

Zasady kwalifikacji pacjentów i zasady bezpieczeństwa stosowania terapii przezczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców – stanowisko Sekcji Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Principles of patients selection and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation – position statement of the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association

Jakub Maria Antczak¹, Weronika Dębowska², Anna Poleszczyk³,
Jakub Kaźmierski⁴, Joanna Rymaszewska⁵,
Napoleon Waszkiewicz⁶, Adam Wichniak⁷,

w imieniu Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

¹ Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Groupe Hospitalier Universitaire Paris, Site Ste Anne, Paryż, Francja

⁴ Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych – Katedra Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵ Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶ Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁷ III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method of noninvasive brain stimulation developed since the 1980s. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is one of the methods of noninvasive brain stimulation, which is increasingly used to treat psychiatric disorders. Recent years witnessed a dynamic growth in the number of sites offering therapy with rTMS and of the interest of patients in this method in Poland. This article presents the position statement of the working group of the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association concerning the proper patients selection and safety of use of rTMS in the therapy of psychiatric conditions.

Before starting to use rTMS, the involved personnel should undergo a period of training in one of the centers with relevant experience. Equipment dedicated to perform rTMS should be

appropriately certified. The main therapeutic indication is depression, including drug-resistant patients. rTMS may also be used in obsessive-compulsive disorder, negative symptoms and auditory hallucinations in schizophrenia, nicotine addiction, cognitive and behavioral disturbances in Alzheimer's disease, and post-traumatic stress disorder. The strength of magnetic stimuli and the overall dosing of stimulation must be based on the recommendations of the International Federation of Clinical Neurophysiology. The main contraindications are the metal elements in the body, especially medical electronic devices near the stimulating coil, epilepsy, hearing loss, structural changes in the brain, which may be associated with epileptogenic foci, pharmacotherapy, which lowers the seizure threshold, and pregnancy. The main side effects are induction of epileptic seizure, syncope, pain and discomfort during stimulation, as well as induction of manic or hypomanic episodes. The respective management is described in the article.

Słowa kluczowe: TMS, rTMS, zasady bezpieczeństwa, działania niepożądane

Key words: TMS, rTMS, safety guidelines, side effects

Wstęp

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) jest rozwijaną od lat 80. XX wieku techniką nieinwazyjnej stymulacji układu nerwowego [1]. Technika ta polega na stymulacji kory mózgowej lub innych, powierzchniowych struktur układu nerwowego krótkotrwałymi pulsami szybko narastającego pola magnetycznego. Po dotarciu do charakteryzującej się stosunkowo dobrą przewodnością elektryczną tkanki nerwowej pole magnetyczne indukuje w niej – zgodnie z prawem Faradaya – przepływ prądu elektrycznego, depolaryzującego neurony w stymulowanym obszarze. Dzięki doskonałej przenikalności pola magnetycznego przez czaszkę i pozostałe powłoki wymagana indukcja pola magnetycznego w TMS zwykle nie przekracza 2 T. Indukcja taka jest zazwyczaj dobrze tolerowana. Jedynie u części pacjentów wiąże się z niewielkim lub umiarkowanym bólem bądź z nieprzyjemnymi doznaniem powodowanymi skurczem mięśni głowy [2].

Stymulacja pojedynczymi pulsami pola magnetycznego znajduje zastosowanie w neurologii, gdzie pobudza się głównie pierwotną korę motoryczną mózgu, indukując ruchowe potencjały wywołane – pozwalające ocenić przewodnictwo w centralnych drogach ruchowych [3], a także w neurochirurgii, gdzie – za pomocą systemów neuronawigacji – możliwe jest przedoperacyjne mapowanie okolic elokwentnych, a tym samym zoptymalizowanie zakresu koniecznej resekcji z maksymalnym zaoszczędzeniem tych okolic [4]. Stymulacja podwójnymi bodźcami pozwala ocenić zmiany w pobudliwości korowej, co wykorzystuje się od niedawna w różnicowaniu etiologii procesów neurozwyrodnieniowych, głównie otępień [5].

W psychiatrii TMS używana jest przede wszystkim w celach terapeutycznych i wiąże się z emitowaniem serii bodźców magnetycznych. Technika ta nazywana jest przecczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* – rTMS). Działanie seriami bodźców indukuje plastyczność kory mózgowej. W zależności od rytmu, z jakim powtarzane są bodźce, indukowana plastyczność może mieć charakter długotrwałego wzmocnienia (*Long Term Potentiation* – LTP), łączącego się ze wzrostem metabolizmu oraz aktywności neuronalnej

danej okolicy, bądź też długotrwałego osłabienia (*Long Term Depression* – LTD), charakteryzującego się zmniejszeniem metabolizmu. Ogólnie LTP indukowane jest dzięki stymulacji seriami o wysokiej częstotliwości (5–20 Hz) oraz kilkoma innymi rytmami, zawierającymi złożone sekwencje bodźców, z których najszerzej stosowana jest przerywana stymulacja salwami theta (*intermittent Theta burst Stimulation* – iTBS). Z kolei LTD indukowane jest stymulacją niską częstotliwością (1 Hz lub mniej) lub także kilkoma innymi, złożonymi sekwencjami – np. ciągła stymulacja salwami theta (*continuous Theta Burst Stimulation* – cTBS) [6]. Efekt pojedynczej sesji terapeutycznej, oznaczającej zwykle zaaplikowanie od kilkuset do kilku tysięcy bodźców, utrzymuje się od kilku minut do kilku godzin. Na całą terapię rTMS składa się, w zależności od leczonej choroby, od kilku do kilkudziesięciu sesji terapeutycznych, co stabilizuje efekt terapeutyczny i wydłuża czas jego trwania na tygodnie i miesiące. Standardowo osoba stymulowana poddawana jest jednej sesji dziennie w kolejne dni robocze tygodnia, tak że cała terapia może trwać np. cztery tygodnie. W ostatnich latach popularność zdobywają natomiast protokoły przyspieszonej stymulacji (*accelerated rTMS*), polegające na poddawaniu pacjenta kilku sesjom dziennie [7], co znacznie skraca czas leczenia.

W wielu krajach rTMS jest obecnie szeroko stosowaną i często refundowaną opcją terapeutyczną. FDA już w 2008 roku zaakceptowała stymulację magnetyczną w leczeniu depresji lekoopornej, a w ubiegłym roku także do leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Od kilku lat w Polsce daje się zauważyć wzrost liczby placówek oferujących rTMS, rosnące zainteresowanie tą metodą wśród osób chorych, a także znaczną różnorodność oferowanych stymulatorów magnetycznych i cewek stymulujących. Powodem tego stanu rzeczy jest zarówno udokumentowana skuteczność terapii, jak i jej nieinwazyjność. W czasie pisania obecnych zaleceń rTMS stosowana była w leczeniu zaburzeń psychicznych w siedmiu krajowych, publicznych klinikach i oddziałach psychiatrycznych, w których terapii poddano w sumie kilkuset chorych. Liczba ośrodków prywatnych oferujących terapię rTMS nie jest znana, jednak należy zakładać, że dynamicznie wzrasta. Przygotowane stanowisko Sekcji Psychiatrii Biologicznej PTP wychodzi zatem naprzeciw potrzebie właściwej kwalifikacji chorych oraz świadczenia terapii w bezpieczny i efektywny sposób na terenie Polski. Opiera się ono na zaleceniach międzynarodowych, a zarazem na doświadczeniach własnych członków sekcji nabytych w polskich warunkach. W przyszłości prezentowane stanowisko może stać się podstawą opracowania krajowych zaleceń bezpieczeństwa oraz wprowadzenia prawnych regulacji stosowania rTMS w Polsce.

Proces powstawania zaleceń

Potrzeba opracowania krajowych zaleceń została dostrzeżona przez Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, działającą pod przewodnictwem prof. dr. hab. n. med. A. Wichniaka, który powierzył zadanie napisania wstępnej ich wersji dr A. Poleszczyk, mgr W. Dębowskiej oraz dr. hab. J. Antczakowi. Profesor A. Wichniak zaprosił do współpracy ekspertów z krajowych, akademickich klinik psychiatrycznych, mających doświadczenie praktyczne i naukowe w stosowa-

niu rTMS. Wstępna wersja zaleceń, opracowana głównie na podstawie odpowiednich pozycji z literatury przedmiotu, została rozesłana do wybranych ekspertów, którzy zaproponowali swoje uzupełnienia i modyfikacje. I tak prof. dr hab. n. med. J. Rymaszewska, pośród innych komentarzy, doprecyzowała kwestię wskazań i prowadzenia terapii w depresji oraz uszczegółowiła zasady stosowania tradycyjnych i używanych od niedawna protokołów stymulacji. Profesor J. Kaźmierski rozwinął fragment dotyczący bezpieczeństwa wdrażania rTMS u chorych z obecnością elementów metalowych w ciele oraz opisał dodatkowe zasady prowadzenia terapii u pacjentów z otępieniami i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Z kolei prof. dr hab. n. med. N. Waszkiewicz dodał komentarze na temat stosowania rTMS u chorych z wieloma współistniejącymi jednostkami psychopatologicznymi, zwłaszcza u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami psychotycznymi i myślami samobójczymi. Prof. J. Rymaszewska, prof. J. Kaźmierski oraz prof. N. Waszkiewicz, opierając się na własnych doświadczeniach naukowych i klinicznych, zmodyfikowali ponadto aktualne zalecenia względem zaleceń międzynarodowych, dostosowując je do warunków leczenia psychiatrycznego w Polsce. Prezentowany w manuskrypcie kwestionariusz dla osób kwalifikowanych do rTMS został opracowany przez mgr W. Dębowską, natomiast dr hab. J. Antczak włączył nadesłane uzupełnienia i modyfikacje do pierwotnej wersji artykułu. Wersja uaktualniona została rozesłana przez prof. A. Wichniaka do pozostałych autorów do akceptacji.

ZALECENIA

Miejsce stymulacji i personel

Stymulacja powinna być wykonywana wyłącznie w obrębie podmiotów leczniczych. Kwalifikacja do terapii oraz wybór protokołu stymulacji powinny być prowadzone przez lekarza. Procedura stymulacji może być wykonywana przez technika medycznego. Lekarze i technicy przed rozpoczęciem prowadzenia terapii z użyciem rTMS powinni odbyć staż w jednym z ośrodków zajmujących się stymulacją magnetyczną.

Sprzęt do stymulacji magnetycznej

Dane dotyczące występowania działań niepożądanych różnią się w zależności od używanych zestawów do stymulacji. Aktualnie jednak są zbyt skąpe, żeby można było wiarygodnie porównać poziom bezpieczeństwa pomiędzy różnymi stymulatorami i cewkami oferowanymi na krajowym rynku. Zalecane jest używanie stymulatorów magnetycznych i cewek opatrzonych symbolem CE oraz zgłoszonych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Większość obecnych na polskim rynku zestawów spełnia powyższe warunki. Sprzęt stosowany do terapii rTMS powinien posiadać wymaganą dokumentację i techniczne certyfikaty bezpieczeństwa oraz przechodzić okresowe badanie techniczne zgodnie z zaleceniami producenta.

Psychiatryczne wskazania do stosowania rTMS

Najczęstszym wskazaniem do terapii z użyciem rTMS jest duża depresja, włącznie z depresją lekooporną. Skuteczność terapeutyczna rTMS w depresji jest udokumentowana kilkuset doniesieniami, a także potwierdzona w zaleceniach wielu naukowych towarzystw psychiatrycznych i neurofizjologicznych [8–10]. Do bardziej szczegółowych należą wytyczne opracowane przez Mileva i wsp. [11] w ramach Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – przewidują one stosowanie rTMS jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z epizodem depresyjnym, którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jedną terapię lekiem przeciwdepresyjnym. Należy dodać, że większość badań i rekomendacji oparta jest na wdrażaniu rTMS razem z leczeniem farmakologicznym. Wskazuje się na wyższość komplementarnego stosowania obu metod nad rTMS jako metodą samodzielną w zakresie odpowiedzi na leczenie i uzyskania remisji [12].

Najczęściej stosowanym protokołem jest stymulacja wysoką częstotliwością (5–20 Hz) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (*Dorsolateral Prefrontal Cortex* – DLPFC), z użyciem cewki stymulującej o kształcie cyfry osiem lub cewek typu H oraz innych cewek do stymulacji głębokiej (*deep repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* – dTMS). Stymulacja prowadzona jest zazwyczaj bodźcami o intensywności nieco przekraczającej wartość progu pobudliwości ruchowej (*Motor Threshold* – MT). MT jest najniższym natężeniem pola magnetycznego zdolnym do wywołania ruchowych potencjałów wywołanych. Dokładny sposób jego oznaczania, ponadto sposób ustalania punktu na powierzchni głowy odpowiadającego DLPFC i innym stymulowanym okolicom, jak też inne szczegóły techniczne prowadzenia stymulacji znajdują się poza tematyką niniejszego artykułu. Odpowiednie informacje można znaleźć w źródłowych tekstach anglojęzycznych [3, 13] lub w polskiej literaturze przedmiotu [14, 15].

Dokumentacja bezpieczeństwa i skuteczności kilku innych protokołów leczenia depresji pozwala na ich użycie w rutynowym leczeniu, jednak jest istotnie słabsza niż wspomnianej stymulacji wysoką częstotliwością nad lewą DLPFC. Protokoły te to stymulacja niską częstotliwością prawej DLPFC, stymulacja obu DLPFC (prawej niską częstotliwością i lewej wysoką), a także stymulacja cTBS i iTBS obu DLPFC [10]. Protokoły te mają takie zalety jak lepsza tolerancja lub krótszy czas trwania sesji terapeutycznej. Stymulacja iTBS nad lewą DLPFC, jako jedyny spośród stosowanych protokołów, pomyślnie przeszła badanie wykazujące nie mniejszą skuteczność w porównaniu z klasycznym protokołem 10 Hz (*noninferiority trial*) [16], pomimo znacznego skrócenia czasu trwania pojedynczej sesji. Nadal jednak lekarz kwalifikujący pacjenta powinien poinformować go o słabiej udowodnionej skuteczności protokołów innych niż stymulacja lewej DLPFC wysokimi częstotliwościami. Protokoły *accelerated rTMS* wydają się bezpieczne, lecz jak dotąd brakuje porównania ich skuteczności z tradycyjnym trybem stymulacji, zakładającym jedną sesję dziennie [7].

Do innych wskazań psychiatrycznych o udokumentowanym efekcie terapeutycznym rTMS należy zaliczyć zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*Obsessive-Compulsive Disorder* – OCD), gdzie protokołem z wyboru jest stymulacja niską częstotliwością (1 Hz lub mniej) prawej DLPFC lub stymulacja przyśrodkowej kory przedczołowej

i przedniej części zakrętu obręczy za pomocą cewki do dTMS [17]. Protokół z użyciem dTMS został zarejestrowany przez FDA w leczeniu OCD. Kolejnymi wskazaniami do rTMS są negatywne objawy schizofrenii (stymulacja wysoką częstotliwością lewej DLPFC), omamy słuchowe w przebiegu schizofrenii (stymulacja niską częstotliwością lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej), uzależnienie od nikotyny (stymulacja wysoką częstotliwością lewej DLPFC) oraz stymulacja wysoką częstotliwością prawej DLPFC u osób cierpiących na zespół stresu pourazowego [10]. W ostatnich latach intensywnie badane było również zastosowanie terapii rTMS u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz otępieniem, szczególnie otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera. Wyniki badań randomizowanych, w których grupą kontrolną byli pacjenci poddani terapii pozorowanej, wskazują, że wdrożenie terapii rTMS poprawia globalne funkcje poznawcze pacjentów z chorobą Alzheimera mierzone skalami *Mini-Mental State Examination* (MMSE) oraz ADAS-Cog, a także wpływa korzystnie na poszczególne domeny poznawcze (pamięć, uwaga, funkcje językowe, funkcje wzrokowo-przestrzenne) [18–21]. Ponadto dowiedziono, że terapia rTMS redukuje objawy behawioralne i afektywne towarzyszące chorobie [21, 22]. Najnowsza metaanaliza badań ($n = 293$) wykazała umiarkowaną do dużej wielkość efektu (0,77) na korzyść aktywnej terapii rTMS względem terapii pozorowanej [23]. Należy jednak podkreślić, że powyższe badania najczęściej oceniają skuteczność terapii do trzech miesięcy po jej zakończeniu. Nie weryfikowano dotychczas długoterminowych korzyści rTMS ani korzyści płynących z wprowadzenia sesji podtrzymujących po zakończeniu serii zabiegów. W większości dostępnych badań przeprowadzanych wśród pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych wykonywano stymulację obszaru lewej DLPFC, wykorzystując od 1800 do 3000 impulsów oraz łącząc stymulację przezczaszkową z treningiem funkcji poznawczych [23]. W niektórych badaniach wykorzystano stymulację kilku odpowiedzialnych za różne domeny poznawcze obszarów mózgu, lecz w jednym z badań porównawczych wykazano równoważność obu technik stymulacji (DLPFC vs. kilka obszarów mózgu) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania [24]. rTMS przeprowadzany u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych charakteryzuje się równie wysokim bezpieczeństwem co terapia wdrażana w innych wskazaniach. Z racji wieku pacjentów częściej może zdarzyć się kwalifikacja do terapii osoby z wszczepionym rozrusznikiem serca lub zmianami naczyniopochodnymi w obrębie OUN. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność i jedynie objawowe działanie leków stosowanych w chorobie Alzheimera oraz wysokie bezpieczeństwo nieinwazyjnych technik neuromodulacyjnych, terapia rTMS połączona z treningiem funkcji poznawczych może być rekomendowana jako terapia wspomagająca u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń funkcji poznawczych i zaburzeń behawioralnych w przebiegu choroby Alzheimera.

Użycie rTMS w innych zaburzeniach psychicznych powinno mieć charakter badania naukowego z koniecznością uzyskania zgody odpowiedniej komisji etyki. Niniejszy artykuł nie obejmuje pozapsychiatrycznych wskazań do stymulacji, takich jak np. ból, migrena czy niedowład poudarowy. Pominięto także kwestie wskazań i bezpieczeństwa stymulacji magnetycznej u dzieci.

Bezpieczna siła pola magnetycznego i dozowanie stymulacji

Siła pola magnetycznego i dozowanie stymulacji TMS powinny być ustalone zgodnie z opublikowanymi w 2009 roku zaleceniami co do bezpieczeństwa autorstwa Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej (International Federation of Clinical Neurophysiology – IFCN) [25], a także ich aktualizacją z 2021 roku [26]. Klasyczny, zatwierdzony przez FDA i zaktualizowany w 2018 roku protokół dla depresji ma następujące parametry stymulacji lewej DLPFC:

- częstotliwość: 10 Hz,
- intensywność: 120% MT,
- odstępy: 4 sekundy ON, 11 sekund OFF, 75 powtórzeń / lub według terminologii stosowanej przez niektórych producentów: ciągi (*trains*) trwające 4 sekundy (co daje 40 bodźców w jednym ciągu) oddzielone odstępami (*intertrain intervals*) 11-sekundowymi, 75 ciągów na sesję,
- czas trwania: 19 minut,
- liczba sesji: 5 w tygodniu; 6 tygodni = 30 sesji,
- liczba pulsów: 3000 w sesji = 90 000 pulsów w cyklu TMS.

W wypadku coraz popularniejszych protokołów *accelerated rTMS* nie jest ustalony minimalny odstęp między kolejnymi sesjami. Wiadomo jedynie, że stosowane dotychczas odstępy kilkugodzinne nie były związane z wystąpieniem napadów padaczkowych w kolejnych sesjach. Również stosowanie 50-minutowych odstępów według protokołu SAINT (jednego z najnowszych protokołów *accelerated rTMS*) [27], obejmującego 10 sesji dziennie przez 5 dni, nie było związane ze zwiększonym występowaniem napadów. Zgodnie z dotychczasową wiedzą bezpieczne są także typowe protokoły iTBS i cTBS z siłą bodźca do 120% MT [16].

Dla protokołu odbiegającego od wyżej wymienionych parametrów zalecane jest kierowanie się normami bezpieczeństwa opublikowanymi przez IFCN [25]. Normy te obejmują zarówno maksymalną bezpieczną siłę bodźców magnetycznych, jak i częstotliwość stymulacji, długość pojedynczego ciągu oraz czas trwania odstępu między kolejnymi ciągami. Jak dotąd nie zostały ustalone ściśle normy co do maksymalnej liczby ciągów i bodźców magnetycznych w ciągu jednej sesji oraz odnośnie do liczby sesji terapeutycznych. Tradycyjnie w depresji stosuje się dwadzieścia do trzydziestu sesji, po jednej sesji w kolejne robocze dni tygodnia. Czas trwania leczenia TMS wynosi zatem zwykle 4–6 tygodni.

Stymulacja bez elektrofizjologicznej rejestracji odpowiedzi ruchowych

Według tradycyjnej procedury siła bodźców terapeutycznych jest pochodną MT oznaczanego jako elektrofizjologicznie rejestrowane potencjały ruchowe z odpowiednich mięśni. Od ponad dekady w niektórych ośrodkach rejestrację odpowiedzi elektrofizjologicznych zastępuje obserwacja wzrokowa ruchu kończyny po pojedynczych bodźcach magnetycznych nad korą ruchową. W ostatnich latach także niektóre z do-

stępnym na polskim rynku zestawów do stymulacji sprzedawane są bez dołączonego elektromiografu, co uniemożliwia rejestrację odpowiedzi elektrofizjologicznych. MT oznaczany na podstawie widocznego ruchu kończyny jest z reguły wyższy niż MT oznaczany metodą elektrofizjologiczną [28], czego konsekwencją jest wyższa siła bodźców używanych do terapii. Zgodnie z dotychczasową wiedzą nie prowadzi to jednak do częstszego występowania poważnych działań niepożądanych ani do gorszej efektywności terapeutycznej [29]. Z tego powodu sam brak rejestracji odpowiedzi elektrofizjologicznych nie jest przeciwwskazaniem do rTMS. Doświadczenie uczy wszakże, że stymulacja silniejszymi bodźcami związana jest z większym bólem i pozostałymi nieprzyjemnymi doznaniem. Dlatego też w wypadku złej tolerancji terapii po ustaleniu MT metodą wzrokową do rozważenia jest ponowne ustalenie progu pobudliwości ruchowej w pracowni, w której można to zrobić metodą elektrofizjologiczną.

Terapia magnetowstrząsami (MST)

MST (*Magnetic Seizure Therapy*) jest praktykowaną od kilkunastu lat techniką użycia rTMS w leczeniu ciężkiej depresji oraz innych zaburzeń psychicznych o ciężkim przebiegu [30]. Technika ta różni się protokołem od standardowego prowadzenia rTMS. W MST, podobnie jak w elektrowstrząsach (ECT), celem jest wywołanie napadu padaczkowego w znieczuleniu ogólnym. Siła bodźca stymulującego w trakcie MST wynosi 100% wyrzutu stymulatora, częstotliwość – od 25 Hz do nawet 100 Hz, a czas trwania ciągu to 10 sekund (parametry te znacznie przekraczają normy bezpieczeństwa dla konwencjonalnego rTMS). Ciągi powtarza się co 20 sekund, o ile nie nastąpi – widoczna w encefalogramie (EEG) – indukcja napadu. Dawka energii i stymulowany obszar mózgu są znacznie mniejsze w MST w porównaniu z ECT. Dobór pacjentów, procedury zapewniające bezpieczeństwo i zasady monitorowania parametrów życiowych i EEG w trakcie MST są podobne do ECT. Ze względu na brak doświadczeń ośrodków krajowych w prowadzeniu takiej terapii (zgodnie z wiedzą autorów w momencie pisania tego artykułu) zalecany jest staż w jednym z zagranicznych ośrodków specjalizujących się w tej technice przed jej samodzielnym wykonywaniem.

TMS u osób z obecnością elementów metalowych w ciele

Materiały metalowe w bezpośredniej bliskości cewki stymulującej, takie jak klipsy naczyniowe, implanty ortopedyczne, odłamki w obrębie ciała czy też opłki w gałkach ocznych, mogą zostać przemieszczone lub ulec nagrzanemu w trakcie stymulacji. W kablach podskórnych lub zewnętrznych, np. do elektrod EEG, zasilających głęboką stymulację mózgu, zasilających stymulator rdzenia bądź stymulator nerwu błędnego, może zachodzić indukcja i przepływ prądu elektrycznego podczas TMS, zwłaszcza jeśli układają się one w pętle. Powyższe oddziaływania mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek, w tym tkanki mózgowej, gałki ocznej i innych, w sąsiedztwie elementów metalicznych. U pacjentów z elementami metalicznymi w obrębie mózgu nie należy wykonywać rTMS, z nielicznymi wyjątkami, w których pacjenci podlegają dodatkowym procedurom bezpieczeństwa.

U pacjentów z obecnością elementów metalicznych w głowie, ale bez podłączonych kabli (klipsy naczyniowe, szwy chirurgiczne itp.), stymulacja jest bezpieczna w wypadku elementów niebędących przeciwwskazaniem do badania rezonansu magnetycznego – MRI (najczęściej wykonanych z tytanu). Należy jednak podkreślić konieczność dostatecznego upewnienia się co do materiału, z jakiego dany element jest wykonany, najlepiej przez uzyskanie dokumentacji lub konsultację z lekarzem, który wszczepił ten element. Również zastawki wszczepione u osób z wodogłowiem nie stanowią zagrożenia. Wtedy zaleca się jednak kontrolę ustawień programowalnych w trakcie i po zakończeniu rTMS [31]. Jeśli zachodzi podejrzenie, że element stwarza ryzyko w trakcie stymulacji, zalecamy skierowanie chorego do krajowego lub zagranicznego ośrodka mającego doświadczenie ze stymulacją takich chorych. Dopuszczenie takiego pacjenta do TMS musi być wyjątkiem, nie zaś regułą, wymaga przeprowadzenia dodatkowych skrupulatnych procedur oceniających ryzyko wystąpienia powikłań, głównie stymulacji identycznego elementu metalicznego *ex vivo* z obserwacją jego ewentualnego przemieszczania się lub nagrzewania.

Również obecność podskórnych, a zwłaszcza wewnątrzczaszkowych elektrod wymaga skierowania pacjenta do odpowiedniego ośrodka. Dodatkowe środki zapewniające bezpieczeństwo w tej sytuacji to analiza możliwej indukcji prądów elektrycznych przez osoby mające odpowiednie wykształcenie techniczne, ewentualne wyłączenie stymulatora elektrycznego na czas TMS, odpowiednie układanie elektrod zewnątrzczaszkowych oraz monitoring EEG w trakcie prowadzenia TMS. EEG podczas stymulacji magnetycznej może być przy tym rejestrowane jedynie za pomocą dedykowanego zestawu, zawierającego elektrody pozbawione elementów magnetycznych. Podobnie stosowanie w niektórych ośrodkach jednocześnie stymulacji magnetycznej i stymulacji prądem elektrycznym w jej różnych odmianach (*transcranial direct current stimulation*, *transcranial alternating current stimulation*, *transcranial random noise stimulation*) powinno odbywać się z użyciem takich materiałów i przy takim ułożeniu elektrod, które nie spowodują indukcji istotnych prądów elektrycznych.

Jeśli chodzi o baterie rozrusznika serca, stymulatora nerwu błędnego czy też elektrod do stymulacji głębokiej mózgu, stymulacja może być prowadzona, gdy baterie te znajdują się w odległości >10 cm od cewki stymulującej. Każdorazowo przy kwalifikacji pacjenta z wszczepionymi bateriami i stymulatorami należy mieć pewność co do bezpiecznej odległości elementu od cewki, a w razie wątpliwości nie kwalifikować pacjenta do terapii. Ponieważ w wypadku obecności implantów ślimakowych odległość 10 cm nie jest zachowana, osoby z implantami ślimakowymi nie powinny być poddawane stymulacji magnetycznej [26]. (Implanty nowej generacji, dostosowane do działania w polu magnetycznym, niebędące przeciwwskazaniem do MRI i TMS, są w fazie testowania [32], jednak w najbliższej przyszłości nie znajdują się w powszechnym użyciu).

Materiały dentystryczne nie niosą ryzyka działań niepożądanych. Stały makijaż i tatuaże mogą zawierać drobiny metali magnetycznych, których nagrzanie może nieco powiększyć dyskomfort stymulowanej osoby, jednak bez ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kolczyki i inna metalowa biżuteria w obrębie głowy powinny zostać usunięte na czas stymulacji. W tym artykule pominięto kwe-

stię stosowania TMS jednocześnie z akwizycją obrazu MRI. Tego typu procedury stosowane są w celach naukowych i wymagają specjalnie do tego zaprojektowanych zestawów do stymulacji z odrębnymi zasadami bezpieczeństwa.

TMS u osób ze zmianami strukturalnymi mózgu

Obecność pourazowych i pooperacyjnych zmian w obrębie mózgu, a także blizny poudarowe, zmiany strukturalne powstałe na skutek infekcji oraz guzy mogą predysponować do napadów padaczkowych, dlatego pacjentów z wyżej wymienionymi problemami należy kwalifikować do rTMS ze szczególną ostrożnością. Ponadto zmiany w obrębie OUN mogą powodować przemieszczenie okolic korowych będących celem stymulacji. Przy kwalifikacji takich chorych ułożenie cewki na głowie powinno odbywać się z uwzględnieniem aktualnego badania obrazowego mózgu. Jeśli jest taka możliwość, stymulacja w takich wypadkach powinna przebiegać z użyciem systemu neuronawigacji opartego na obrazowaniu strukturalnym MR.

Możliwe działania niepożądane i postępowanie w celu minimalizacji ich wystąpienia

Indukcja napadu padaczkowego

Ryzyko wystąpienia napadu w trakcie stymulacji istnieje nawet w wypadku zachowania wszystkich środków bezpieczeństwa. Jest ono wszakże niższe niż jeden napad na tysiąc przeprowadzonych sesji dla pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia napadu i znacznie niższe dla chorych bez takich czynników [25]. Także odbycie pierwszej sesji bez napadu zmniejsza znacznie ryzyko, że wystąpi on w trakcie kolejnych sesji i cykli terapeutycznych [33]. Co ważne, wszystkie udokumentowane zdarzenia były pojedynczymi, zwykle krótkotrwałymi, samoczynnie ustępującymi napadami. Nie obserwowano napadów gromadnych, stanu padaczkowego ani wpływu TMS na rozwój padaczki [26].

Według dotychczasowych doświadczeń przyjmowanie leków, w tym leków obniżających próg drgawkowy, nie wpływa na bezpieczeństwo podczas stymulacji [33]. Zalecane jest jednak utrzymywanie stałej farmakoterapii przez cały czas trwania terapii rTMS. Zgodnie z ogólnie stosowaną praktyką leczenie farmakologiczne jest utrzymywane bez zmian również w trakcie stymulacji u chorych z depresją lekooporną. W razie konieczności jego zmiany należy ponownie oznaczyć próg pobudliwości ruchowej po wprowadzeniu zmodyfikowanego leczenia farmakologicznego z ewentualną, odpowiednią do nowego progu, modyfikacją siły bodźców terapeutycznych. Podobne postępowanie zalecane jest i w innych przypadkach związanych z prawdopodobną zmianą progu drgawkowego, takich jak spożycie znacznej ilości alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych lub też znaczna deprywacja snu. Z kolei jeśli u pacjenta istnieje wiele czynników obniżających próg drgawkowy, takich jak choroby neurodegeneracyjne, blizna po udarze mózgu, dyselektrolitemia, infekcja, antybiotykoterapia, wahania poziomu glukozy, istotne zaburzenia endokrynologiczne, pokrewieństwo

z osobą cierpiącą na padaczkę i inne, zalecane jest postępowanie indywidualne. Należy porównać możliwe korzyści i ryzyka, a także rozważyć opóźnienie terapii rTMS do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia napadu, np. w wyniku wyrównania poziomu elektrolitów czy opanowania infekcji. Jeżeli ośrodek dysponuje odpowiednią aparaturą, zalecane jest monitorowanie czynności EEG w trakcie prowadzenia stymulacji u osób z podwyższonym ryzykiem i rozważenie przerwania stymulacji w razie wystąpienia wyładowań padaczkopodobnych. Zawsze natomiast i u wszystkich chorych zalecana jest obserwacja wzrokowa w kierunku wystąpienia mioklonii oraz innych objawów zwiastujących napad. Przy ich wystąpieniu konieczne jest natychmiastowe przerwanie stymulacji. W dalszej kolejności należy podjąć decyzję o ewentualnym zakończeniu terapii, odsunięciu jej w czasie bądź modyfikacji (np. zmniejszeniu siły bodźców magnetycznych). Wyjątkiem jest tu stymulacja pierwotnych okolic ruchowych, gdzie mimowolne ruchy mogą być obecne. rTMS tych okolic nie jest jednak wykonywana terapeutycznie w chorobach psychicznych.

Każdy członek personelu kwalifikującego i wykonującego stymulację magnetyczną powinien przejść przeszkolenie w postępowaniu w razie wystąpienia napadu padaczkowego. W ośrodkach, gdzie stymulacja wykonywana jest na fotelu, a nie na leżance, powinno być zapewnione odpowiednie miejsce, gdzie będzie można umieścić pacjenta w bezpiecznej pozycji leżącej. Nie jest wymagana obecność lekarza w pomieszczeniu, w którym wykonywana jest stymulacja, jednak powinna być zapewniona możliwość jego wezwania i przybycia w czasie nie dłuższym niż kilka minut. Osoba wykonująca stymulację powinna mieć możliwość efektywnego wezwania innych osób z personelu głosem, bez użycia telefonu (w trakcie udzielania pierwszej pomocy choremu użycie telefonu może być utrudnione). W pracowniach i gabinetach, w których wykonuje się TMS, powinien być dostępny zestaw reanimacyjny. Postępowanie w trakcie napadu obejmuje ułożenie pacjenta w pozycji leżącej, na boku, ochronę głowy i innych wrażliwych części ciała przed urazem oraz zapewnienie drożności dróg oddechowych. Takie postępowanie jest wystarczające przy wszystkich opisanych dotychczas napadach indukowanych stymulacją, które charakteryzowały się krótkim czasem trwania i spontaniczną remisją. W wypadku wystąpienia napadów gromadnych albo stanu padaczkowego postępowanie powinno być zgodne z zaleceniami danego ośrodka lub zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [34].

Wystąpienie napadu w trakcie TMS nie jest bezwzględny wskazaniem do przerwania terapii. Opisywano bezpieczne doprowadzenie leczenia do końca z uzyskaniem efektu leczniczego mimo przebiecia napadu [35–37]. Zalecane jest postępowanie indywidualne w każdym przypadku, obejmujące porównanie korzyści z terapii, ryzyka i ewentualnych negatywnych konsekwencji, gdyby doszło do kolejnego napadu.

Omdlenia

Omdlenia, będące najczęściej wynikiem lęku, występują w trakcie stymulacji TMS, a także przed nią i po niej, z częstością prawdopodobnie porównywalną do innych interwencji medycznych [38]. W razie wystąpienia omdlenia należy natychmiast przerwać stymulację i ułożyć pacjenta na boku, zapewniając drożność dróg oddecho-

wych. Kontynuacja TMS jest możliwa po odpowiednim przygotowaniu emocjonalnym pacjenta i ewentualnym wdrożeniu leczenia przeciwlękowego. W tym kontekście ważną kwestią jest różnicowanie omdlenia z napadem padaczkowym (omdleniu mogą towarzyszyć także mioklonie, a nawet przygryzienie języka). W pracowniach, gdzie istnieje taka możliwość, różnicowanie może być ułatwione przez monitorowanie każdej sesji stymulacji kamerą wideo. W przypadkach wątpliwych zalecana jest konsultacja z lekarzem posiadającym doświadczenie w zakresie epileptologii.

Zaburzenia słuchu

TMS związana jest z hałasem, pochodzącym głównie z odkształcania się cewki w trakcie indukcji pola magnetycznego. Hałas ten powstaje w bezpośredniej bliskości uszu osoby stymulowanej i może przekraczać zalecane normy bezpieczeństwa akustycznego. Przejściowe oraz trwałe uszkodzenie słuchu było opisywane u chorych i zdrowych ochotników poddanych rTMS [39–41]. Z tego powodu zalecane jest noszenie zatyczek usznych lub słuchawek ochronnych przez osoby stymulowane. Również personel wykonujący stymulację – chociaż jest w mniejszym stopniu narażony na hałas – powinien być wyposażony w ochronę słuchu. Kontrola audiologiczna powinna być przeprowadzana zawsze, ilekroć osoba poddawana stymulacji lub wykonująca stymulację zauważy subiektywne pogorszenie słuchu. Niedosłuch oraz szumy uszne należy traktować jako przeciwwskazanie względne do TMS. Dopuszczenie takiego pacjenta do terapii powinno być poprzedzone uważnym porównaniem korzyści z terapii i ewentualnego ryzyka, w tym ryzyka dalszego pogorszenia słuchu z możliwym nasileniem szumów.

Psychiatryczne działania niepożądane

Pojedyncze doniesienia opisują wystąpienie manii lub hipomanii w czasie prowadzenia rTMS, głównie u chorych z depresją. Na przykład w badaniu Hu i wsp. [42] obserwowano zmianę rozpoznania z choroby jednobiegunowej na dwubiegunową aż u 37% stymulowanych pacjentów. Z drugiej strony w przeglądzie systematycznym Xia i wsp. [43] na temat efektywności rTMS w leczeniu depresji wśród 10 badań dokumentujących zmianę fazy manię lub hipomanię obserwowano jedynie u czworga pacjentów. Nie wykazano także istotnej różnicy w częstości występowania zmiany fazy u pacjentów jedno- i dwubiegunowych między grupą otrzymującą stymulację aktywną i placebo. W podgrupie chorych dwubiegunowych ($n = 65$) częstość zmiany fazy wynosiła 3,1% i była zbliżona do takiej częstości wśród pacjentów dwubiegunowych otrzymujących farmakologiczne leczenie normotymiczne (2,3–3,5%) [43]. U chorych jednobiegunowych częstość ta wyniosła 0,37%. W najnowszym przeglądzie obejmującym pacjentów dwubiegunowych zmianę fazy w trakcie stymulacji stwierdzono jedynie u 14 spośród 611 pacjentów [44]. W badaniu Nedjat i Folkerts [45] oceniającym bezpieczeństwo rTMS na zdrowych ochotnikach odnotowano podwyższenie nastroju (odpowiadające stanowi hipomanii u 3 spośród 50 osób), które wystąpiło w ciągu godziny od zakończenia rTMS, ale ustąpiło samoistnie do następnego dnia.

Podsumowując, można stwierdzić, że dotychczasowe dane wykazują się znaczną rozbieżnością. Nie pozwalają jednak przyjąć, że rTMS istotnie przyczynia się do indukcji klinicznej hipomanii lub manii u pacjentów stymulowanych z powodu depresji. Zalecane jest monitorowanie chorych co kilka sesji terapeutycznych w celu rozpoznania istotnych klinicznie wahań nastroju. U osób w grupie ryzyka rozwoju hipomanii lub manii zasadne jest rozważenie włączenia leczenia normotymicznego przed rozpoczęciem rTMS. Indywidualnie natomiast należy podchodzić do przypadku, gdy pacjent już rozwinię hipomanię lub manię. Trzeba wtedy rozważyć przerwanie rTMS, jednak gdy objawy nie są mocno nasilone, można podjąć próbę kontynuacji terapii przy zredukowanej częstotliwości sesji terapeutycznych (np. co drugi dzień), zredukowanej częstotliwości stymulacji (np. z 10 Hz do 5 Hz) i/lub sile bodźca magnetycznego (np. ze 120% MT do 100% MT). Można także wdrożyć leczenie normotymiczne w trakcie terapii rTMS, ale zawsze z ponowną oceną progu pobudliwości ruchowej (i ewentualną modyfikacją siły bodźca terapeutycznego).

Z innych działań niepożądanych charakterystycznych dla populacji psychiatrycznej opisywano wystąpienie lub nasilenie niepokoju, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń snu [16, 27, 46]. Kontynuacja stymulacji u tych chorych była bezpieczna po zmniejszeniu częstotliwości z 10 Hz do 5 Hz [46]. Odnotowano także przypadki pojawienia się objawów psychotycznych [47] oraz pojawienia się lub nasilenia myśli samobójczych w trakcie rTMS [16, 47], jak również nasilenia się objawów depresji wymagającego hospitalizacji [16]. Według IFCN brak jest jednak różnic w częstości występowania psychiatrycznych działań niepożądanych w grupach chorych otrzymujących stymulację prawdziwą i placebo, tak więc objawy te mogą wynikać z naturalnego przebiegu choroby [25]. Występowanie objawów psychotycznych u pacjentów z depresją wiązało się wszakże z gorszą efektywnością terapeutyczną rTMS [48], dlatego też zaleca się traktować objawy psychotyczne jako przeciwwskazanie względne do stymulacji. Co do myśli samobójczych zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną u takich chorych w trakcie stymulacji i po jej zakończeniu. Myśli samobójcze nie są jednak traktowane jako przeciwwskazanie do stymulacji, ponieważ udokumentowano korzystny efekt rTMS w ich leczeniu [49, 50].

Ból i dyskomfort

Ból i dyskomfort są względnie częstym działaniem niepożądanym TMS, aczkolwiek rzadko osiągają nasilenie zmuszające pacjenta do przerwania terapii [25]. W celu zmniejszenia bólu można stosować doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), zwłaszcza gdy ból utrzymuje się jeszcze przez jakiś czas po zakończeniu sesji TMS. Niekiedy wykorzystywane są także miejscowe anestetyki w postaci kremu nakładanego na skórę głowy, lecz ich skuteczność nie została potwierdzona. Jeśli ból lokalizuje się bardziej w obrębie karku i szyi, pomocna może się okazać optymalizacja ułożenia pacjenta na fotelu w trakcie stymulacji lub korekta trzymania cewki. (Częstym błędem, popełnianym zwykle, gdy cewka trzymana jest rękoma, ale występującym również wtedy, gdy cewka utrzymywana jest przez dedykowaną konstrukcję mechaniczną, jest zbyt mocne jej przyleganie do głowy, powodujące ucisk i ból mięśni karku i innych okolic).

Personel wykonujący TMS

Działania niepożądane u osób wykonujących TMS nie były dotychczas opisywane. IFCN zaleca jednak ograniczenie czasu przebywania w odległości mniejszej niż 40 cm od cewki w trakcie stymulacji. Kobiety w ciąży nie powinny narażać płodu na przebywanie w odległości mniejszej niż 60 cm od cewki stymulującej. Słuchawki lub zatyczki chroniące słuch powinny być noszone zawsze przez personel wykonujący stymulację magnetyczną [26].

Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do TMS jest obecność elektronicznych urządzeń medycznych w miejscach znajdujących się w odległości mniejszej niż 10 cm od cewki stymulującej, o których wiadomo, że mogą zostać uszkodzone przez pole magnetyczne. Dotyczy to m.in. wspomnianych implantów ślimakowych.

Przeciwwskazania względne

- Padaczka w wywiadzie: według dostępnych danych ryzyko wystąpienia napadu u osób z padaczką w wywiadzie waha się między mniej niż 2% a 3% [51–53].
- Ciąża: odległość dzieląca zarodek lub płód od cewki stymulującej korę mózgu wynosi zazwyczaj nie mniej niż 60 cm. Taka odległość zapewnia, że pole magnetyczne docierające do płodu jest zbyt słabe, aby nieść jakiegokolwiek ryzyko [54]. W randomizowanym, kontrolowanym interwencją pozorowaną badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród ciężarnych kobiet z zaburzeniem depresyjnym nie wykazano negatywnego wpływu rTMS na przebieg ciąży i stan płodu. Należy wszakże nadmienić, że badanie zostało przeprowadzone w małej grupie pacjentek ($n = 22$) [55]. Niebezpieczna może być natomiast indukcja napadu padaczkowego u matki. Ewentualny wpływ napadu na dziecko pozostaje jednak nieznany. W tej sytuacji ciążę należy traktować jako względne przeciwwskazanie do TMS. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy porównać korzyści i ryzyka z uwzględnieniem jak największej liczby istotnych czynników, takich jak: niekorzystny wpływ farmakoterapii na dziecko, istotność ewentualnych przeciwwskazań do elektrowstrząsów (relatywnie bezpiecznych dla dziecka w związku ze znieczuleniem, zwiótczeniem i zapewnioną wentylacją u matki), czy też możliwe następstwa odsunięcia TMS na czas po urodzeniu. (Przeciwwskazana w ciąży jest natomiast, wykonywana niekiedy ze wskazań neurologicznych, stymulacja magnetyczna korzeni rdzeniowych, zwłaszcza odcinka lędźwiowo-krzyżowego).
- Pourazowe i pooperacyjne zmiany w obrębie mózgu, a także blizny poudarowe, zmiany strukturalne powstałe na skutek infekcji – jako potencjalne źródła padaczkorodne.

- Zaburzenia psychiczne lub tryb życia powodujące nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, nieregularne przyjmowanie leków, okresy deprywacji snu – jako potencjalne czynniki obniżenia progu drgawkowego.
- Infekcje, dyselektrolitemie i inne stany internistyczne obniżające próg drgawkowy.
- Przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy, zwłaszcza jeśli są często zmieniane.
- Obecność ciał metalowych w obrębie głowy (z wyjątkiem materiałów dentystrycznych, makijażu i tatuaży).

Dobłą praktyką jest rutynowe stosowanie w pracowni wykonującej TMS kwestionariusza lub ankiety pomagających ocenić stan pacjenta pod kątem ewentualnych przeciwwskazań do TMS. Wzór takiego kwestionariusza w języku angielskim został opublikowany przez IFCN [56]. Wzór kwestionariusza w języku polskim zalecany przez Sekcję Psychiatrii Biologicznej PTP zamieszczony jest na końcu niniejszego artykułu (załącznik).

Należy podkreślić, że odpowiedzi twierdzące na pytania zamieszczone w kwestionariuszu nie stanowią wystarczającej podstawy do dyskwalifikacji pacjenta, a jedynie są pomocą w ocenie i porównaniu potencjalnych korzyści i ryzyka. Decyzja o kwalifikacji pacjenta do terapii jest podejmowana indywidualnie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu TMS, który dokumentuje wskazania i przeciwwskazania do takiej terapii. Poza wypełnieniem kwestionariusza każdy pacjent zakwalifikowany do stymulacji powinien otrzymać i przeczytać tekst z informacjami o TMS oraz podpisać świadomą zgodę na terapię.

Stymulacja nowymi protokołami oraz nowymi urządzeniami do stymulacji magnetycznej

Stymulacja taka powinna mieć zawsze charakter eksperymentu naukowego, przeprowadzanego za zgodą właściwej komisji bioetycznej. Zalecane jest monitorowanie parametrów życiowych oraz badanie EEG po każdej sesji. W miarę możliwości zalecany jest także monitoring EEG w trakcie sesji oraz wielokanałowy monitoring elektromiograficzny za pomocą elektrod powierzchniowych, rozmieszczonych na różnych kończynach (rejestrujących ewentualne rozprzestrzenianie się mioklonii, zwiastujących napad). Ponadto co kilka sesji powinny zostać przeprowadzone ogólne badanie psychiatryczne oraz ocena funkcji poznawczych. Zalecenia te są szczególnie istotne, jeśli testowany protokół przekracza parametry bezpieczeństwa stymulacji opublikowane przez IFCN [25].

Piśmiennictwo

1. Barker AT. *The history and basic principles of magnetic nerve stimulation*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. 1999; 51: 3–21.
2. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. *A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(1): 131–147.
3. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R i wsp. *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee*. Clin. Neurophysiol. 2015; 126(6): 1071–1107.
4. Haddad AF, Young JS, Berger MS, Tarapore PE. *Preoperative applications of navigated transcranial magnetic stimulation*. Front. Neurol. 2021; 11: 628903.
5. Khedr EM, Ahmed OG, Sayed HM, Abo-Elfetoh N, Ali AM, Gomaa AM. *Electrophysiological differences in cortical excitability in different forms of dementia: A transcranial magnetic stimulation and laboratory biomarkers study*. Neurophysiol. Clin. 2020; 50(3): 185–193.
6. Lefaucheur JP, 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(11): 2150–2206.
7. Chen L, Hudaib AR, Hoy KE, Fitzgerald PB. *Efficacy, efficiency and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied more than once a day in depression: A systematic review*. J. Affect. Disord. 2020; 277: 986–996.
8. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF i wsp.; National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. *Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression*. J. Clin. Psychiatry 2018; 79(1): 16cs10905.
9. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A i wsp. *Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Safety and therapeutic indications]*. Neurophysiol. Clin. 2011; 41(5–6): 221–295.
10. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V i wsp. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)*. Clin. Neurophysiol. 2020; 131(2): 474–528.
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.
12. 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.
13. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V i wsp. *A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee*. Clin. Neurophysiol. 2012; 123(5): 858–882.
14. Antczak J, Rakowicz M. *Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna w praktyce klinicznej*. Neurol. Dypl. 2013; 8(6): 28–37.

15. Wieczorek T, Kobyłko A, Stramecki F, Fila-Witecka K, Beszlej JA, Jakubczyk M i wsp. *Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(3): 565–583.
16. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P. *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.
17. 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.
18. Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG i wsp. *Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: A randomized controlled study*. Behav. Neurol. 2015; 2015: 287843.
19. 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.
20. Nguyen JP, Suarez A, Le Saout E, Meignier M, Nizard J, Lefaucheur JP. *Combining cognitive training and multi-site rTMS to improve cognitive functions in Alzheimer's disease*. Brain Stimul. 2018; 11(3): 651–652.
21. Bagattini C, Zanni M, Barocco F, Caffarra P, Brignani D, Miniussi C i wsp. *Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment*. Brain Stimul. 2020; 13(6): 1655–1664.
22. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. *Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled study*. Shanghai Arch. Psychiatry 2015; 27(5): 280–288.
23. Chou YH, Ton That V, Sundman M. *A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Neurobiol. Aging 2020; 86: 1–10.
24. Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortés-Sotres JF, Garza-Villarreal EA, Sosa-Ortiz AL, González-Olvera JJ. *Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease*. Brain Stimul. 2018; 11(3): 625–627.
25. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clin. Neurophysiol. 2009; 120(12): 2008–2039.
26. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J i wsp.; basis of this article began with a Consensus Statement from the IFCN Workshop on “Present, Future of TMS: Safety, Ethical Guidelines”, Siena, October 1–20, 2018, updating through April 2020. *Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert guidelines*. Clin. Neurophysiol. 2021; 132(1): 269–306.
27. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C i wsp. *Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression*. Am. J. Psychiatry 2020; 177(8): 716–726.
28. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Lubner B. *Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications*. Clin. Neurophysiol. 2014; 125(1): 142–147.

29. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M i wsp. *Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67(5): 507–516.
30. Lisanby SH. *Update on magnetic seizure therapy: A novel form of convulsive therapy*. J. ECT 2002; 18(4): 182–188.
31. Lefranc M, Ko JY, Peltier J, Fichten A, Desenclos C, Macron JM i wsp. *Effect of transcranial magnetic stimulation on four types of pressure-programmable valves*. Acta Neurochir. (Wien). 2010; 152(4): 689–697.
32. Mandalà M, Baldi TL, Neri F, Mencarelli L, Romanella S, Ulivelli M i wsp. *Feasibility of TMS in patients with new generation cochlear implants*. Clin. Neurophysiol. 2021; 132(3): 723–729.
33. Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. *Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012–2016: Results of a survey of active laboratories and clinics*. Clin. Neurophysiol. 2019; 130(8): 1409–1416.
34. Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D i wsp. *Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology*. Neurol. Neurochir. Pol. 2018; 52(4): 419–426.
35. Bagati D, Mittal S, Praharaj SK, Sarcara M, Kakra M, Kumar P. *Repetitive transcranial magnetic stimulation safely administered after seizure*. J. ECT 2012; 28(1): 60–61.
36. Stultz DJ. *Successful continued TMS treatment after a seizure: A letter to the editor*. Brain Stimul. 2019; 12(3): 791.
37. Kallel L, Brunelin J. *A case report of transcranial magnetic stimulation-related seizure in a young patient with major depressive disorder receiving accelerated transcranial magnetic stimulation*. J. ECT 2020; 36(3): e31–e32.
38. Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S i wsp. *Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: Safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram*. Biol. Psychiatry 2009; 65(9): 778–784.
39. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S i wsp. *Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1993; 89(2): 120–130.
40. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M i wsp. *Effects of a 2 – to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2001; 49(7): 615–623.
41. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil*. Clin. Neurophysiol. 2005; 116(4): 775–779.
42. Hu YH, Chen K, Chang IC, Shen CC. *Critical predictors for the early detection of conversion from unipolar major depressive disorder to bipolar disorder: Nationwide population-based retrospective cohort study*. JMIR Med. Inform. 2020; 8(4): e14278.
43. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ i wsp. *Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: Focus on repetitive transcranial magnetic stimulation*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(1): 119–130.
44. Hett D, Marwaha S. *Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2020; 10: 2045125320973790.
45. Nedjat S, Folkerts HW. *Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe*. J. ECT 1999; 15(2): 166–168.

46. Philip NS, Carpenter SL, Ridout SJ, Sanchez G, Albright SE, Tyrka AR i wsp. *5 Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation to left prefrontal cortex for major depression*. J. Affect. Disord. 2015; 186: 13–17.
47. Bennett E, Almeida JRC, Carpenter LL. *Do bipolar disorder soft signs impact outcomes following Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) therapy for depression?* J. Affect. Disord. 2019; 245: 237–240.
48. Mitchell P, Loo C. *Transcranial magnetic stimulation for depression*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2006; 40(5): 406–413.
49. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT i wsp. *A two site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients*. Brain Stimul. 2014; 7(3): 421–431.
50. Weissman CR, Blumberger DM, Brown PE, Isserles M, Rajji TK, Downar J i wsp. *Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation decreases suicidal ideation in depression*. J. Clin. Psychiatry 2018; 79(3): 17m11692.
51. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello Jr JJ, Pascual-Leone A i wsp. *Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A review of the literature*. Epilepsy Behav. 2007; 10(4): 521–528.
52. Vernet M, Walker L, Yoo W-K, Pascual-Leone A, Chang BS. *EEG onset of a seizure during TMS from a focus independent of the stimulation site*. Clin. Neurophysiol. 2012; 123(10): 2106–2108.
53. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. *Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review*. Epilepsy Behav. 2016; 57: 167–176.
54. McRobbie D. *Concerning guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (1 Hz–100 kHz)*. Health. Phys. 2011; 100(4): 442.
55. Kim DR, Wang E, McGeehan B, Snell J, Ewing G, Iannelli C i wsp. *Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder*. Brain Stimul. 2019; 12(1): 96–102.
56. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. *Screening questionnaire before TMS: An update*. Clin. Neurophysiol. 2011; 122(8): 1686.

Adres: Jakub Maria Antczak
Zakład Neurofizjologii Klinicznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: jantczak@ipin.edu.pl

Otrzymano: 22.07.2021
Zrecenzowano: 13.09.2021
Otrzymano po poprawie: 28.10.2021
Przyjęto do druku: 21.11.2021

ANEKS

Kwestionariusz dla osób kwalifikowanych do terapii z użyciem przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS)

Kwestionariusz dla osób kwalifikowanych do terapii z użyciem przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS)		
Proszę o zapoznanie się z listą potencjalnych przeciwwskazań do odbycia badania/sesji terapii z wykorzystaniem przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS). W przypadku punktów od 1 do 17 proszę o zaznaczenie, czy dane przeciwwskazanie Pani/Pana dotyczy:		
1. Schorzenia neurologiczne	TAK	NIE
2. Padaczka lub wystąpienie w przeszłości napadu padaczkowego	TAK	NIE
3. Występowanie padaczki w rodzinie	TAK	NIE
4. Występowanie w przeszłości omdleń, okresów utraty świadomości	TAK	NIE
5. Wystąpienie w przeszłości poważnych urazów głowy	TAK	NIE
6. Występowanie w przeszłości napadów migrenowych	TAK	NIE
7. Problemy ze słuchem, dzwonienie w uszach	TAK	NIE
8. Wszczepiony implant ślimakowy	TAK	NIE
9. Metalowe implanty w mózgu, czaszce bądź innych częściach ciała	TAK	NIE
10. Wszczepiony jakiegokolwiek typ stymulatora biologicznego, np. neurostymulator	TAK	NIE
11. Wszczepiony rozrusznik serca	TAK	NIE
12. Implantowana pompa insulinowa lub implantowane urządzenie infuzyjne	TAK	NIE
13. Spożycie więcej niż 2 jednostek alkoholu w ciągu ostatnich 24 h	TAK	NIE
14. Spożycie dużej ilości kofeiny w ciągu ostatniej godziny	TAK	NIE
15. Brak snu ostatniej nocy (np. spanie o 3 h krócej niż zazwyczaj)	TAK	NIE
16. DOTYCZY KOBIET: czy jest/może być Pani w ciąży	TAK	NIE
17. Przyjmowanie leków Jeśli tak, proszę wymienić jakich:	TAK	NIE
18. Czy to pierwsze Pani/Pana badanie z zastosowaniem TMS	TAK	NIE

OŚWIADCZENIE

Ja niżej podpisana/podpisany oświadczam, że przeczytałam/przeczytałem, zrozumiałam/zrozumiałem i podałam/podałem powyższe informacje, które są zgodne ze stanem faktycznym. Oświadczam również, że biorę pełną odpowiedzialność za podane przez siebie informacje i świadomie wyrażam zgodę na terapię z użyciem przecczaszkowej stymulacji magnetycznej.

.....
czytelny podpis

.....
data i miejsce