

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań

Transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment of psychiatric disorders – review of current studies

Tomasz Wieczorek, Agnieszka Kobyłko, Filip Stramecki,
Karolina Fila-Witecka, Jan Aleksander Beszłej, Marta Jakubczyk,
Ptryk Piotrowski, Adrianna Senczyszyn, Damian Siwicki,
Dorota Szcześniak, Joanna Rymaszevska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

Summary

Current progress of basic and clinical science creates background for new therapeutic appliances of brain stimulation methods in disorders of central nervous system. This review describes present state of knowledge regarding practical aspects of one of those methods – transcranial magnetic stimulation, TMS. The review was based on contemporary literature on use of transcranial magnetic stimulation in various diseases, particularly including present recommendations and guidelines as well as systematic reviews, published after year 2000.

TMS is a quite novel, non-invasive, well tolerated treatment method with a low amount of transient adverse effects and complications. Development of new therapeutic protocols makes it possible to introduce this procedure in new groups of patients, including a wide range of mental disorders such as depression, bipolar disorder, schizophrenia, also cognitive function disorders and posttraumatic stress disorder. In Poland it is still hardly available, though more and more clinical centers start to perform this kind of therapy, providing proper equipment and trained personnel.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, metody stymulacji mózgu, przecczaszkowa stymulacja magnetyczna

Key words: mental disorders, brain stimulation methods, transcranial magnetic stimulation

Wstęp

Zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia nastroju, są jedną z najistotniejszych przyczyn cierpienia ludzi na świecie i tym samym ważnym wyzwaniem dla współczes-

nej medycyny [1]. Na depresję choruje ponad 322 mln osób [2], a jej rozpoznawanie rośnie. Pośród 25 najczęstszych globalnych przyczyn wskaźnika lat życia skorygowanych niesprawnością (*disability adjusted life-years, DALY*) u obu płci rozpatrywanych łącznie, w latach 1990, 2005 oraz 2013 zaburzenia depresyjne zajmowały kolejno 15., 14. i 11. pozycję. Co więcej, występowanie zaburzeń psychicznych pogarsza przebieg i rokowanie wielu powszechnie występujących chorób somatycznych, w tym choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy czy otyłości [3]. Niestety, efektywność leczenia zaburzeń psychicznych nadal napotyka liczne ograniczenia, przykładowo około jedna trzecia pacjentów z rozpoznaniem „dużym epizodem depresyjnym” w przebiegu depresji nawracającej (*major depressive disorder, MDD*) nie reaguje na dostępne leczenie przeciwdepresyjne i psychoterapię [4,5].

Stale dokonujący się od kilku dekad postęp w dziedzinie neurofizjologii, radiologii, psychiatrii, neurologii, neurochirurgii oraz inżynierii biomedycznej owocuje powstawaniem kolejnych sposobów stymulacji neuronów. Metody te znacząco wzbogacają zakres oddziaływań terapeutycznych stosowanych w psychiatrii, znajdując – obok farmakoterapii i psychoterapii – coraz szersze zastosowanie w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Technologiczny postęp w zakresie wytwarzania zogniskowanych pól magnetycznych o wysokim natężeniu otworzył możliwość nieinwazyjnego oddziaływania magnetycznego na struktury mózgowia w postaci przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*transcranial magnetic stimulation, TMS*).

Obecnie również w Polsce metoda ta staje się coraz bardziej dostępna. Niniejszy przegląd ma za zadanie przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat jej zastosowania w zakresie wskazań, przeciwwskazań, skuteczności, bezpieczeństwa oraz możliwości potencjalizacji efektu innymi metodami leczenia.

W procesie przygotowywania przeglądu wykorzystano wyszukiwarki publikacji naukowych (PubMed, EBSCO, OVID), posługując się następującymi hasłami: „transcranial magnetic stimulation”, „psychiatric disorders”, „psychiatry”, „depression”, „schizophrenia”, „bipolar disorder”, „obsessive-compulsive disorder”, „psychiatric treatment”, „mental disorders”. Ograniczono się do wyszukiwania opublikowanych wytycznych i rekomendacji, przeglądów systematycznych (z metaanalizami lub bez) oraz przeglądów literatury uwzględniających aktualne zalecenia oraz najnowsze kontrolowane badania randomizowane (RCT), nieuwzględnione w wytycznych z powodu późniejszej daty publikacji. W przypadku niektórych opisywanych zaburzeń psychicznych dostępność danych z RCT była bardzo ograniczona, dlatego wzięto pod uwagę dane z badań obserwacyjnych i opisów przypadków. Uwzględnione zostały teksty opublikowane po roku 2000. Wtórnie rozwinęto bazę tekstów poprzez wykorzystanie odnośników bibliograficznych.

Metoda TMS

Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation, TMS*) to stosunkowo nowa metoda leczenia stosowana w psychiatrii i neurologii, nadal powszechnie badana i znajdująca coraz szersze zastosowanie kliniczne w świecie.

Jej historia jednak jest już dość długa. W 1896 r. A. d'Arsonval jako pierwszy opisał stymulację magnetyczną kory mózgowej. W 1958 r. J. Talairach i P. Tournoux zaproponowali model standardowej lokalizacji z wykorzystaniem współrzędnych w trzech wymiarach. Jednak dopiero w 1985 r. A. Barker zastosował po raz pierwszy stymulator magnetyczny do przecczaszkowego pobudzania kory mózgowej człowieka, zaś w 1995 r. M. George opisał zmiany nastroju po zastosowaniu rTMS (*repetitive TMS*, rTMS) i zdefiniował empirycznie „metodę 5 cm”. W Polsce jako pierwszy techniką tą zajął się dr hab. T. Zyss ze współpracownikami z ośrodka krakowskiego, który opublikował szereg wartościowych doniesień – publikacji i monografii [6–8].

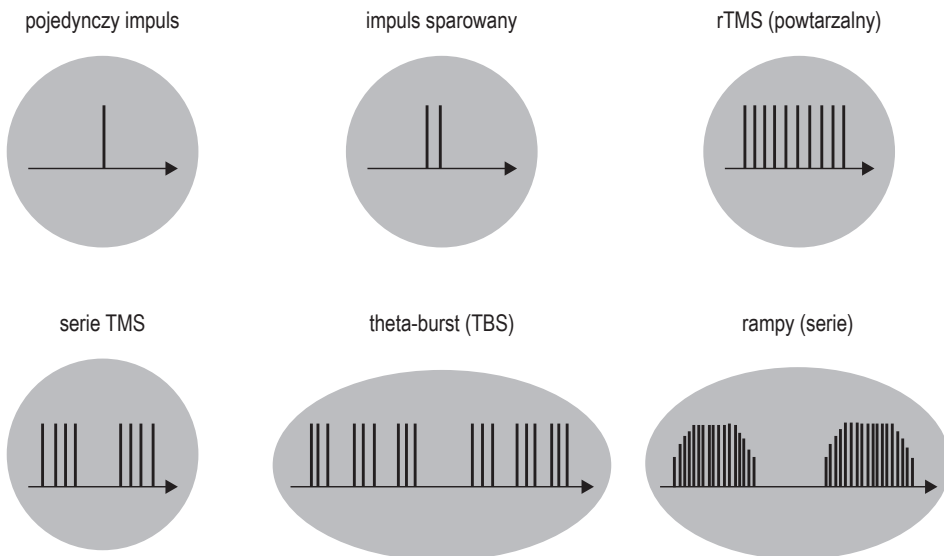
Dostępność TMS w Polsce jest wciąż ograniczona, niemniej jednak przybywa ośrodków dysponujących odpowiednim sprzętem i wyszkolonym personelem, jak wrocławska Katedra i Klinika Psychiatrii, którą reprezentują autorzy.

Założeniem tej metody jest oddziaływanie na neurony silnym polem magnetycznym (o lokalnym natężeniu sięgającym nawet 3 tesli), generowanym przez przyłożoną do głowy cewkę. Głębokość takiego oddziaływania jest ograniczona (do 4 cm), w związku z czym – z technicznego punktu widzenia – możliwa jest stymulacja przede wszystkim kory oraz rdzenia kręgowego. Pole magnetyczne wywołuje zmiany pola elektrycznego w mózgowiu, co znacząco wpływa na polaryzację i pobudliwość neuronów. W związku z tym metodę tę można wykorzystywać przede wszystkim w zaburzeniach, w których opisywana jest dysfunkcja w zakresie pobudliwości komórek. W badaniach wykazano, że oddziaływanie impulsami o niskiej częstotliwości (1-5 Hz) działa na neurony hamująco, natomiast wysoka częstotliwość (≥ 5 Hz) pobudza neurony [9].

Dokładny mechanizm działania stymulacji magnetycznej na neurony jest stale badany, niemniej jednak obecnie uważa się, że zmiany zachodzą na poziomie pojedynczych neuronów, jak również w obrębie całej sieci neuronalnej. Ponadto obserwuje się efekty występujące bezpośrednio po stymulacji, jak również odroczone w czasie [9]. Siła stosowanego w terapii impulsu jest zależna od osobniczego progu pobudliwości. Z kolei miejsce przyłożenia głowicy jest określane prostymi metodami antropometrycznymi bądź przy zastosowaniu nowoczesnych technik neuronawigacji w oparciu o obraz mózgowia uzyskany w rezonansie magnetycznym.

W związku z powyższym bada się obecnie wiele różnych protokołów TMS, w których używa się powtarzalnych impulsów o tej samej częstotliwości (*repetitive TMS*, rTMS) czy serii impulsów o dużej częstotliwości i stosunkowo małej amplitudzie (tzw. wyładowania theta, *theta burst stimulation*, TBS) (ryc.1). Protokoły różnią się również w zakresie częstotliwości przeprowadzania sesji stymulacji – bada się obecnie tak zwany przyspieszony TMS (*accelerated TMS*, aTMS), w którym przeprowadza się nawet 4 sesje dziennie w celu uzyskania szybkiej odpowiedzi klinicznej. Innym podejściem jest przeprowadzanie w pierwszej kolejności stymulacji o wysokiej częstotliwości przed sesjami z niską częstotliwością – tzw. podkładowa, przygotowująca TMS (*priming TMS*, pTMS). Dzięki postępowi w zakresie redukcji szumów i artefaktów w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) w trakcie TMS powstała również możliwość synchronizacji impulsów z rytmem alfa pacjenta (*synchronized TMS*, sTMS).

Producenci sprzętu projektują również różne nowe kształty cewek, co ma umożliwić oddziaływanie na większą jednostkę objętości neuronów lub też objęcie polem



Ryc. 1. Protokoły stymulacji TMS

magnetycznym głębszych struktur. Interesującą nowością jest cewka H, w kształcie hełmu, która pozwala na stymulację do ok. 5 cm w głąb – tzw. głęboka TMS (*deep TMS*, *dtMS*) [10].

Niewątpliwą zaletą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej jest brak poważnych działań niepożądanych oraz brak konieczności stosowania znieczulenia i zwiótczenia. Główną wadą jest ograniczony zakres dostępnych stymulacji struktur mózgowia oraz stosunkowo wysoki koszt sprzętu.

Podstawowymi wskazaniami psychiatrycznymi do stosowania TMS są depresja nawracająca oraz schizofrenia, jednak spektrum zastosowań staje się coraz szersze ze względu na rozwój kolejnych protokołów i postęp w zakresie badań nad patofizjologią zaburzeń psychicznych. Coraz powszechniej bada się zastosowanie TMS w celu stymulacji funkcji poznawczych, w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, zaburzeniach stresowych pourazowych oraz zespołach uzależnień od substancji psychoaktywnych.

TMS w zaburzeniach psychicznych

Zaburzenie depresyjne nawracające

Neurofizjologiczną podstawą terapii epizodu depresyjnego przy użyciu TMS jest charakterystyczny sposób aktywacji kory mózgowej u tych pacjentów. Dotyczy ona grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*, *DLPFC*). Neurony tego obszaru w prawej półkuli u części chorych na depresję charakteryzują się podwyższoną aktywnością, natomiast w lewej półkuli obniżoną [9]. W związku z tym opcją terapeutyczną jest hamowanie neuronów po stronie prawej

impulsami o niskiej częstotliwości, stymulacja strony lewej impulsami o wysokiej częstotliwości lub jednocześnie stosowanie obu tych metod (*bilateral TMS*). Obecnie najbardziej promowane protokoły terapii przewidują jedną sesję dziennie, przez 5 dni w tygodniu. Najlepszą skuteczność obserwuje się po wykonaniu 26-28 sesji, przy czym o braku skuteczności mówimy przy niezadowalającym efekcie terapeutycznym po 20 sesjach [11]. Obecnie badane są protokoły aTMS, zakładające wykonywanie więcej niż jednej sesji dziennie, w tej chwili jednak brak wystarczających dowodów wskazujących na większą skuteczność takiego postępowania [10,11]. Badane są również predyktory odpowiedzi lub jej braku, jednak w tym zakresie również liczba publikacji jest niewystarczająca.

Dotychczas przeprowadzone badania na temat skuteczności i tolerancji TMS pozwalają na formułowanie wytycznych. Jednymi z aktualnych wytycznych są opracowane przez Mileva i wsp. w ramach Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), które przewidują stosowanie rTMS jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z epizodem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jedną terapię lekiem przeciwdepresyjnym [11].

Takie postępowanie okazało się również efektywne w przeprowadzonych analizach ekonomicznych [12] i jest spójne z warunkami rejestracji rTMS do leczenia epizodów depresyjnych przez Food and Drug Agency (FDA). Należy dodać, że większość badań, a zatem i rekomendacji, jest oparta o stosowanie rTMS razem z leczeniem farmakologicznym. Berlin i wsp. w metaanalizie 6 badań RCT ($n = 4\ 392$) wskazują na wyższość komplementarnego stosowania obu metod nad rTMS jako metody samodzielnej w zakresie odpowiedzi na leczenie i uzyskanie remisji [13].

Wspomniane wytyczne zakładają stymulację o wysokiej częstotliwości (HF-TMS) lewej półkuli lub o niskiej częstotliwości (LF-TMS) prawej półkuli. Wyniki metaanaliz sugerują, że w przypadku braku odpowiedzi przy zastosowaniu jednej z tych metod istnieje prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dzięki używaniu drugiej. Jednocześnie autorzy wytycznych zalecają stymulację dwustronną jako leczenie drugiego rzutu, ponieważ nie wykazuje znacząco wyższej skuteczności [11], chociaż najnowsza metaanaliza, opublikowana w 2017 roku, porównująca różne protokoły sugeruje przewagę stymulacji obustronnej oraz pTMS (ta ostatnia w oparciu o małą liczbę badań) [10].

Skuteczność rTMS została potwierdzona w wielu randomizowanych i kontrolowanych badaniach dotyczących leczenia epizodów depresyjnych, choć pewnym ograniczeniem wielu z nich jest jednocześnie kwalifikowanie do badanej grupy pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresji zarówno w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Duża metaanaliza wykazała skuteczność lewostronnej stymulacji HF DLPFC: 58% przypadków odpowiedzi i 37% remisji [14]. Prawostronna stymulacja LF DLPFC poskutkowała remisją w 35% przypadków [15].

Terapia przy użyciu wyładowań theta (TBS) wydaje się porównywalnie skuteczna, a jednocześnie trwa krócej, wiąże się ze stosowaniem impulsu o mniejszej sile i jest mniej obciążająca dla sprzętu. TBS nadal pozostaje protokołem stosowanym głównie w terapiach eksperymentalnych [16], chociaż CANMAT dopuszcza jego stosowanie

jako leczenie drugiego rzutu z trzecią kategorią jakości dowodów [11]. W 2018 r. Blumberger i wsp. [17] opublikowali wyniki badania przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów ($n = 414$), w którym porównywano skuteczność TBS ze standardowym protokołem rTMS zarejestrowanym przez FDA. Dla obu metod wykazano podobny odsetek odpowiedzi klinicznej (47% dla rTMS, 49% dla iTBS) i remisji (27% dla rTMS, 29% dla iTBS). Jednocześnie obserwowano podobną tolerancję i profil bezpieczeństwa obu protokołów. Ponadto w analizie kosztów, przeprowadzonej równolegle do tego badania, wykazano istotną przewagę iTBS w zakresie efektywności kosztowej, wynikającą głównie z faktu skrócenia czasu trwania pojedynczej sesji, jak również całości terapii (mniejsza liczba sesji) [18]. W oparciu m.in. o to najnowsze badanie FDA zarejestrowała iTBS w leczeniu depresji dla dwóch producentów sprzętu.

Innym nowym sposobem stymulacji, będącym nadal w fazie badań, jest oddziaływanie rTMS na grzbietowo-przyśrodkową korę przedczołową (*dorsomedial prefrontal cortex*, DMPFC), w tym przednią część zakrętu obręczy. W jednym badaniu kontrolowanym i kilku seriach przypadków wykazano nieco wyższą skuteczność stymulacji tej okolicy w leczeniu zaburzeń depresyjnych w porównaniu z DLPFC. Niemniej jednak potrzeba większej liczby badań nad tym rozwiązaniem, by ustalić bardziej trafne zalecenia. Aktualnie CANMAT sugeruje tę metodę stymulacji jako leczenie trzeciego rzutu [11].

Ważnym kierunkiem badań jest również ocena skuteczności rTMS w leczeniu depresji poudarowej. Obecnie brakuje wysokiej jakości randomizowanych i kontrolowanych badań nad tą grupą pacjentów, jednak analiza dotychczasowych doniesień przyniosła bardzo obiecujące wnioski, wskazując na stosunkowo wysoki odsetek uzyskiwanych odpowiedzi [19], przewyższający efekt SSRI i występujący również w grupie pacjentów opornych na farmakoterapię [20]. Obecnie, kiedy korzystny efekt rTMS w leczeniu zaburzeń depresyjnych jest potwierdzony, prowadzi się badania porównujące skuteczność i tolerancję przezczaszkowej stymulacji magnetycznej oraz leczenia elektrowstrząsowego (*electroconvulsive therapy*, ECT). Dotychczasowe obserwacje i analizy wykazują większą skuteczność ECT, przede wszystkim w grupie pacjentów z objawami psychiatrycznymi. Ponadto pacjenci oporni na elektrowstrząsy mają niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w leczeniu rTMS. Niemniej jednak rTMS jest metodą lepiej tolerowaną i zaleca się rozpoczynanie od tej właśnie terapii, zanim pacjent będzie poddany ECT [3, 21]. Wyjątkiem pozostają pacjenci, u których wykonanie ECT w pierwszej kolejności może być bardziej korzystne [9]. Wskazaniami do terapii elektrowstrząsowej są wg WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry): ciężki epizod depresyjny z objawami psychiatrycznymi lub znacznym spowolnieniem psychoruchowym, nieprzyjmowanie płynów i pokarmów, „prawdziwie” lekooporna depresja oraz sytuacje kliniczne, w których niezbędne jest szybkie uzyskanie poprawy (np. wysokie ryzyko samobójcze) lub inne metody leczenia są przeciwwskazane (np. ciąża) [22].

Istotną kwestią dotyczącą leczenia przy pomocy rTMS pozostaje trwałość uzyskanego efektu terapeutycznego. CANMAT zaleca stosowanie terapii podtrzymującej, ponieważ wiele badań wykazywało wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby w ciągu kilku miesięcy od zakończonego leczenia [11]. Cohen i wsp. [23]

wykazali, że po zakończonej ostrej fazie leczenia bez terapii podtrzymującej średni okres utrzymywania się remisji wynosił 119 dni, przy czym prawdopodobieństwo pozostawania w remisji wynosiło 75% po 2 miesiącach, 60% po 3 miesiącach, 42,7% po 4 miesiącach i 22,6% po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Jednocześnie czynnikami zwiększającymi szansę utrzymania remisji były: większa liczba wykonanych sesji rTMS oraz młodszy wiek pacjenta. Dunner i wsp. [24] wykazali, że stosowanie 12-miesięcznej terapii podtrzymującej rTMS pozwoliło na zachowanie remisji u 71% pacjentów i utrzymanie dobrej odpowiedzi u 63% pacjentów, którzy uzyskali ją w ostrej fazie leczenia. W innym badaniu [25] pacjenci po ostrej fazie leczenia rTMS otrzymywali wyłącznie podtrzymującą farmakoterapię. Spośród nich 38% miało nawrót objawów w ciągu 24 tygodni. Ponownie poddawano ich rTMS, uzyskując ostatecznie 73% odpowiedzi i 60% remisji na końcu 24-tygodniowej obserwacji całej grupy pacjentów. Jednocześnie zaobserwowano niższe prawdopodobieństwo nawrotu objawów u pacjentów, którzy uzyskali remisję, w porównaniu z pacjentami, którzy mieli jedynie częściową odpowiedź na leczenie. W związku z tymi wynikami autorzy badania zasugerowali jako możliwe postępowanie jedynie farmakoterapię, z szybkim ponownym wdrażaniem rTMS w sytuacji pogorszenia stanu psychicznego pacjenta. Wytyczne CANMAT nie precyzują, jaki protokół postępowania jest najbardziej zalecany ani jaka powinna być częstotliwość podtrzymującej terapii rTMS; potrzebne są dalsze badania nad tym zagadnieniem [11].

Depresja oporna na leczenie

Zagadnienie depresji odpornej na leczenie (*treatment-resistant depression*, TRD) wzbudza coraz większe zainteresowanie badaczy jako istotny i nadal nierozwiązany problem kliniczny. Prowadzone są badania nad zastosowaniem TMS w leczeniu TRD. Opublikowana w 2019 roku metaanaliza [26] zestawiała dotychczasowe badania, w których poddawano terapii TMS w okolicy DLPFC (lewej lub prawej) pacjentów z tym rozpoznaniem. Dla protokołów jednostronnych średnia ważona różnic grupy badanej i kontrolnej w wynikach uzyskanych w Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) wyniosła 3,36; jednocześnie była wyższa u pacjentów równolegle leczonych farmakologicznie w porównaniu z tymi bez farmakoterapii (3,64 vs. 2,47). Analiza podgrup oraz meta-regresji wykazała większą skuteczność protokołów wykorzystujących częstotliwość 20 Hz od tych wykorzystujących niższą. W przypadku protokołów obustronnych analogiczna średnia ważona różnic wyniosła 2,67; była jednak wyliczana na podstawie znacznie mniejszej liczby publikacji. W zakresie potencjału uzyskiwania remisji w TRD wyliczony odsetek remisji przy stosowaniu protokołów jednostronnych wyniósł 16% dla grupy badanej i 5,7% dla grupy kontrolnej. U pacjentów stymulowanych z jednocześnie stosowaną farmakoterapią odsetek remisji wyniósł 17,5% (a 15,1% u pacjentów bez farmakoterapii). Dla protokołów obustronnych uzyskano 16,6% remisji dla grupy badanej i 2,0% dla kontrolnej. W dalszej analizie stwierdzono, że zastosowanie leczenia protokołem jednostronnym u około 11 pacjentów pozwala osiągnąć jedną remisję (*number needed to treat*, NNT), a w przypadku protokołów obustronnych NNT wynosi 8. Zwraca jednak uwagę fakt, że do metaanalizy włączono badania wykorzystujące

protokoły o różnych parametrach stymulacji, jak również stosujące różne metody wyznaczania celu neuroanatomicznego. Autorzy zinterpretowali uzyskane wyniki, stwierdzając, że rTMS ma umiarkowaną skuteczność w leczeniu TRD, jednak nie udało się opisać trwałości uzyskiwanego efektu terapeutycznego.

We wspomnianym wcześniej badaniu Blumbergera i wsp. [27], w którym porównywano protokoły iTBS z rTMS, wykazano, że wśród pacjentów z TRD uzyskiwano istotnie niższy odsetek remisji w grupie pacjentów po 3 nieudanych wcześniejszych próbach leczenia niż w grupie z dwiema lub mniej nieudanymi próbami (17,3% vs. 29,4%), niezależnie od zastosowanej metody (iTBS lub rTMS). Taki wynik wskazywałby zatem na porównywalną skuteczność obu tych metod w leczeniu nie tylko „klasycznych” epizodów depresyjnych, ale również TRD.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Opublikowane w 2018 r. rekomendacje CANMAT i ISBD [28] obejmują stosowanie rTMS jako potencjalizację farmakoterapii w leczeniu ostrej fazy zarówno epizodów depresyjnych, jak i maniakalnych w przebiegu ChAD typu I. W przypadku epizodu depresyjnego rTMS prawej lub lewej okolicy DLPFC jest proponowana jako leczenie drugiego rzutu, z drugą kategorią jakości dowodów. rTMS prawej okolicy DLPFC jest leczeniem trzeciego rzutu w epizodach maniakalnych, z trzecią kategorią jakości dowodów. Jednocześnie rekomendacje nie precyzują, z jakimi lekami należy skojarzyć stymulację. W dalszym ciągu brak rekomendacji dla rTMS w ChAD typu II.

Schizofrenia

Zastosowanie rTMS w schizofrenii jest obecnie przedmiotem wielu obiecujących badań, przede wszystkim w dwóch obszarach: utrzymujących się omamów oraz redukcji nasilenia objawów negatywnych.

Obecnie coraz większym zainteresowaniem badaczy cieszy się analiza wpływu na zmniejszenie nasilenia doznań omamowych poprzez inhibicję (stymulację niską częstotliwością, LF-rTMS) w obrębie kory skroniowo-ciemieniowej (*temporoparietal cortex*, TPC) lub górnego zakrętu skroniowego. Według zaleceń Lefauchera i wsp. [9], opartych o pracę zespołu europejskich ekspertów, skojarzenie tej metody leczenia z farmakoterapią jest obecnie wskazane (kategoria C) przede wszystkim w grupie pacjentów, u których omamy utrzymują się mimo uzyskania znaczącej poprawy w zakresie innych objawów dzięki lekom przeciwpsychotycznym.

Badania nad kolejnymi protokołami wykazują również obiecujący wpływ rTMS na redukcję nasilenia objawów negatywnych. W 2014 r. zaproponowano rekomendację kategorii B do stosowania lewostronnie HF-rTMS w obszarze DLPFC [9]. W obszernej metaanalizie z 2017 r. [29] wykazano niewielką, ale istotną statystycznie redukcję ich nasilenia (mierzoną za pomocą skali PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*) podczas skojarzenia rTMS z farmakoterapią, jednak ze względu na stosunkowo wysoką heterogenność badanych grup i różnice między stosowanymi protokołami autorzy ostrożnie traktowali uzyskane wyniki i zaproponowali słabą rekomendację w oparciu

o średniej klasy dowody dla rTMS w tym wskazaniu. Interesujące obserwacje, mogące tłumaczyć rozbieżność wyników prowadzonych badań, przeprowadzili Dlabac-de Lange i wsp. [30], stwierdzając istotną poprawę (średnio o 7,6 punktu) w zakresie nasilenia objawów negatywnych mierzonych skalą SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*), jednak nie obserwując podobnego efektu przy użyciu skali PANSS. Co również istotne – w tym badaniu prowadzono obustronną stymulację rTMS.

W przypadku obu wskazań wymagane są dalsze badania, ponieważ dotychczasowe doniesienia różnią się znacząco w zakresie wykorzystywanych protokołów, w tym parametrów stymulacji, wykazując jednocześnie rozbieżne wyniki, jeśli chodzi o skuteczność. Kwestią wymagającą dalszych badań jest również trwałość uzyskiwanego efektu terapeutycznego i zasadność wdrażania terapii podtrzymującej [9].

W metaanalizie z 2017 r. He i wsp. [31] stwierdzili brak skuteczności 10 Hz TMS DLPFC w zmniejszaniu nasilenia objawów negatywnych, natomiast wpływ inhibicji TPC na omamy opisali jako niewielki, w związku z czym należy dotychczasowe wyniki badań traktować z dużą ostrożnością. Zachęcającym faktem do stosowania rTMS i prowadzenia dalszych badań pozostaje bardzo dobra tolerancja tej metody. Ponadto za stosowaniem rTMS w przedstawionych wskazaniach przemawia również fakt braku alternatywnych metod postępowania zarówno w zakresie utrzymujących się omamów, jak i objawów negatywnych, w związku z czym Slotema i wsp. [32] zalecają stosowanie stymulacji pomimo ograniczonych dowodów skuteczności.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zastosowanie stymulacji magnetycznej w celu poprawy funkcjonowania poznawczego w różnych zaburzeniach psychicznych i chorobach neurodegeneracyjnych wzbudza coraz większe zainteresowanie naukowców. Obszerna metaanaliza Hsu i wsp. z 2015 r. [33] poświęcona zastosowaniu HF-rTMS u pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) potwierdziła istotny korzystny efekt terapeutyczny w porównaniu z osobami zdrowymi. U chorych na AD zaobserwowano poprawę funkcjonowania poznawczego, w szczególności w przypadku stosowania tzw. „protokołów *online*”, czyli stymulacji magnetycznej (najczęściej w obrębie DLPFC, obustronnie bądź naprzemiennie lewo- i prawostronnie) przy jednoczesnym wykonywaniu przez pacjentów ćwiczeń poznawczych. W analizie porównano badania, w których wykonywano sesję rTMS jednorazowo, jak również te, w których prowadzono stymulację przez 5 dni, 2 tygodnie czy nawet 6 tygodni. Co interesujące, nie wykazano statystycznie istotnie wyższej skuteczności w przypadku przeprowadzenia większej liczby sesji terapeutycznych w porównaniu z sesjami pojedynczymi. Z drugiej strony stosunkowo krótki okres obserwacji nie pozwala ocenić trwałości uzyskanego efektu terapeutycznego w tych badaniach.

U zdrowych osób w starszym wieku efekt poprawy funkcjonowania poznawczego był znacznie mniejszy, w dodatku silniejszy w przypadku „protokołu *offline*” (bez jednoczesnych ćwiczeń poznawczych), i zwiększał się podczas wykonywania kolejnych sesji terapeutycznych [33]. U pacjentów z AD obserwuje się przede wszystkim poprawę w zakresie pamięci oraz funkcji językowych, a najbardziej widoczny efekt dotyczy pacjentów z łagodnym nasileniem choroby [34, 35]. W przypadku zaawansowanej,

ciężkiej postaci AD obserwowany jest bardzo mały lub żaden wpływ terapeutyczny. Obiecującym rozwiązaniem wydaje się również stymulacja w kilku różnych lokalizacjach u jednego pacjenta – oprócz DLPFC proponuje się również ośrodki Broca i Wernickego oraz somatosensoryczną korę asocjacyjną płatów ciemieniowych obu półkul [36]. Z pewnością dalszych badań wymaga kwestia trwałości uzyskiwanego korzystnego efektu terapeutycznego.

Zdecydowana większość badań uwzględnionych w aktualnych przeglądach systematycznych to randomizowane badania kontrolowane stymulacją placebo, w których uczestnicy nie przyjmowali w trakcie badania leków prokognitywnych. Przeprowadzono niewiele badań dotyczących skuteczności połączenia rTMS i farmakoterapii w AD, obejmowały one niewielkie grupy uczestników, ponadto dostarczyły sprzecznych wniosków [37]. W związku z tym trudno jednoznacznie stwierdzić, czy połączenie obu metod terapeutycznych ma uzasadnienie kliniczne.

Prowadzone były również badania nad poprawą funkcjonowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI). W obszernym przeglądzie systematycznym z 2017 r. Birba i wsp. [38] porównali wyniki badań dotyczących stymulacji kory przedczołowej, ciemieniowej, dolnego zakrętu czołowego i górnego zakrętu skroniowego. Zauważyli duże rozbieżności w wynikach. Niektóre z badanych protokołów nie wykazywały żadnej skuteczności terapeutycznej, natomiast część badań potwierdziła poprawę w zakresie asocjacji twarzy i imienia, rozpoznawania komunikatów niewerbalnych, uwagi, szybkości psychomotorycznej i pamięci wydarzeń codziennych. Rozbieżności w wynikach tłumaczono różnicami w metodologiach (parametry stymulacji, wybór stymulowanej okolicy), jak również faktem technicznej niedostępności niektórych kluczowych dla MCI rejonów mózgowia (np. hipokampa). Ponadto tylko jedna włączona do przeglądu publikacja dotyczyła kontrolowanego randomizowanego badania, a pozostałe bazowały na stosunkowo mało licznych grupach uczestników. Ze względu na wspomniane rozbieżności autorzy podkreślają potrzebę kontynuowania badań przede wszystkim w celu ustalenia najbardziej efektywnych protokołów postępowania.

Interesujące wyniki opublikowali Trebbastoni i wsp. [39], którzy za pomocą rTMS i elektromiografii (EMG) określali wartość motorycznego potencjału wywołanego w mięśniach (*motor-evoked potential*, MEP) w grupie pacjentów z rozpoznaniem MCI o podtypie amnestycznym (aMCI) i w zdrowej grupie kontrolnej. U chorych uczestników badania zarejestrowano statystycznie niższe amplitudy wartości MEP w trakcie kolejnych serii impulsów oraz niższy próg pobudliwości motorycznej (rMT). W trakcie czteroletniej obserwacji 60% pacjentów rozwinęło chorobę Alzheimera, zaś niższe wartości wspomnianych wcześniej parametrów korelowały z czasem konwersji do AD. Autorzy uznali tym samym, że obniżone wartości progów pobudliwości u pacjentów z aMCI mogą być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w zakresie szybszego rozwinięcia AD.

W przypadku zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona (PD) zwraca uwagę fakt bardzo małej liczby wiarygodnych danych na temat skuteczności rTMS w poprawie funkcjonowania poznawczego. Dotychczasowe dane nie wystarczają, by jednoznacznie określić wpływ stymulacji magnetycznej i wskazania do takiego postępowania [40, 41]. Jednocześnie zwraca się uwagę na brak jedno-

znacznosci wyników w zakresie wpływu rTMS na konkretne domeny funkcjonowania poznawczego, co może być związane z niewystarczającą czułością stosowanych testów neuropsychologicznych, jak również z faktem współwystępowania objawów depresyjnych u pacjentów z PD, w związku z czym istnieje trudność w rozróżnieniu poprawy, na którą wpływa progres emocjonalno-afektywny od rzeczywistej poprawy funkcji poznawczych [36]. U pacjentów z rozpoznaniem otępienia z ciałami Lewy'ego w jednym niekontrolowanym badaniu [42] wykazano stosunkowo dużą skuteczność rTMS w redukcji nasilenia objawów depresyjnych, jednak nadal brak badań nad zastosowaniem tej metody w celu poprawy funkcjonowania poznawczego.

Kolejną grupą zaburzeń poznawczych, w których badane jest zastosowanie TMS, jest grupa naczyniopochodna (*vascular cognitive impairment*, VCI) oraz otępienie naczyniopochodne (*vascular dementia*, VaD). W obszernym przeglądzie Lanza i wsp. [43] podkreślają duży potencjał TMS w określaniu grup szczególnie wysokiego ryzyka rozwoju VaD, ponieważ niedawne badania wykazały istnienie charakterystycznych profilów pobudliwości korowej w różnych podtypach VCI. Natomiast po rozpoznaniu VaD TMS może być przydatny w określaniu optymalnej farmakoterapii (poprzez rejestrację zmian elektrofizjologicznych w neuronach) oraz przywracaniu plastyczności sieci neuronalnych i poprawie funkcjonowania poznawczego.

Obiecującą terapią jest również głęboka TMS (dTMS), ponieważ szereg publikowanych dotychczas wyników badań sugeruje dobrą skuteczność tej metody w poprawie funkcjonowania poznawczego u pacjentów z depresją oraz, w mniejszym stopniu, ze schizofrenią. Wiąże się to z możliwością stymulacji głębiej zlokalizowanych struktur mózgowia w porównaniu z klasyczną stymulacją rTMS. Niemniej jednak te obserwacje wymagają potwierdzenia w większych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach [44].

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dotychczas wiele publikowanych prac dotyczących skuteczności rTMS w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) zawierało rozbieżne wyniki. Jednak najnowsza metaanaliza, włączająca 20 badań, opublikowana w 2017 roku przez Zhou i wsp. [21], potwierdziła, że stosowanie rTMS w tym rozpoznaniu jest zasadne, chociaż wysoka heterogenność w wynikach badań wymusza ostrożną interpretację danych. Skuteczność terapeutyczna raportowana w kolejnych badaniach na przestrzeni lat była coraz wyższa, co mogło wiązać się z opracowywaniem coraz skuteczniejszych protokołów stymulacji oraz wzrastającym zaawansowaniem technologicznym stosowanego sprzętu. Najbardziej wydajne w chwili obecnej wydaje się stymulowanie prawej okolicy DLPFC, zarówno w protokołach z wysoką częstotliwością, jak i niską – co wskazuje na konieczność kontynuowania badań w celu określenia neurofizjologicznego podłoża tego zjawiska. Stymulacja lewo- lub obustronna wykazywała słabszy efekt terapeutyczny.

Niemniej jednak istnieje zapotrzebowanie na wysokiej klasy randomizowane i kontrolowane badania, obejmujące również dłuższą obserwację pacjentów po leczeniu (dotychczasowe badania obejmowały zazwyczaj maksymalnie kilkumiesięczną obserwację) oraz alternatywne miejsca stymulacji (stosunkowo niewiele badań obejmowało

stymulację kory nadoczodołowej bądź dodatkowej kory ruchowej) [21]. Możliwe, że w najbliższych latach w oparciu o te dane zostaną sformułowane konkretne wytyczne odnośnie do zastosowania rTMS w OCD.

Obiecującą metodą terapeutyczną jest również głęboka TMS (dTMS), która umożliwia oddziaływanie na neurony w obrębie przyśrodkowej kory przedczołowej i przedniej części zakrętu obręczy. W pierwszym opublikowanym badaniu dotyczącym zastosowania tej metody [45] wykazano jej skuteczność w redukcji objawów obsesyjnych i kompulsyjnych w grupie pacjentów opornych na farmakoterapię przy zastosowaniu protokołu o wysokiej częstotliwości stymulacji. Donse i wsp. [46] postawili hipotezę, iż jednym z możliwych predyktorów braku odpowiedzi na stymulację magnetyczną w OCD mogą być współistniejące zaburzenia rytmu okołodobowego. W 2018 r. dTMS doczekała się rejestracji przez FDA właśnie w leczeniu OCD.

Zaburzenia stresowe pourazowe (PTSD)

Dotychczas publikowane dane na temat skuteczności rTMS w leczeniu PTSD mają mocno ograniczony charakter, niemniej jednak szereg protokołów wykazywał możliwą skuteczność w łagodzeniu zasadniczych objawów zaburzenia oraz towarzyszących mu objawów depresyjnych i lękowych. W 2014 roku w wytycznych International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) [9] prawostronna HF-rTMS DLPFC otrzymała rekomendację poziomu C w leczeniu PTSD.

Systematyczny przegląd literatury na temat rTMS w PTSD [47], obejmujący 18 badań, został opublikowany w 2017 roku. Autorzy przeanalizowali dane dotyczące stosowanych protokołów stymulacji porównywanych do stymulacji placebo. Oddziaływaniu magnetycznemu poddawano obszary DLPFC w obu półkulach mózgu, stosując protokoły HF i LF, wyniki wskazują na nieco wyższą skuteczność w przypadku prawej półkuli. Najlepiej opisanym protokołem jest LF-DLPFC, w przypadku którego obserwowano skuteczność w zmniejszeniu nadmiernego pobudzenia, unikania oraz ponownego przeżywania traumy. Ponadto obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych, ale nie lękowych. Jednakże w publikowanych badaniach zwraca uwagę duża heterogenność wyników, mała liczebność badanych grup, jak również wybiórcze ich raportowanie oraz zbyt duża różnorodność w zakresie używanych skal pomiarowych. Z tego powodu rTMS w PTSD, mimo obiecujących wyników, wymaga nadal potwierdzenia skuteczności w wysokiej jakości badaniach na większych grupach z jednolicie ustalonymi protokołami stymulacji.

Zespoły uzależnienia od alkoholu i nikotyny

W opublikowanym w 2017 roku przeglądzie systematycznym z metaanalizą [48] wykazano ogólną skuteczność rTMS w zmniejszaniu odczucia głodu w zespole uzależnienia. Jednak w analizie podgrup wykazano skuteczność jedynie w redukcji odczucia głodu nikotynowego i zmniejszeniu ilości wypalanych papierosów. Skuteczna okazała się natomiast stymulacja HF-DLPFC. Prawdopodobnym mechanizmem neurofizjologicznym tego zjawiska jest hamujący wpływ DLPFC na układ nagrody

poprzez połączenia mezo-frontalno-limbiczne. Nie stwierdzono jednak korzystnego efektu rTMS w zespole uzależnienia od alkoholu. Autorzy zwrócili jednak uwagę na duże zróżnicowanie protokołów w zakresie lokalizacji stymulacji (lewo-, prawo- lub obustronna) oraz ilości przeprowadzanych sesji terapeutycznych. Potwierdzenie skuteczności rTMS w tych rozpoznaniach niewątpliwie wymaga dalszych badań, szczególnie ze względu na dyskusyjną jakość włączonych publikacji.

W 2014 roku w wytycznych IFCN przyznano rekomendację poziomu C dla HF-DLPFC w zespole uzależnienia od nikotyny [9]. W metaanalizie Zhanga i wsp. z 2019 r. [49] wykazano dość dobrą skuteczność TMS w redukcji uczucia głodu substancji, niezależnie od jej rodzaju, prawdopodobnie jednak wielkość tego efektu jest zależna od przyjmowanych dawek substancji. Uzyskana poprawa ma jednak charakter nietrwały, przez co autorzy zwrócili szczególną uwagę na konieczność opracowania metod wydłużania korzystnego efektu terapeutycznego.

Bezpieczeństwo i działania niepożądane TMS

TMS jest metodą bezpieczną i na ogół bardzo dobrze tolerowaną przez pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należy zaliczyć ból lub dyskomfort w obrębie skóry głowy (40%) i przejściowe bóle głowy po zabiegu (30%) [11]. Oba te objawy stopniowo zmniejszają się w trakcie kontynuowania terapii i nie są istotnym powodem jej przerwania, zaś powszechnie stosowane analgetyki zazwyczaj dobrze redukują ból pozabiegowy. Nie zaobserwowano też upośledzenia funkcji poznawczych u pacjentów [11].

Najpoważniejszym możliwym powikłaniem jest napad drgawkowy, obserwuje się go jednak niezwykle rzadko – w trakcie stosowania rTMS ocenia się ryzyko napadu na 0,01-0,1%. Stymulacja o wysokiej częstotliwości jest zdecydowanie przeciwwskazana u pacjentów z wywiadem padaczkowym, chociaż w praktyce większość klinicystów uważa wywiad padaczkowy za ogólne przeciwwskazanie do TMS [11]. Przewaga opisywanych przypadków wystąpienia napadu dotyczy chorych ze stwierdzonym wcześniejszym ryzykiem padaczkowym lub sytuacji zastosowania parametrów stymulacji przekraczających zalecane bezpieczne zakresy. Ryzyko jest wyższe również w grupie pacjentów przyjmujących leki obniżające próg drgawkowy. Mimo wszystko należy jednak pamiętać, że niewielkie ryzyko wywołania napadu istnieje również u chorych bez rozpoznanych czynników ryzyka, u których stosuje się parametry stymulacji uznawane za bezpieczne [50].

W metaanalizie wykonanej przez zespół Health Quality Ontario [51] przedstawiono częstość występowania innych, rzadszych działań niepożądanych, takich jak problemy żołądkowo-jelitowe (5–22%), problemy z oczami: ból oczu, zapalenie spojówek i nadmierne łzawienie (5,6–21%), a także drgania mięśni (0–20,6%). Najrzadsze działania niepożądane zgłaszane w różnych badaniach to zawroty głowy (0–16,7%), bezsenność (4,5–7,6%), ból mięśni (4–5,5%), zmęczenie (5–27,8%), trudności z koncentracją (0–41,7%), lęk / epizody paniki (5–10,5%), hipomania (5%), szum w uszach (0–11%), ból skóry (1–8,5%), ból twarzy (6,7%), depersonalizacja (25%), myśli paranoiczne (8%), płacz (13%), subiektywne pogorszenie stanu psychicznego (8%), myśli samobójcze (6,7%), omdlenie (1%).

Przeciwwskazania zostały przedstawione w tabeli 1. Warto zauważyć, że niektóre doświadczone ośrodki podejmują się wykonywania TMS u pacjentów z niektórymi z tych przeciwwskazań, z dobrym efektem.

Sugeruje się zapewnienie pacjentowi wygodnej pozycji w trakcie sesji; producenci sprzętu do stymulacji oferują również specjalnie zaprojektowane fotele, które mają za zadanie poprawę komfortu pacjenta w trakcie zabiegu i zmniejszenie nasilenia bólów głowy i szyi. Nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia migrenowego bólu głowy; co tłumaczy fakt stosowania TMS w leczeniu takich bólów. W trakcie leczenia epizodu depresyjnego ryzyko konwersji do hipomanii/manii jest oceniane jako bardzo niskie. Rzadkim powikłaniem są również omdlenia, które w przeciwieństwie do napadów padaczkowych wiążą się z reguły z szybkim powrotem świadomości [50].

Podsumowanie

Niewątpliwie postęp w naukach medycznych oraz związanych z nimi naukach podstawowych poszerza naszą wiedzę o funkcjonowaniu mózgu, a w konsekwencji o podłożu i patomechanizmie zaburzeń psychicznych. Ta wiedza i postęp technologiczny umożliwiają wprowadzanie do terapii nowych metod, które wymagają szeregu badań w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności oraz ustalania optymalnych protokołów postępowania. Przedstawiony przegląd najnowszych doniesień dotyczących przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w zaburzeniach psychicznych uzasadnia stosowanie tej metody terapeutycznej w praktyce klinicznej. Przed nami wciąż odpowiedź na pytanie, czy TMS stanie się równorzędną z psychofarmakoterapią metodą terapeutyczną w niektórych sytuacjach klinicznych czy będzie wykorzystywana jedynie jako metoda potencjalizująca. Szerokie możliwości modyfikacji i konfiguracji parametrów oraz protokołów postępowania w TMS wymagają dalszej eksploracji w badaniach klinicznych u chorych z różnymi zaburzeniami psychicznymi.

Tabela 1. Wskazania i przeciwwskazania do TMS w zaburzeniach psychicznych

Wskazania [9] – szczegółowe informacje w odpowiednich rozdziałach tekstu:
Efekt potwierdzony
Efekt prawdopodobny
Efekt możliwy
Zaburzenia depresyjne (rejestracja FDA w 2008 r.)
Objawy negatywne w przebiegu schizofrenii
Omamy słuchowe
w przebiegu schizofrenii
PTSD
Uzależnienie od nikotyny
Od 2018 r.: W ChAD typu I [28]:
epizod depresyjny – leczenie 2. rzutu, z drugą kategorią jakości dowodów.
epizod maniakalny – leczenie 3. rzutu, z trzecią kategorią jakości dowodów

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Przeciwwskazania [50]:
Ferromagnetyczne lub magnetyczne obiekty w obrębie głowy i szyi
Stymulator serca, głęboka stymulacja mózgu
Napady drgawkowe lub padaczka w wywiadzie, również rodzinnym
Leki obniżające próg drgawkowy
Przebyte urazy głowy lub udary mózgu z konsekwencjami neurologicznymi
Inne czynniki mogące obniżyć próg drgawkowy: deprywacja snu, zaburzenia elektrolitowe, odstawienie substancji psychoaktywnych, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe
Ciąża (w ostatnim czasie przybywa jednak doniesień wskazujących na prawdopodobny bezpieczny profil dla ciężarnej i płodu)

Deklaracja konfliktu interesów: Autorzy nie mają do ujawnienia żadnych zależności finansowych ani konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

1. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF i wsp. *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition*. *Lancet* 2015; 386 (10009): 2145–2191.
2. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders*. Institutes Health Natl. 2017; 1–22. Doi: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Rahe C, Khil L, Wellmann J, Baune B, Arolt V, Berger K. *Impact of major depressive disorder, distinct subtypes, and symptom severity on lifestyle in the BiDirect Study*. *Psychiatry Res.* 2016; 245: 164–171.
4. Rush A, Trivedi M, Wisniewski S i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps*. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163(11): 1905–1917.
5. Trevino K, McClintock S, McDonald Fischer N, Vora A, Husain M. *Defining treatment-resistant depression*. *Ann. Clin. Psychiatry* 2014; 26(3): 222–232.
6. Zyss T, Starzyński J, Krawczyk A. *Trójwymiarowy stereotaktyczny model głowy ludzkiej dla badań symulacyjnych nad techniką przeznaczaszkową stymulacją magnetyczną mózgu*. *Ann. Acad. Med. Lodz.* 1999;40: 101–109.
7. Zyss T, Zięba A, Dudek D. *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*. Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2009.
8. Zyss T. *Nowe techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej w terapii depresji – Porównanie z elektrowstrzasami i farmakoterapią*. *Psychiatr. Pol.* 2010; 44: 853–869.
9. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH i wsp. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125: 2150–2206. Doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
10. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes*. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 143. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644.

11. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments*. *Can. J. Psychiatry* 2016; 61(9): 561–575. Doi: 10.1177/0706743716660033.
12. Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. *Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients – A lifetime analysis*. *PLoS One* 2017; 32: 1–15. Doi: 10.1371/journal.pone.0186950.
13. Berlim M, Van den Eynde F, Daskalakis Z. *High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials*. *J. Clin. Psychiatry* 2013; 74(2): 122–129.
14. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA i wsp. *Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: A multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice*. *Depress. Anxiety* 2012; 29(7): 587–596. Doi: 10.1002/da.21969.
15. Berlim MT, Van Den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. *Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(4): 543–551. Doi:10.1038/npp.2012.237.
16. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues dos Santos N, Tremblay S, Martins R. *Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials*. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 90: 102–109. Doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2017.02.015.
17. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P i wsp. *Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial*. *Lancet* 2018; 391(10131): 1683–1692. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
18. Mendlowitz AB, Shanbour A, Downar J, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Isaranuwachai W i wsp. *Implementation of intermittent theta burst stimulation compared to conventional repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment resistant depression: A cost analysis*. *PLoS One* 2019; 14: e0222546. Doi: 10.1371/journal.pone.0222546.
19. Shen X, Liu M, Cheng Y, Jia C, Pan X, Gou Q i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. *J. Affect. Disord.* 2017; 211: 65–74. Doi: 10.1016/j.jad.2016.12.058.
20. Sun X, Deng L, Qiu S, Tu X, Wang D, Liu M. *Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of poststroke depression: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials*. *Med.* 2017; 96(7): 1–11. Doi: 10.1097/md.00000000000006100.
21. Zhou DD, Wang W, Wang GM, Li DQ, Kuang L. *An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder*. *J. Affect. Disord.* 2017; 215: 187–196. Doi: 10.1016/j.jad.2017.03.033.
22. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ i wsp. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part I: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders*. *World J. Biol. Psychiatry* 2013; 14(5): 334–385. Doi: 10.3109/15622975.2013.804195.

23. Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. *Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression.* *Depress. Anxiety* 2009; 26(7): 682–688. Doi: 10.1002/da.20486.
24. Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T i wsp. *A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: Durability of benefit over a 1-year follow-up period.* *J. Clin. Psychiatry* 2014; 75(12): 1394–1401. Doi: 10.4088/JCP.13m08977.
25. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM i wsp. *Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: Assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study.* *Brain Stimul.* 2010; 3(4): 187–199. Doi: 10.1016/j.brs.2010.07.003.
26. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM i wsp. *Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades.* *J. Psychiatry Neurosci.* 2019; 44(3): 151–163. Doi: 10.1503/jpn.180056.
27. Hsu JH, Downar J, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. *Impact of prior treatment on remission with intermittent theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression.* *Brain Stimul.* 2019; 12(6): 1553–1555. Doi: 10.1016/j.brs.2019.07.011.
28. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder.* *Bipolar Disord.* 2018; 20(2): 97–170. Doi: 10.1111/bdi.12609.
29. Wang J, Zhou Y, Gan H, Pang J, Li H, Wang J i wsp. *Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with schizophrenia: A systematic review.* *Shanghai Arch. Psychiatry* 2017; 29(2): 61–76. Doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.217024.
30. Dlabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, Visser BGJ, Reinink E, Bakker B i wsp. *Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial.* *Psychol. Med.* 2015; 45:1263–1275. Doi: 10.1017/S0033291714002360.
31. He H, Lu J, Yang L, Zheng J, Gao F, Zhai Y i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis.* *Clin. Neurophysiol.* 2017; 128(5): 716–724. Doi: 10.1016/j.clinph.2017.02.007.
32. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. *Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders.* *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71: 873–884. Doi: 10.4088/JCP.08m04872gre.
33. Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. *Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.* *Neurobiol. Aging* 2015; 36(8): 2348–2359. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016.
34. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. *Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *J. Clin. Neurol.* 2016; 12(1): 57–64. Doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.57.
35. Zhao J, Li Z, Cong Y, Zhang J, Tan M, Zhang H i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients.* *Oncotarget.* 2017; 8(20): 33864–33871. Doi: 10.18632/oncotarget.13060.

36. Anderkova L, Rektorova I. *Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases – Clinician’s perspective*. J. Neurol. Sci. 2014; 339(1–2): 15–25. Doi: 10.1016/j.jns.2014.01.037.
37. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer’s disease: a meta-analysis*. J. Alzheimer’s Dis. 2015; 48: 463–472. Doi: 10.3233/JAD-150346.
38. Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García AM, Zimmerman M. *Non-invasive brain stimulation: A new strategy in mild cognitive impairment?* Front. Aging Neurosci. 2017; 9: 1–13. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00016.
39. Trebbastoni A, Pichiorri F, D’Antonio F, Campanelli A, Onesti E, Ceccanti M i wsp. *Altered cortical synaptic plasticity in response to 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation as a new electrophysiological finding in amnesic mild cognitive impairment converting to Alzheimer’s disease: Results from a 4-year prospective cohorts*. Front. Aging Neurosci. 2016; 7: 1–10. Doi: 10.3389/fnagi.2015.00253.
40. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. *Cognitive training and noninvasive brain stimulation for cognition in Parkinson’s disease: a meta-analysis*. Neurorehabil. Neural. Repair 2017; 31(7): 597–608. Doi: 10.1177/1545968317712468.
41. Buard I, Sciacca DM, Martin CS, Rogers S, Sillau SH, Greher MR i wp. *Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson’s disease*. Mov. Disord. 2017; 00:1–3. Doi: 10.1002/mds.27246.
42. Morrin H, Fang T, Servant D, Aarsland D, Rajkumar AP. *Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia*. Int. Psychogeriatrics 2018; 30(3): 395–407. Doi: 10.1017/S1041610217002010.
43. Lanza G, Bramanti P, Cantone M, Pennisi M, Pennisi G, Bella R. *Vascular cognitive impairment through the looking glass of transcranial magnetic stimulation*. Behav. Neurol. 2017; 2017: 1421–326. Doi: 10.1155/2017/1421326.
44. Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, Berlim MT. *Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: A systematic review*. J. Psychiatr. Res. 2016; 75: 107–115. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.019.
45. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. *Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients*. Brain Stimul. 2018; 11(1): 158–165. Doi: 10.1016/j.brs.2017.09.004.
46. Donse L, Sack AT, Fitzgerald PB, Arns M. *Sleep disturbances in obsessive-compulsive disorder: Association with non-response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. J. Anxiety Disord. 2017; 49: 31–39. Doi: 10.1016/j.janxdis.2017.03.006.
47. Yan T, Xie Q, Zheng Z, Zou K, Wang L. *Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis*. J. Psychiatr. Res. 2017; 89: 125–135. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.021.
48. Maiti R, Mishra BR, Hota D. *Effect of high-frequency transcranial magnetic stimulation on craving in substance use disorder: a meta-analysis*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2017; 29(2): 160–171. Doi: 10.1176/appi.neuropsych.16040065.
49. Zhang JJQ, Fong KNK, Ouyang R, Siu AMH, Kranz GS. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis*. Addiction 2019; 114(12): 2137–2149. Doi: 10.1111/add.14753.

50. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF i wsp. *Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression*. J. Clin. Psychiatry 2018; 79(1): 16cs10905. Doi: 10.4088/JCP.16cs10905.
51. Health Quality Ontario. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Ont. Health Technol. Assess. Ser. 2016; 16(5): 1–66.

Adres: Agnieszka Kobyłko
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra i Klinika Psychiatrii
50-367 Wrocław, Wybrzeże L. Pasteura 10
e-mail: agnieszka.kobylko@student.umed.wroc.pl

Otrzymano: 6.07.2019

Zrecenzowano: 14.08.2019

Otrzymano po poprawie: 25.10.2019

Przyjęto do druku: 19.12.2019