

Wpływ powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej na negatywne objawy schizofrenii i surowiczy neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego

The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the negative symptoms of chronic schizophrenia and serum brain-derived neurotrophic factor

Wen-Hui Zhai¹, Ming-Chao Li², Zou Su¹, Qiu-Ming Ji³, Zi-Jun Xiong⁴, Yi-Jing Zhao¹, Yu-Hong Yang⁵, Dan Liao¹, Chi Li³, Cai-Rong Wang¹

¹ Department of Psychiatry, Wuhan Wudong Hospital, Wuhan 430084, China

² Department of Psychiatry, Affiliated Wuhan Mental Health Center, Tongji Medical College of Huazhong University Science & Technology, Wuhan 430022, China

³ Department of Science and Education Section, Wuhan Wudong Hospital, Wuhan 430084, China

⁴ Department of Laboratory, Wuhan Wudong Hospital, Wuhan 430084, China

⁵ Department of Pharmacy, Wuhan Wudong Hospital, Wuhan 430084, China

Summary

Aim. This study aims to investigate the therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of chronic schizophrenia and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Methods. A total of 86 patients with chronic schizophrenia hospitalised from March to October 2019 were randomly assigned to the active rTMS group or the sham rTMS group, with 43 patients in each group. All patients were administered paliperidone orally at a dose of 3–6 mg/d, and rTMS treatment was given to the active rTMS group. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score and the serum BDNF concentration were calculated in both groups at baseline and after two and four weeks of treatment.

Results. There were no statistically significant differences in the PANSS scores and serum BDNF concentrations between the two groups before treatment ($p > 0.05$). However, after four weeks of treatment, the change in the score on the negative symptom scale in the active rTMS group was greater than in the sham rTMS group ($p < 0.05$), and the serum BDNF levels in the active rTMS group were higher than in the sham rTMS group ($p < 0.05$).

Conclusions. Four weeks of continuous rTMS treatment can effectively improve the negative symptoms of schizophrenia, and the serum concentration of BDNF increases as the duration of rTMS treatment increases.

Słowa kluczowe: schizofrenia, powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna, czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego w surowicy, skala PANSS

Key words: schizophrenia, repetitive transcranial magnetic stimulation, serum brain-derived neurotrophic factor, PANSS scale

Wstęp

Schizofrenia jest heterogennym zaburzeniem psychicznym, które ma tendencję do nawrotów i przewlekłego przebiegu z objawami negatywnymi, takimi jak apatia i awolucja, poważnie wpływającymi na jakość życia pacjentów [1, 2]. Powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) polega na wykorzystaniu indukcji elektromagnetycznej do stymulacji kory mózgowej za pomocą pól magnetycznych o różnych częstotliwościach, depolaryzacji potencjału błonowego komórek kory mózgowej w celu wygenerowania prądu indukcyjnego, wpływającego na metabolizm neuronów i transmisję sygnałów nerwowych, przez co osiąga się efekt terapeutyczny w ośrodkowym układzie nerwowym. rTMS służy do modulowania określonych obszarów mózgu, a wcześniejsze badania sugerowały, że jest korzystny w różnych zaburzeniach neuropsychiatrycznych [3]. Dotychczasowe badania przyniosły pozytywne wyniki w zakresie zastosowania rTMS w leczeniu schizofrenii, przy łagodnych działaniach niepożądanych i lepszej tolerancji klinicznej niż w wypadku innych form leczenia [4, 5], ale wyniki podawane w piśmiennictwie są niespójne. Przykładowo dwie metaanalizy wykazały, że rTMS jest skuteczną opcją leczenia objawów negatywnych [6, 7], podobnie jak badanie z podwójnie ślełą próbą i pozorowaną kontrolą, w którym ustalono, że aktywna stymulacja rTMS przejawiała większą skuteczność w łagodzeniu objawów negatywnych [8]. Z kolei w dużym, wieloośrodkowym badaniu wykazano, że rTMS nie był lepszy w łagodzeniu objawów negatywnych w porównaniu z pozorowanym rTMS [9]. Jednak to podejście terapeutyczne nadal wzbudza kontrowersje ze względu na słabe metody oceny efektów, a do zbadania jego wpływu na objawy schizofrenii niezbędne jest posiadanie wiarygodnego biomarkera [10].

Surowiczy czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) jest nerwowym czynnikiem wzrostu zaangażowanym we wzrost i różnicowanie komórek nerwowych oraz przeżycie i regenerację neuronów, a poziom BDNF w surowicy jest niższy u osób ze schizofrenią niż u osób bez schizofrenii [7]. BDNF stał się potencjalnym kandydatem do diagnostycznej i terapeutycznej oceny poważnych chorób psychicznych, w tym schizofrenii i depresji [11]. Wcześniejsze badania dowiodły, że poziom BDNF może ulec zwiększeniu po terapiach przeciwdepresyjnych [12]. Dodatkowo metaanaliza wykazała, że poziom BDNF w surowicy jest silnie związany z przebiegiem schizofrenii i depresji [13, 14].

Cel badania

Celem niniejszej pracy jest zbadanie terapeutycznego wpływu rTMS na objawy negatywne i poziom BDNF w surowicy pacjentów ze schizofrenią.

Material

Prezentowane badanie było jednośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślełą próbą. Łącznie 86 pacjentów ze schizofrenią hospitalizowanych od marca do października 2019 roku podzielono na grupę aktywną rTMS i grupę pozorowaną rTMS z użyciem randomizowanych liczb, po 43 pacjentów w każdej grupie. Do badania zakwalifikowano tylko pacjentów spełniających kryteria włączenia, czyli takich, którzy spełnili kryteria diagnostyczne schizofrenii według 10 edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10), z przebiegiem choroby trwającym ≥ 2 lata, w wieku od 18 do 60 lat. Zastosowano następujące kryteria wykluczenia: (1) choroby mózgu, takie jak padaczka i udar; (2) zabieg chirurgiczny w wywiadzie, jak np. pomostowanie aortalno-więcowe oraz (3) nadużywanie alkoholu w ciągu 30 dni przed badaniem, uzależnienie od alkoholu/narkotyków w ciągu 6 miesięcy lub historia palenia papierosów.

Badanie zostało zatwierdzone przez komisję bioetyczną naszego szpitala, a wszyscy jego uczestnicy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Metody

Metody leczenia

Obie grupy otrzymały tabletki paliperidonu o powolnym uwalnianiu (Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd., seria H20110514) w dawce początkowej 3 mg/dzień i dawce podtrzymującej 6 mg/dzień. Nie stosowano żadnych innych leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych ani przeciwmaniakalnych, z wyjątkiem benzodiazepin i chlorowodorku benzheksolu. Sprzęt do rTMS został wyprodukowany przez Wuhan Yide Company (Model YRDCCY-I), a użytą cewką była cewka w kształcie litery ∞ . W odniesieniu do aktywnej grupy rTMS jako miejsce stymulacji wybrano okolicę lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, a bodziec podawano z częstotliwością 10 Hz w 40 sekwencjach bodźców po 2 sekundy w odstępie 17 sekund. rTMS był przeprowadzany przy 110% progu motorycznego (MT), a stymulacja trwała 4 sekundy z 26-sekundowymi interwałami, łącznie 1600 impulsów na sesję. Kurację stosowano przez 20 minut pięć razy w tygodniu przez cztery tygodnie.

Płaszczyzna cewki stymulacyjnej jest styczna do skóry głowy, przy czym płaszczyzna centralna jest ustawiana do stymulowanego miejsca pod kątem 45° do linii strzałkowej pacjenta (fot.). W grupie pozorowanej rTMS cewki umieszczono na skórze głowy pod kątem 180° , a inne parametry były zgodne z grupą aktywną rTMS.

Ocena skuteczności

Ocena narzędziem *Skala zespołów pozytywnych i negatywnych* (PANSS) została wykonana przez dwóch uczestniczących w badaniu psychiatrów, ale ci, którzy mieli dokonać oceny jego skuteczności, nie byli zaangażowani w projekt eksperymentu i przeszli szkolenie dotyczące skali oraz testy spójności przed eksperymentem. Dwóch lekarzy oceniało wyniki jednocześnie i niezależnie. Całkowita różnica wyników wynosząca < 10 została uznana za prawidłowy wynik, a końcowy wynik PANSS był średnią z dwóch wyników. Ocenę przeprowadzono dzień przed leczeniem rTMS, po dwóch tygodniach leczenia i po czterech tygodniach leczenia. Zmiana w punktacji PANSS była rzeczywistą zmierzoną wartością minus wartość wyjściowa i została użyta do analizy po leczeniu.

Pomiar czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego w surowicy

Poziomy dojrzałego BDNF w surowicy mierzono w dwóch grupach z użyciem zestawu ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) na czczo w próbce 4 ml krwi żyłnej pobranej między 6.00 a 7.00 rano. Minimalne stężenie wykrywania zestawu ELISA wynosi $< 1,0$ pg/ml i nie reaguje krzyżowo z innymi rozpuszczalnymi analogami strukturalnymi. Pomiar wykonywano dzień przed leczeniem rTMS, po dwóch tygodniach leczenia i po czterech tygodniach leczenia.

Pomiar bezpieczeństwa

Efekty uboczne po interwencji rTMS zostały ocenione za pomocą skali oceny skutków ubocznych UKU (*Udvalg dla Kliniske Undersogelser*). Składa się ona z 48 pozycji mierzących psychiczne, neurologiczne, autonomiczne i inne niekorzystne działania. Wszystkie skale wykazywały korelacje *test-retest* dochodzące do 0,8 w powtarzanych ocenach [15].

Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania SPSS 24.0. Dane ciągłe opisano za pomocą średniej \pm odchylenie standardowe. Dane jakościowe wyrażono jako częstości i odsetki i zastosowano test χ^2 . Test średniej przeprowadzono z użyciem testów t dla prób niezależnych, a do porównania zmienności pomiaru w różnych punktach czasowych zastosowano analizę wariancji dla powtarzalnych pomiarów. Za istotne statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka badanych

Osoby z grupy pozorowanej rTMS były w wieku 23–56 lat ($42,1 \pm 5,2$ roku), miały wskaźnik masy ciała (BMI) $22,4\text{--}25,6$ kg/m² ($23,7 \pm 2,2$ kg/m²) i czas trwania choroby wynoszący 2,1–5,2 roku ($3,1 \pm 2,3$ roku). Osoby w grupie aktywnej rTMS były w wieku 27–60 lat ($43,7 \pm 4,8$ roku), miały BMI $23,1\text{--}25,3$ kg/m² ($24,4 \pm 1,8$ kg/m²) i czas trwania choroby wynoszący 2,7–6,0 lat ($3,4 \pm 3,0$ lata). Nie było istotnej różnicy między obiema grupami pod względem wieku, płci, BMI lub czasu trwania choroby ($p > 0,05$; tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka badanych

Zmienne	Aktywny rTIM (n = 43)	Pozorowany rTIM (n = 43)	Wartość p
Wiek (w latach)	$43,7 \pm 4,8$	$42,1 \pm 5,2$	$> 0,05$
Płeć (M (%))	20(46,5)	21(48,8)	$> 0,05$
Lata edukacji (w latach)	$10,7 \pm 2,6$	$10,2 \pm 2,3$	$> 0,05$
BMI (kg/m ²)	$24,4 \pm 1,8$	$23,7 \pm 2,2$	$> 0,05$
Czas trwania choroby (w latach)	$3,4 \pm 3,0$	$3,1 \pm 2,3$	$> 0,05$

Porównanie wyjściowych wyników Skali zespołów pozytywnych i negatywnych

Przed leczeniem pacjentów w grupie aktywnej rTMS i pozorowanej rTMS oceniano za pomocą skali PANSS. Wyniki nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych lub ogólnych objawów psychopatologicznych, a różnica w całkowitej punktacji PANSS nie była istotna ($p > 0,05$; tab. 2).

Tabela 2. Porównanie różnych pozycji skali PANSS między dwiema grupami przed leczeniem

Grupa	n	Objawy negatywne	Objawy pozytywne	Ogólne objawy psychopatologiczne	Wynik całkowity
Aktywny rTIM	43	$23,1 \pm 4,5$	$16,6 \pm 3,6$	$35,9 \pm 4,6$	$75,7 \pm 7,0$
Pozorowany rTIM	43	$22,8 \pm 3,3$	$15,9 \pm 2,9$	$34,9 \pm 4,4$	$73,6 \pm 6,2$
t		0,412	1,198	0,994	1,621
p		0,683	0,238	0,326	0,113

Porównanie zmiany wyniku w Skali zespołów pozytywnych i negatywnych przed leczeniem i po leczeniu

Wyniki ANOVA z powtarzanimi pomiarami całkowitych wyników PANSS wykazały, że nie wystąpiły statystycznie istotne efekty czasu i interwencji (tab. 3). Poza tym zmianę w punktacji PANSS oceniano dwa i cztery tygodnie po leczeniu. W porównaniu z grupą pozorowaną rTMS zmiana objawów negatywnych PANSS

w grupie aktywnej rTMS była większa po czterech tygodniach leczenia ($p = 0,008$). Nie było jednak istotnej różnicy w zmianie punktacji dla pozytywnych lub ogólnych objawów psychopatologicznych między obiema grupami po dwóch i czterech tygodniach leczenia ($p > 0,05$; tab. 4).

Tabela 3. Powtarzane pomiary i wynik ANOVA dla całkowitych wyników PANSS między dwiema grupami

Grupa	Przypadki	Linia bazowa	2 tygodnie	4 tygodnie
Aktywny rTIM	43	75,7 ± 7,0	81,1 ± 6,7	86,3 ± 4,8
Pozorowany rTIM	43	73,6 ± 6,2	79,5 ± 5,5	82,6 ± 6,2
t		1,621	-0,603	1,281
p		0,113	0,550	0,207

Uwaga: Po analizie z użyciem powtarzanych miar ANOVA: $F_{\text{time}} = 132,011$; $P_{\text{time}} = 0,077$; $F_{\text{interaction}} = 54,922$; $P_{\text{interaction}} = 0,052$; $F_{\text{intergroup}} = 46,113$; $P_{\text{intergroup}} = 0,059$.

Tabela 4. Porównanie różnych wartości odejmowania w skali PANSS między dwiema grupami przed leczeniem i po leczeniu

Grupa	n	Minus		Plus		Ogólne objawy psychopatologiczne		Łączny wynik	
		2 tygodnie	4 tygodnie	2 tygodnie	4 tygodnie	2 tygodnie	4 tygodnie	2 tygodnie	4 tygodnie
Aktywny rTIM	43	3,2 ± 2,2	5,5 ± 3,4	1,3 ± 0,7	2,6 ± 1,6	2,0 ± 1,8	3,4 ± 2,8	5,4 ± 3,4	10,6 ± 5,7
Pozorowany rTIM	43	2,8 ± 1,7	3,7 ± 2,4	1,2 ± 0,7	2,0 ± 1,3	2,5 ± 1,5	4,0 ± 3,7	5,9 ± 2,9	9,0 ± 6,2
t		1,112	2,793	0,856	1,630	-1,082	-0,828	-0,603	1,281
p		0,273	0,008	0,397	0,111	0,285	0,412	0,550	0,207

Porównanie stężeń czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego w surowicy przed leczeniem i po leczeniu

Nie było statystycznie istotnej różnicy między poziomami BDNF w surowicy obu grup przed leczeniem (stadium wyjściowe) i po dwóch tygodniach leczenia ($p > 0,05$). Jednak w porównaniu z grupą pozorowaną rTMS poziom BDNF w surowicy był znacząco wyższy w grupie aktywnej rTMS cztery tygodnie po leczeniu ($p = 0,030$). Ponadto wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia rTMS poziomy BDNF również wzrosły ($p < 0,05$; tab. 5).

Tabela 5. Porównanie stężenia BDNF w surowicy między dwiema grupami przed leczeniem i po leczeniu (ng/l)

Grupa	Przypadki	Linia bazowa	2 tygodnie	4 tygodnie
Aktywny rTIM	43	6,14 ± 1,11	7,08 ± 1,35	8,02 ± 1,46
Pozorowany rTIM	43	6,17 ± 1,28	6,86 ± 1,39	7,32 ± 1,29

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

t		1,20	0,709	2,241
p		0,905	0,482	0,030

Uwaga: Po analizie z użyciem powtarzających się miar ANOVA: $F_{\text{time}} = 123,331$; $P_{\text{time}} < 0,001$; $F_{\text{interaction}} = 4,100$; $P_{\text{interaction}} = 0,003$; $F_{\text{intergroup}} = 14,840$; $P_{\text{intergroup}} = 0,002$.



Fot. Reprezentacyjny obraz leczenia rTMS. Płaszczyna cewki stymulacyjnej jest styczna do skóry głowy, a płaszczyna środkowa jest wyrównana do miejsca leczenia pod kątem 45° do linii strzałkowej pacjenta

Ocena bezpieczeństwa

Po czterech tygodniach interwencji u trzech pacjentów w grupie z aktywnym rTMS wystąpiły działania niepożądane (jeden zgłosił napięciowe bóle głowy, dwóch zgłosiło skrócony czas snu), natomiast w grupie pozorowanego rTMS skutki uboczne zgłosiło czterech pacjentów (dwie osoby – napięciowe bóle głowy, jedna – skrócony czas snu i jedna – obojętność emocjonalną). Nie było istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania skutków ubocznych między dwiema grupami ($p > 0,05$).

Dyskusja

Wcześniejsze badania wykazały nieprawidłowe zmiany w mózgu pacjentów cierpiących na schizofrenię, w tym zmniejszoną objętość kory przedczołowej, zmniejszoną liczbę neuronów i brak regulacji ich rozmieszczenia oraz zmniejszony przepływ krwi w bocznej korze przedczołowej [16]. rTMS może hamować lub wzmacniać aktywność sieci związanych z funkcjami poznawczymi przez tłumienie lub pobudzenie lokalnych pętli nerwowych [17]. Ueyama i wsp. [18] stwierdzili, że długotrwałe stosowanie rTMS o wysokiej częstotliwości znacząco poprawia regenerację zakrętu zębatego hipokampu, a w innym badaniu ustalono, że 10 Hz stymulacja rTMS działająca na lewy płat

przedczołowy istotnie łagodzi objawy negatywne u pacjentów ze schizofrenią [19]. Dlatego do badań wybrano częstotliwość stymulacji 10 Hz.

W prezentowanym badaniu zweryfikowano terapeutyczny wpływ rTMS na objawy negatywne i BDNF u pacjentów ze schizofrenią i stwierdzono, że rTMS może skutecznie łagodzić objawy negatywne schizofrenii i zwiększać poziom BDNF w surowicy, a poprawa objawów negatywnych następuje równolegle ze wzrostem stężenia BDNF, co potwierdzają inne badania [20–24]. Ponadto częstość występowania działań niepożądanych nie była statystycznie istotna, co sugeruje, że tolerancja leczenia rTMS była akceptowalna.

Pacjenci ze schizofrenią wykazują nieprawidłowe zmiany w mózgu [20, 21], a wiadomo, że rTMS może skutecznie regulować miejscowy przepływ krwi w mózgu, kontrolować metabolizm i sekrecję *in vivo*, wpływać na uwalnianie neuroprzekazników, zmieniać ekspresję genów białek, nasilać regenerację zakrętu zębatego w hipokampie i zwiększenie pobudliwości i przepływu krwi w korze. W naszym badaniu – po leczeniu rTMS w skojarzeniu z paliperidonem, z oceną po dwóch i czterech tygodniach – sumaryczny wynik i wyniki w podskalach PANSS były niższe niż przed leczeniem. Ponadto nasilenie objawów negatywnych było najniższe po czterech tygodniach leczenia ($t = 2,793$; $p = 0,008$), co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami [22, 25, 26]. Powtarzalne serie stymulacji mogą aktywować neurony piramidowe, co wzmacnia istniejące i ułatwia tworzenie nowych połączeń synaptycznych [27]. Sugeruje się, że leczenie skojarzone może sprzyjać leczeniu schizofrenii, a w szczególności złagodzić objawy negatywne.

BDNF, należący do rodziny nerwowych czynników wzrostu, promuje proliferację komórek nerwowych, uczestniczy w rozwoju neuronów i reguluje prawidłowe funkcje fizjologiczne komórek nerwowych. W schizofrenii może się zdarzyć, że cytokiny prozapalne aktywują sygnalizację kinaz białkowych poprzez mitogen, powodując zaburzenie procesów odżywczych w komórkach nerwowych i prowadząc do niskiego poziomu BDNF w surowicy [22–24]. Wyniki naszego badania pokazują, że podczas leczenia rTMS w połączeniu z paliperidonem stężenia BDNF w surowicy wzrosły po dwóch i czterech tygodniach leczenia, przy czym najbardziej widoczny wzrost nastąpił po czterech tygodniach ($t = 2,241$; $p = 0,030$). Sugeruje to, że prąd indukcyjny generowany w korze przez stymulację rTMS u pacjentów ze schizofrenią sprzyja wytwarzaniu czynników wzrostu, zwiększa aktywność biologiczną neuroprzekazników, poprawia przepływ krwi w mózgu i interakcję komórka-komórka, zwiększa ekspresję BDNF w mózgu i stężenie BDNF w surowicy oraz poprawia objawy negatywne.

rTMS osiągnęła znaczące wyniki w zastosowaniach klinicznych, lecz przez to, że występowanie i rozwój objawów pozytywnych w schizofrenii wciąż jeszcze nie zostały do końca poznane, mechanizm i skuteczność rTMS w leczeniu schizofrenii również pozostają niejasne. Na podstawie wyników wcześniejszych badań zastosowano tutaj częstotliwość stymulacji 10 Hz, ale niektóre badania wykazały, że różne częstotliwości stymulacji także mają pewien pozytywny wpływ na objawy negatywne [28–30]. Ponadto nie osiągnięto konsensusu co do najskuteczniejszych parametrów i miejsc stymulacji dla rTMS w leczeniu objawów negatywnych. Niestety w ostatnio przeprowadzonym randomizowanym badaniu kontrolowanym skuteczność rTMS w leczeniu schizofrenii z objawami negatywnymi nie została wykazana [9]. Obecnie

w konsensusie Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego rekomendowano, że rTMS można rozważyć jako opcję w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii (poziom dowodów B, klasa rekomendacji – II.b) [31]. Dlatego skuteczność rTMS w łagodzeniu objawów negatywnych schizofrenii wymaga potwierdzenia w szerszej zakrojonych badaniach prowadzonych w dłuższym okresie.

Pomimo wykazanej w naszym badaniu poprawy objawów negatywnych i BDNF po czterech tygodniach leczenia dłuższe okresy obserwacji, trwające nawet do sześciu miesięcy, pozwoliłyby na zgromadzenie większej ilości danych, co mogłoby stanowić solidniejszą podstawę do zastosowania rTMS w leczeniu schizofrenii. Poza tym nie możemy stwierdzić czy efekt był pośredniczony przez BDNF, a związek między rTMS i BDNF może być epifenomenem. Kolejnym ograniczeniem tego badania jest obserwacja potencjalnie istotnych statystycznie różnic, które mogły być przypadkowe mimo przeprowadzenia wielu testów hipotez.

Wnioski

Ciągłe leczenie rTMS może skutecznie złagodzić objawy negatywne schizofrenii po czterech tygodniach leczenia, a wzrost stężenia BDNF w surowicy jest związany z czasem trwania leczenia rTMS. Ta metoda może być stosowana w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii. Ze względu na ograniczenia naszego badania, aby potwierdzić jego wyniki, w przyszłości należałoby przeprowadzić znacznie więcej badań wielośrodkowych z dużymi próbami.

Finansowanie: projekt badawczy Wuhan Health Commission (No.WH19D12).

Piśmiennictwo

1. Tu WZ, Lin XD, Chen C, Chen XS, Lin ZG, Zhang MD i wsp. *Repeated transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia*. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2019; (03): 202–205.
2. Li ZB, Li D, Lin P, Sun ZJ, Yang XS, Lin FR i wsp. *Auxiliary diagnosis value of serum cytokines and neurotrophic factor levels in schizophrenia inpatients*. International Journal of Laboratory Medicine 2017; 38(06): 725–728.
3. 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.
4. Guo Q, Li C, Wang J. *Updated review on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorder*. Neurosci. Bull. 2017; 33(6): 747–756.
5. 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. Doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19833552; PMCID: PMC3260536.
6. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. *Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis*. Psychiatry Res. 2014; 215(3): 505–513.

7. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: Review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(4): 411–418.
8. Wen N, Chen L, Miao X, Zhang M, Zhang Y, Liu J i wsp. *Effects of high-frequency rTMS on negative symptoms and cognitive function in hospitalized patients with chronic schizophrenia: A double-blind, sham-controlled pilot trial*. Front. Psychiatry 2021; 12: 736094.
9. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W i wsp. *Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A sham-controlled, randomized multicenter trial*. Biol. Psychiatry 2015; 77(11): 979–988.
10. Li N, Wan ZY. *Clinical effect analysis of low-frequency repeated transcranial magnetic stimulation of the double dorsal prefrontal lobe in the treatment of intractable psychedelics in schizophrenia*. Neural Injury and Functional Reconstruction 2018; 13(6): 321.a.
11. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. *BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression*. Discov. Med. 2018; 26(143): 127–136.
12. Zhao X, Li Y, Tian Q, Zhu B, Zhao Z. *Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression*. J. Int. Med. Res. 2019; 47(5): 1848–1855.
13. Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K i wsp. *BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015; 55: 107–118.
14. Xu MQ, St Clair D, Ott J, Feng GY, He L. *Brain-derived neurotrophic factor gene C-270T and Val66Met functional polymorphisms and risk of schizophrenia: A moderate-scale population-based study and meta-analysis*. Schizophr. Res. 2007; 91(1–3): 6–13.
15. Chen KP, Lung FW. *Reliability and validity of the short version of Udvalg for Kliniske Undersøgelser in Antipsychotic Treatment*. Psychiatr Q. 2017; 88(4): 787–796.
16. Choi SJ, Mukai J, Kvafo M, Xu B, Diamantopoulou A, Pitychoutis PM i wsp. *A schizophrenia-related deletion leads to KCNQ2-dependent abnormal dopaminergic modulation of prefrontal cortical interneuron activity*. Cereb. Cortex 2018; 28(6): 2175–2191.
17. Rossini PM, Rossi S. *Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential*. Neurology 2007; 68(7): 484–488.
18. Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, Yamamoto M, Kawaguchi S, Ishii R i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats*. Seishin Shinkeigaku Zasshi 2012; 114(9): 1018–1022.
19. Gan JL, Duan HF, Yang JM, Shi ZJ, Gao CY, Cao LJ i wsp. *Effects of repeated TMR stimulation on the MR spectrum and efficacy in patients with schizophrenia*. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2013; 39(11): 667–671.
20. Zhen LL, Yi F, Peng GH, Li D, Wang QS, Zhang GF i wsp. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on social function and life quality of schizophrenia patients in long-term hospitalization*. Journal of Chinese Physician 2018; 20(01): 67–71.
21. Dai LB, Cheng Q, Zhang J, Wu CC, Song ZX. *The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on time perception and psychotic symptoms in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2017; 27(06): 412–414.
22. Luo J, Zheng H, Zhang L, Zhang Q, Li L, Pei Z i wsp. *High-frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and*

- activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats.* Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(2): 455. Doi: 10.3390/ijms18020455. PMID: 28230741; PMCID: PMC5343989.
23. Xu Q, Cheng ZH, Liu XW, Zhang YQ, Gu J, Dong AG i wsp. *Effect of r TMS on the cognitive function and sB DNF levels in chronic schizophrenia patients.* Chinese General Practice 2017; 20(25): 3171–3177.
 24. Ma J, Yu LZ, Wu XY, Zhou J, Duan WH, Chen XS. *The correlation between event-related potentials N400, BDNF and repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia.* J. Clin. Psychiatry 2019; 29(02): 87–90.
 25. Zeng HH, Guo WY, Liu DY, Li WJ, Zhu JZ. *Effect of repeated TMS treatment on negative symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia.* Journal of Contemporary Clinical Medicine 2021; 34(02): 25–26.
 26. Xiong ZJ, Su Z, Luo MY. *Effect of repeated transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor in patients with chronic schizophrenia.* Journal of Shanxi Medical University 2021; 52(07): 919–922.
 27. Wieczorek T, Kobyłko A, Stramecki F, Fila-Witecka K, Beszlej J, Jakubczyk M i wsp. *Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań.* Psychiatr. Pol. 2021; 55(3): 565–583.
 28. Mao JY, Yi F, Mei J, Zou K. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with theta burst stimulation paradigm on negative symptoms and social functions in patients with chronic schizophrenia.* Journal of Psychiatry 2019; 32(03): 183–187.
 29. Garg S, Sinha VK, Tikka SK, Mishra P, Goyal N. *The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency (theta range) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia: A randomized rater blind-sham controlled study.* Psychiatry Res. 2016; 243: 413–420.
 30. Chen HY, Li MC, Ding Y, Ji Q. *Research of different mode of repeated TMS on negative symptoms and social function in schizophrenia patients.* Chinese Community Doctors 2019; 35(03): 15–16.
 31. Samochowiec J, Szulc A, Bieńkowski P, Dudek D, Gałęcki P, Heitzman J i wsp. *Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania metod niefarmakologicznych w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii.* Psychiatr. Pol. 2021; 55(4): 719–742.

Adres: Qiu-Ming Ji

Department of Science and Education Section, Wuhan Wudong Hospital,

No. 46 of Wudong Street, Qingshan District, Wu Han 430084, China

Email: ji_qiuming@126.com

Otrzymano: 13.04.2022

Zrecenzowano: 8.07.2022

Otrzymano po poprawie: 30.08.2022

Przyjęto do druku: 30.08.2022

