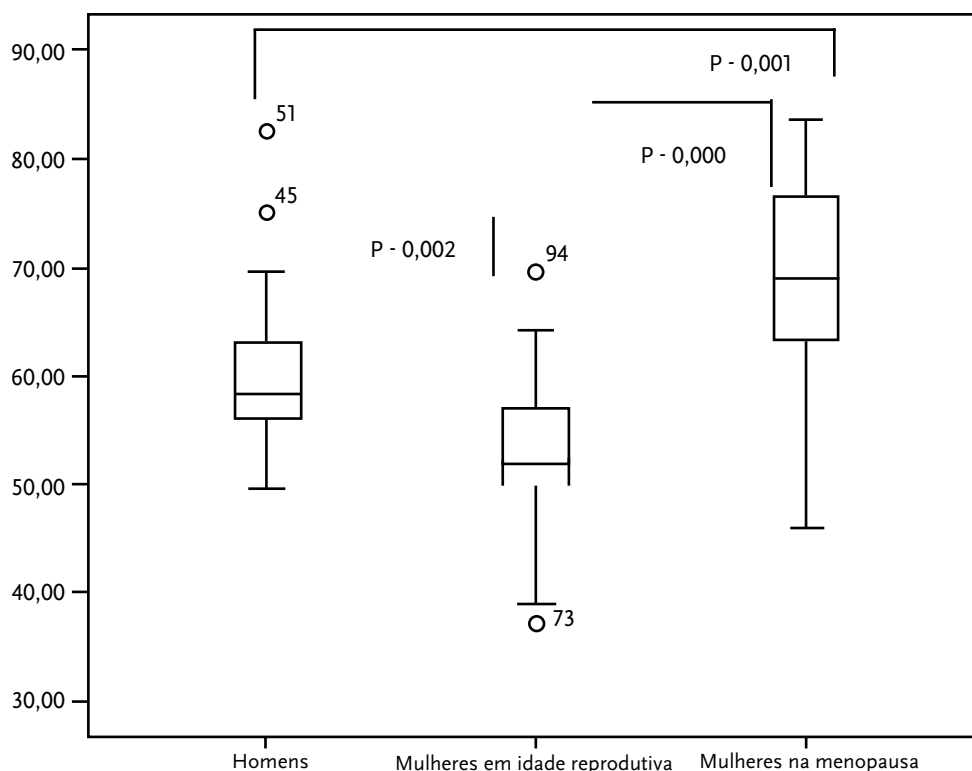
**Tabela 1** - Caracterização da amostra.

MÉDIA DE IDADE (FFLDP)	31,61(FFL17,36)
<b>Gênero n(%)</b>	
Feminino	91(79,8)
Masculino	23(20,2)
<b>Dominância Manual n(%)*</b>	
Destros	106(93,0)
Sinistros	8(7,0)
<b>Fases do ciclo menstrual n(%)</b>	
Folicular	41(45)
Lútea	28(30,8)
Menopausa	22(24,2)
<b>Uso de Anticoncepcional n(%)</b>	
Sim	28(30,8)
Não	63(69,2)

\*Determinado pelo Inventário de Dominância Lateral de Edinburgh modificado

A ANOVA *one way* demonstrou diferença significativa ( $F= 22,8/ p= 0,000$ ) nos valores de LMR entre homens, mulheres em idade reprodutiva e mulheres na menopausa. Através do post hoc LSD, foi observado que os homens possuem valores médios de LMR ( $59,6\pm 8,5$ ; média  $\pm$  desvio padrão)

significativamente mais elevado ( $p=0,002$ ) do que os das mulheres em idade reprodutiva ( $55,7\pm 9,1$ ) e que os valores de LMR de mulheres na menopausa ( $68,9\pm 9,9$ ) é significativamente mais alto do que os de homens ( $p=0,000$ ) e de mulheres em idade reprodutiva ( $p=0,001$ ), como mostra a Figura 2.

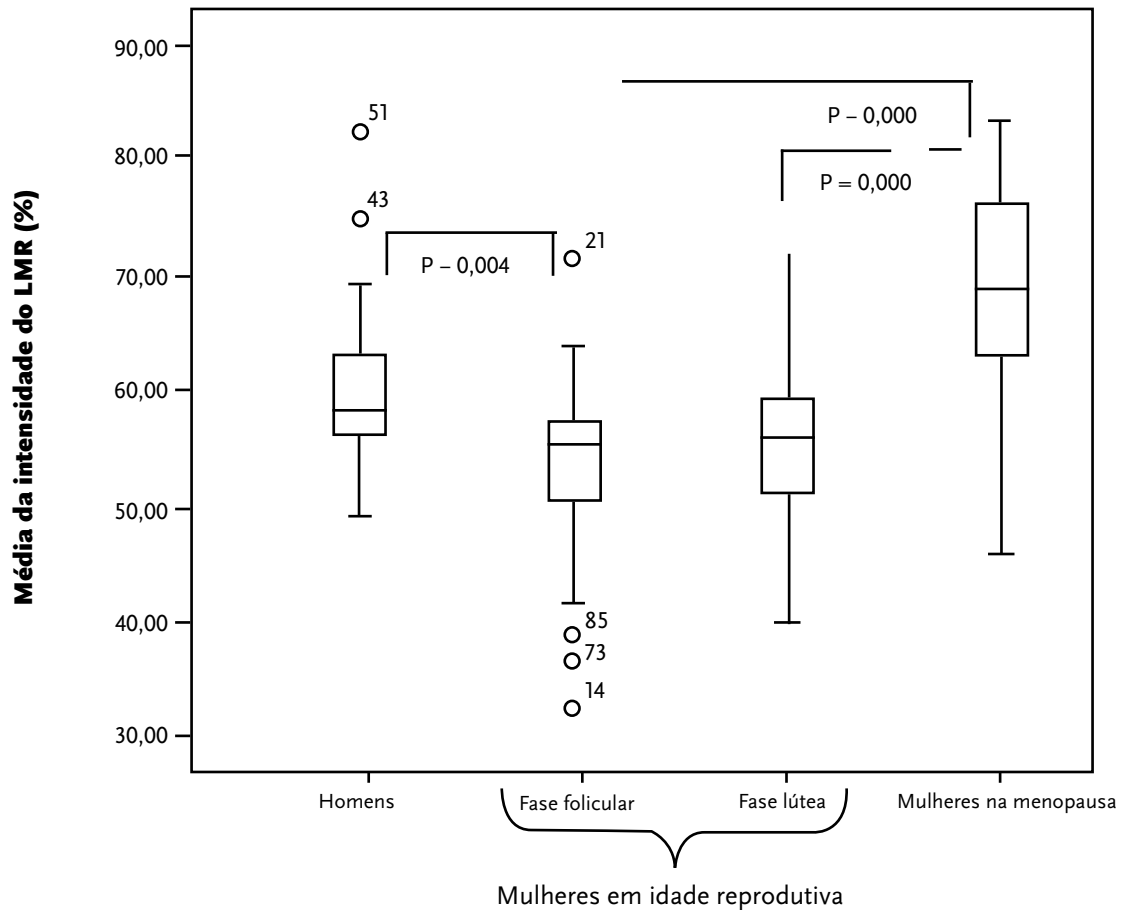


**Figura 2** - Média da intensidade do LMR (%)

O gráfico expressa a média da porcentagem da capacidade máxima do estimulador magnético (2,2 Tesla) encontrada no limiar motor de repouso (LMR) dos homens, mulheres em idade reprodutiva e na menopausa. As barras horizontais dentro das caixas representam os valores da mediana. As linhas horizontais acima e abaixo das caixas indicam, respectivamente, os valores máximos e mínimos da média em cada grupo. O círculo aponta o *outlier* do estudo.

A ANOVA também revelou diferença significativa ( $F= 10,22$ ;  $p=0,000$ ;) entre os valores de LMR de

homens, mulheres na menopausa e mulheres em idade reprodutiva divididas em fase folicular e lútea. O post hoc teste mostrou que a diferença entre os valores de LMR de homens e mulheres em idade reprodutiva ocorre quando estas estão na fase folicular ( $55\pm 9,5$ ), mas não existe quando as mulheres estão na fase lútea do ciclo ( $56,7\pm 8,7$ ). No entanto, a diferença entre os valores de LMR de mulheres na menopausa e os de mulheres em idade reprodutiva permanecem independente da fase do ciclo menstrual (Figura 3).

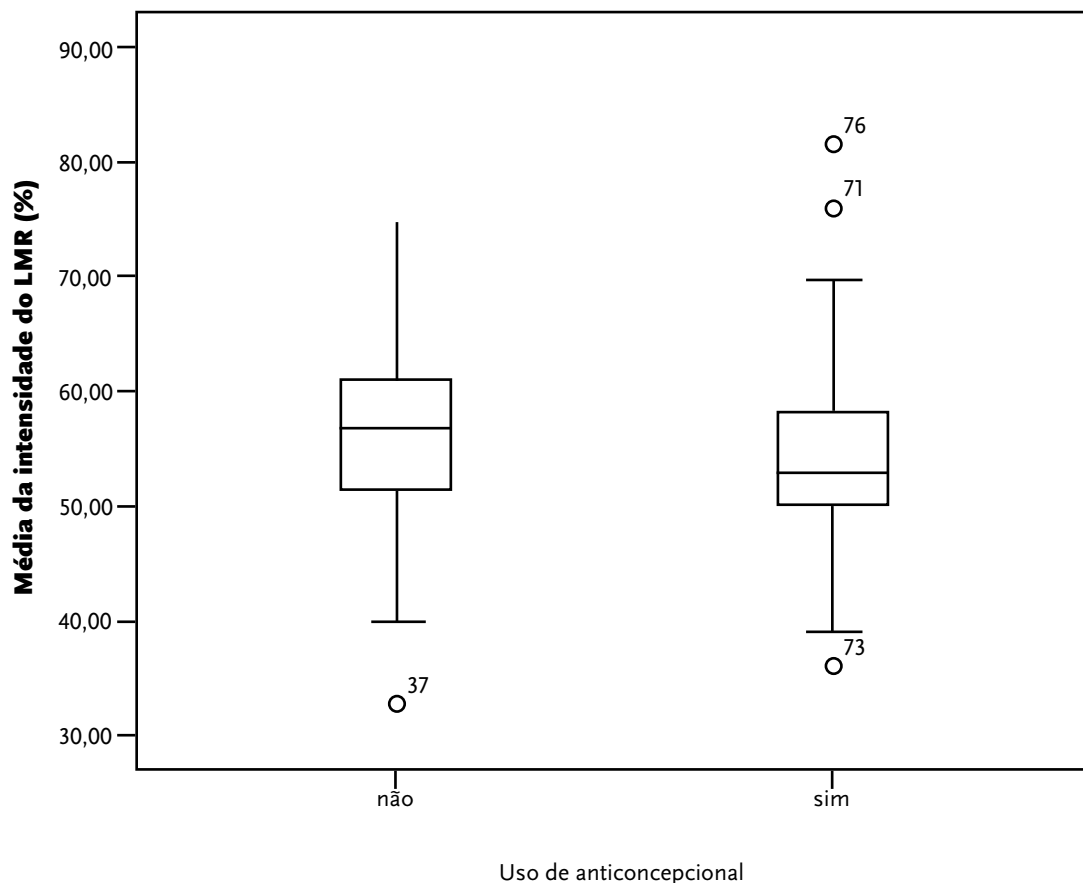


**Figura 2** - Média da intensidade do LMR (%)

O gráfico expressa a média da porcentagem da capacidade máxima do estimulador magnético (2,2 Tesla) encontrada no limiar motor de repouso (LMR) dos homens, mulheres nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual e mulheres na menopausa. As barras horizontais dentro das caixas representam os valores da mediana. As linhas horizontais acima e abaixo das caixas indicam, respectivamente, os valores máximos e mínimos da

média em cada grupo. O círculo aponta o *outlier* do estudo.

Na comparação entre o uso ou não uso de anticoncepcional, o teste t para amostras independentes não evidenciou diferença ( $p=0,359$ ), o que demonstra que os valores do LMR de mulheres em idade reprodutiva que não fazem uso de anticoncepcionais ( $56,6 \pm 8,7$ ) são semelhantes aos de quem usa ( $54,4 \pm 9,8$ ) (Figura 4).



**Figura 3** - Média da intensidade do LMR (%)

O gráfico expressa a média da porcentagem da capacidade máxima do estimulador magnético (2,2 Tesla) encontrada no limiar motor de repouso (LMR) das mulheres que usam ou não o anticoncepcional. As barras horizontais dentro das caixas representam os valores da mediana. As linhas horizontais acima e abaixo das caixas indicam, respectivamente, os valores máximos e mínimos da média em cada grupo. O círculo aponta o *outlier* do estudo

## DISCUSSÃO

Em suma, os resultados do presente estudo demonstram que o gênero e as fases do ciclo menstrual e a menopausa podem modificar o padrão de excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis. No entanto, o uso de anticoncepcionais parece não interferir na atividade cerebral.

A diferença no padrão de atividade elétrica cortical entre homens e mulheres em idade reprodutiva observada no presente estudo não corrobora os achados de Cahn e colaboradores<sup>(23)</sup> que não encontraram diferença na atividade elétrica cortical entre homens e mulheres. No entanto, é importante ressaltar que a medida usada para avaliar a atividade elétrica do estudo de Cahn (inibição e facilitação intracortical) difere da usada no presente estudo (limiar motor de repouso) o que dificulta a comparação entre os estudos. Em linha com os nossos achados, Huang e colaboradores<sup>(24)</sup> demonstraram que homens e mulheres apresentam respostas distintas ao uso da EMT repetitiva (EMTr) para o tratamento da depressão e sugerem que a diferença de padrões de atividade elétrica cortical entre indivíduos de sexos diferentes ou a presença da menopausa pode ter influenciado nestas respostas.



As diferenças hormonais entre os gêneros e as fases do ciclo menstrual podem justificar as modificações nos padrões de excitabilidade cortical. Estudos prévios demonstraram que as variações de estrógeno estão relacionadas com alteração da excitabilidade cortical<sup>(18,25)</sup> e que este hormônio está associado com aumento da excitabilidade cortical.<sup>(26)</sup> Considerando que os homens e as mulheres na menopausa apresentaram valores de LMR maiores e conseqüentemente níveis de excitabilidade cortical menores, os níveis baixos de estrógeno encontrados nestes indivíduos<sup>(15,25)</sup> podem ajudar a entender esse padrão de atividade cerebral. A hipótese de que os níveis de estrógeno influenciam no padrão de atividade elétrica cortical torna-se mais forte quando observar-se que a diferença de excitabilidade entre homens e mulheres em idade reprodutiva só existe quando as mulheres estão na fase folicular do ciclo, fase de maior concentração de estrógeno no ciclo menstrual.

Estudos prévios verificaram que durante o ciclo menstrual, flutuações dos hormônios ovarianos estão associadas com alterações na excitabilidade cortical.<sup>(18,27,28)</sup> Considerando esses resultados, era esperado que no presente estudo ocorresse um aumento da excitabilidade cortical na fase folicular e uma diminuição na fase lútea nas mulheres em idade reprodutiva. No entanto, nenhuma diferença na excitabilidade cortical entre as fases foi encontrada, achado que corrobora as observações feitas por Smith e colaboradores<sup>(29)</sup> que também não observaram modificações do LMR entre as fases folicular e lútea de 13 mulheres. Entretanto, outro estudo que utilizou a EMT por pulso pareado observaram diferenças entre as fases, com maior excitabilidade na fase folicular e inibição da excitabilidade na fase lútea.<sup>(30)</sup> O uso de medidas diferentes de avaliação da atividade elétrica cortical entre os estudos pode justificar os diferentes achados.

É importante ressaltar que no presente estudo não foi realizada uma mensuração mais acurada dos hormônios ovarianos através dos níveis séricos, o que configura uma limitação do estudo e tornou a classificação da fase do ciclo imprecisa.

Além disso, em ambas as fases, as mulheres não foram distribuídas de forma igualitária, ou seja, nossa amostra possui mulheres no início e no final da fase folicular e lútea e isto pode limitar os resultados uma vez que os níveis de estrógeno aumentam continuamente e atingem o pico em torno do 14º dia do ciclo.<sup>(18)</sup>

Era esperado que os anticoncepcionais tendessem a induzir um desequilíbrio na excitabilidade cortical, pois reduzem a produção natural de estrógeno e progesterona ao introduzir hormônios sintéticos no organismo.<sup>(31)</sup> Paoletti e colaboradores<sup>(32)</sup> compararam um grupo de mulheres saudáveis que fazia uso de anticoncepcionais com um grupo que não usava. Eles observaram que no grupo controle havia um aumento no nível progesterona e dos seus metabólitos na fase lútea em comparação com a fase folicular; no grupo que fazia o uso do método, os níveis de progesterona e seus metabólitos reduziram na fase lútea. Diferentes destes achados, o presente estudo não encontrou diferenças entre quem faz o uso ou não do método, sugerindo que não há influência do anticoncepcional na excitabilidade cortical. Contudo, é importante ressaltar que no presente estudo os tipos de anticoncepcional usados entre as voluntárias variavam entre monofásico, bifásico ou trifásico e isso pode ter sido o motivo da ausência da influência do anticoncepcionais na atividade elétrica cortical. A diferença nos tipos de anticoncepcionais reflete nas variações hormonais<sup>(33)</sup> uma vez que no monofásico a dose do hormônio sintético que se assemelha a progesterona se mantém constante durante todo o ciclo, ou seja, todas as pílulas tem a mesma dosagem de hormônio; em contraste, os preparados bifásico e trifásico são caracterizados pela variação das doses do componente sintético com o intuito de imitar as variações ocorridas em um ciclo menstrual.<sup>(34)</sup>

## CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo demonstram que as variações hormonais entre os gêneros, durante

as fases do ciclo menstrual e menopausa influenciam as medidas de excitabilidade cortical. Dessa forma, nossos achados auxiliam a compreensão de fatores não relacionados a doenças que induzem variações nas mensurações neurofisiológicas realizadas pela EMT.

Tendo em vista que a EMT tem sido largamente utilizada para investigar a fisiopatologia de distúrbios neurológicos e psiquiátricos e auxiliar no diagnóstico e no tratamento dessas distúrbios, supomos que conhecer os fatores que influenciam suas medidas é essencial para que não ocorram erros de interpretação em um ambiente clínico. Quanto maior o conhecimento a cerca do que pode provocar alterações nas medidas de excitabilidade cortical mais seguro e eficaz será o uso da técnica.

## REFERÊNCIAS

1. Badawy RAB, Loetscher T, Macdonell RAL, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol.* 2012;27(3):131-45.
2. Lent R. Sobre Neurônios, Cérebros e Pessoas. 1a ed. Atheneu, editor. Rio de Janeiro; 2011.
3. KIČIĆ D. Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *University of Technology;* 2009.
4. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012 May;123(5):858-82.
5. Boggio PS, Fregni F, Rigonatti SP, Marcolin MA, Silva MTA. [Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006 Mar;28(1):44-9.
6. Conforto AB, Marie SKN, Cohen LG, Scaff M. [Transcranial magnetic stimulation]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Mar;61(1):146-52.
7. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J. Clin. Neurophysiol.* 2002;19:322-343.
8. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology.* 1994 May;44(5):892-8.
9. Araújo HA, Iglesias RF, Correia GSC, Fernandes DTRM, Galhardoni R, Marcolin MA, TEIXEIRA MJ AD. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica/ Transcranial magnetic stimulation and clinical applicability: perspectives in neuropsychiatric therapeutics. *Med.* 2011;1:3-14.
10. Kreuzer P, Langguth B, Popp R, Raster R, Busch V, Frank E, et al. Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurosci Lett.* 2011 Apr 15;493(3):63-6.
11. Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2011 Jan;93(1):59-98.
12. Kobayashi M, Pascual-leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2:145-56.
13. Bermudez Contreras EJ, Schjetnan AGP, Muhammad A, Bartho P, McNaughton BL, Kolb B, et al. Formation and reverberation of sequential neural activity patterns evoked by sensory stimulation are enhanced during cortical desynchronization. *Neuron.* 2013 Aug 7;79(3):555-66.
14. Currà A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. 2002;1851-9.
15. Weis S, Hausmann M. Sex hormones: modulators of interhemispheric inhibition in the human brain. *Neuroscientist.* 2010 Apr;16(2):132-8.
16. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2010 Jun;149(3):495-500.
17. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol.* 2002 Jul;113(7):1165-71.

18. Inghilleri M, Conte A, Currà A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol.* 2004 May;115(5):1063-8.
19. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971 Mar;9(1):97-113.
20. Bäumer T, Dammann E, Bock F, Klöppel S, Siebner HR, Münchau A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Exp Brain Res.* 2007 Jun;180(2):195-203.
21. SMITH MJ, ADAMNS LF, SCHIMIDT PJ, RUBINOW DR,. Menstrual effects of on cortical excitability. *Neurology* 1999;53(9):2069-72.
22. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Aug;91(2):79-92.
23. Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(5):371-4.
24. Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Jul;33(6):821-31.
25. Velísková J. Estrogens and epilepsy: why are we so excited? *Neuroscientist.* 2007 Feb;13(1):77-88.
26. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol.* 2002 May;51(5):599-603.
27. Hattemer K, Knake S, Reis J. Excitability of the motor cortex during ovulatory and anovulatory cycles: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin ....* 2007;66:387-93.
28. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol.* 2002 May;51(5):599-603.
29. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology.* 1999 Dec 10;53(9):2069-72.
30. Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci.* 2014 Jan;8(February):25.
31. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Abnormal Luteal Phase Excitability of the Motor Cortex in Women with Premenstrual Syndrome. 2003;
32. Paoletti AM, Lello S, Fratta S, Orrù M, Ranuzzi F, Sogliano C, et al. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):645-51.
33. Kurshan N, Neill Epperson C. Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. *Arch Womens Ment Health.* 2006 Jan;9(1):1-14.
34. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003 Oct 9;349(15):1443-50