

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne

Transcranial magnetic stimulation in treatment of depression – question of placebo and warranting of blind conditions, as well as other methodological problems

Tomasz Zyss

Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

Summary

Transcranial magnetic stimulation TMS is the first new physical technique used since 1993 in investigations on their antidepressant efficacy. Literature investigations show, that the majority of clinical investigations were carried out in the control to placebo and were double-blinded.

The lack of a possibility of obtaining the true placebo conditions causes, that the terms of double blinding, as declared by different authors are less credible. TMS stimulation does not allow even single-blinding of clinical investigations.

Słowa kluczowe: przecczaszkowa stymulacja magnetyczna, depresja, placebo, ślepa próba

Key words: transcranial magnetic stimulation, depression, placebo, blinding

Technika przecczaszkowej stymulacji magnetycznej

W technice przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS – transcranial magnetic stimulation) wykorzystuje się silne impulsowe pole magnetyczne do drażnienia struktur mózgowia. Bardzo silny impulsowy prąd elektryczny (do kilku tysięcy amperów) generowany w specjalnym stymulatorze przepływa przez spiralnie zwinięty przewód, tworząc cewkę stymulacyjną o średnicy od kilku do kilkunastu centymetrów. Prąd przepływający przez cewkę powoduje wygenerowanie silnego pola magnetycznego (indukcja do ponad 3 tesli), które jest w stanie przenikać do struktur mózgowia – głównie w okolicach korowych – doprowadzając do specyficznej depolaryzacji komórek nerwowych z wyzwoleniem pobudzenia (potencjału czynnościowego). W zależności od stymulowanej okolicy mózgu rejestruje się efekty ruchowe, poznawcze, afektywne i inne [1–8].

Do praktyki klinicznej stymulacja TMS została wprowadzona w 1985 r. i była początkowo wykorzystywana głównie w neurologii, w diagnostyce ośrodkowej drogi ruchowej [9, 10]. Ze względu na jej znaczne bezpieczeństwo (dla małych częstotliwości stymulacji TMS nie prowadzi do nadmiernego pobudzenia sieci neuronalnej mózgu i tym samym nie wyzwała czynności napadowej) [11–17] – znalazła ona zastosowanie jako nieinwazyjne narzędzie badawcze w neurologii, neurofizjologii oraz neuropsychologii [18–30].

Autor tego opracowania [31] opublikował w 1992 r. hipotezę o możliwości wykorzystania TMS w terapii zaburzeń depresyjnych – jako bezpiecznej (nieodgawkowej i nie wymagającej zastosowania technik anestezyjologicznych) metody leczenia depresji mogącej stanowić alternatywę dla zabiegów elektrowstrząsowych – EW. W 1993 r. opublikowane zostały wyniki pierwszego badania klinicznego, w którym to TMS zastosowano w terapii opornych na leczenie zaburzeń depresyjnych [32]. Od tego czasu opublikowano dziesiątki badań klinicznych nad różnymi aspektami zastosowania TMS w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Początkowo publikowane badania miały charakter kazuistyczny, obserwacyjny i otwarty; później zaczęły się pojawiać także badania kliniczne z kontrolnym stosowaniem placebo oraz podwójnie zaślepienie [33–55]. Równocześnie przeprowadzono także badania eksperymentalne na zwierzętach [56–65].

Ponieważ technika TMS jest – po elektrowstrząsach – najstarszą z proponowanych w ostatnich latach metod stymulacji elektrycznej lub magnetycznej mózgu – należy podnieść, iż związane były z nią liczne problemy metodologiczne, które zasadniczo nie istnieją w obszarze badań nad nowymi lekami. I tak, pierwszego wspomnianego badania klinicznego z 1993 r. [32] nie poprzedziły żadne badania eksperymentalne nad efektami techniki TMS w zwierzęcych modelach depresji. Późniejsze badania na zwierzętach są niezbyt liczne. Z kolei w przypadku badań klinicznych można mieć istotne wątpliwości co do możliwości zapewnienia warunków placebo i ślepej próby – czemu poświęcone jest niniejsze opracowanie.

Wybrane problemy metodyczne badań nad TMS

Mała inwazyjność techniki TMS pozwala na przeprowadzanie stymulacji magnetycznej tak w eksperymencie ostrym jak i przewlekłym. Mimo to niewiele jest badań nad długotrwałym (ponad 3–4 tygodnie) kontynuowaniem procedury stymulowania metodą TMS [66, 67].

Wykorzystanie techniki TMS przykładowo w diagnostyce neurologicznej zasadniczo nie wymagało stosowania procedur placebo. Uzyskane wyniki motorycznych potencjałów wywołanych MEP porównuje się z normami wiekowymi, normami pracownianymi, normami dla płci itp. [68–70], jednak już w badaniach nad efektami poznawczymi oraz terapeutycznymi konieczne jest wykorzystanie procedur placebo. Trudność zapewnienia warunków placebo jest w przypadku techniki TMS bardzo duża. Pacjent w trakcie stymulacji nie znajduje się w stanie znieczulenia ogólnego, jak np. chory poddawany zabiegom elektrowstrząsowym – EW, czy też magnetowstrzą-

sowym – MST/MCT. W trakcie prawdziwej stymulacji osoba jej poddawana odbiera trzy wrażenia bodźców:

- 1 – dotykowe, wynikające z kontaktu cewki stymulującej ze skórą;
- 2 – sensoryczne (mrowienie/szczypanie skóry), związane z indukowaniem w skórze prądów wirowych, które drażnią nerwy powierzchowne;
- 3 – akustyczne (pewnego rodzaju stukot), wynikające z drgań mechanicznych cewki stymulacyjnej (a po części również samego stymulatora magnetycznego oraz ewentualnie urządzenia chłodzącego cewkę) w trakcie przepływania przez nią prądu, które tylko w pewien sposób – lecz niecałkowicie – mogą być osłabiane przez założenie przez pacjenta zatyczek do uszu.

Pacjent poddawany stymulacji rzekomej musiałby więc doznawać wszystkich trzech wrażeń zmysłowych, lecz bez stymulacji struktur mózgu [71–73]. Taka sytuacja jest trudna do zrealizowania. Wszystkie poniżej podane metody cechują się określonymi wadami i nie zapewniają rzeczywistych warunków placebo (prawdziwego/czystego placebo). Problemem jest, przykładowo, jak określić warunki stymulacji w druku „Informacje dla pacjenta” tak, aby później pacjent nie zorientował się, że poddawany jest stymulacji rzekomej, a nie prawdziwej. W badaniach klinicznych nad nowymi lekami zasadniczo nie stosuje się dwóch różnych kwestionariuszy dla obu wymienionych grup pacjentów, gdyż w badaniach z podwójnie ślepą próbą również lekarz nie zna prawdziwego zaszeregowania pacjenta. Cechy charakterystyczne dla rozmaitych rozwiązań stymulacji rzekomej zostały zestawione w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie właściwości różnych metod do uzyskania stymulacji rzekomej – odpowiadającej warunkom placebo prawdziwego/czystego oraz rzekomego

	wrażenia dotykowe	wrażenia sensoryczne	wrażenia akustyczne	stymulacja mózgu
idealna stymulacja rzekoma – prawdziwe/czyste placebo	+	+	+	-
stymulacja cewką nie podłączoną do stymulatora	+	-	-	-
stymulacja cewką nie podłączoną do stymulatora + druga cewka podłączona do stymulatora	+	-	+	-
oddalenie cewki od powierzchni głowy	-	+	+	-/+
zmniejszenie ustawienia intensywności bodźca	-	+	+	-/+
cewka stymulacyjna ustawiana pod kątem	(+)	+	+	-/+
stymulowanie innych obszarów mózgu	+	+	+	+
zmiana kierunku przepływu prądu w cewce (powierzchni przyłożenia cewki)	+	+	+	+
stymulacja za pomocą bardzo niskich częstotliwości	+	+	+	+
stymulacja za pomocą ekranowanych cewek	+	+	+	-/+

Stymulacja rzekoma (null-field stimulation) polegałaby na przykładaniu do głowy cewki, przez którą nie przepływa prąd i która nie generuje żadnego pola magnetycznego (np. cewka nie podłączona do stymulatora) [74]. Taka osoba – oprócz wrażeń

dotykowych (ucisku cewki na głowę) – nie doświadczałyby jednak żadnych innych wrażeń.

Pewną modyfikacją mogłaby być sytuacja, w której cewka dotykałaby głowy pacjenta, a stymulację przeprowadzano by przez cewkę oddaloną od głowy [71]. W tym wypadku słyszałby on stukot stymulacji, a pozbawiony byłby jedynie wrażeń sensorycznych. Pacjent, który jednak nie będzie ich doświadczał w trakcie zabiegu, dość szybko zorientuje się w naturze stymulacji – albo też wiedzę tę pozyska od innych pacjentów z oddziału – każdy bowiem, przed kwalifikacją do badań nad TMS, musi otrzymać informację o doznaniach sensorycznych, bo będzie nimi zaskoczony (przerażony) podczas ich doświadczania po raz pierwszy.

Okabe i wsp. [75] zaproponowali, żeby stymulację rzekomą łączyć ze stymulacją elektryczną głowy za pomocą elektrod skórnych – aby zasymulować wrażenia sensoryczne. Mennemeier i wsp. [76] zastosowali w praktyce stymulację elektryczną jako ekwiwalent prawdziwej stymulacji magnetycznej. Nie wydaje się jednak, aby stymulacja elektryczna za pomocą prądu elektrycznego o parametrach powodujących powstanie wrażeń sensorycznych miała być dobrą metodą placebo – szczególnie w badaniach nad skutecznością przeciwdepresyjną – od kilku lat bowiem stosowane są rozmaite techniki stymulacji słabym prądem elektrycznym (czaszkowa stymulacja elektroterapeutyczna – CES = cranial electrotherapy stimulation; terapia neuroelektryczna – NET = neuroelectric therapy; przezczaszkowa elektroterapia – TET = transcranial electrotherapy; przezczaszkowa stymulacja stałoprądowa – tDCS = transcranial direct current stimulation) [77–80], które próbuje się stosować w leczeniu zaburzeń psychicznych, w tym również depresji.

Inną możliwością uzyskania stymulacji rzekomej jest metoda oddalania cewki od głowy pacjenta, powstające bowiem w cewce pole magnetyczne i indukowane pole elektryczne maleją w sposób wykładniczy w funkcji odległości od cewki [81]. Z niektórych badań analitycznych i pomiarowych [82–86] wynika, iż parametry stymulacji magnetycznej stosowane w technice TMS z pewnym trudem powodują osiągnięcie w warstwach korowych takich wartości pola magnetycznego, które są zdolne do efektywnej stymulacji okolic powierzchniowych mózgu. Jeżeli przyjąć, iż od powierzchni głowy do warstw korowych mózgu jest około 1,5–2 cm – to oznacza, iż już niewielkie kilkumilimetrowe odsunięcie cewki od głowy pacjenta skutkuje nieefektywnością stymulacji mózgu, a powinno zapewnić wrażenia sensoryczne w obrębie skóry. Wydaje się jednak, iż pacjent dość łatwo zorientuje się o odmienności stymulacji. Wprawdzie będzie słyszał stukot cewki, będzie czuł mrowienie skóry, ale nie będzie czuł cewki dotykającej zwykle głowy. Skądinąd dla uzyskania podobnego efektu do opisanego powyżej, a powstającego przy oddaleniu cewki od głowy pacjenta, wystarczy zmniejszenie ustawienia amplitudy bodźca stymulującego.

Dalszą możliwością wykorzystywaną w procedurze stymulacji rzekomej jest umieszczanie cewki stymulacyjnej nie równolegle do powierzchni głowy, lecz pod kątem (coil-tilting). Umieszczenie cewki stymulacyjnej pod kątem 90° pozwala na zmniejszenie pola elektrycznego oddziałującego na głowę i mózg o około 50%. Kąt nachylenia 45° odpowiada zmniejszeniu pola elektrycznego do około 60% wartości maksymalnej. Ruohonen i Ilmoniemi [81, 87] uznają ten sposób realizacji procedu-

ry placebo za najbardziej efektywne. Pacjent doznaje wszystkich wyżej podanych wrażeń, a mózg nie jest stymulowany. Dla celów praktycznych wymienieni autorzy sugerują, aby jeden z brzegów cewki dotykał głowy, a drugi był oddalony od niej mniej więcej 2 cm. Jednak Lisanby i wsp. [88] wykazali, iż nawet przy maksymalnym kącie ustawienia cewki (pod kątem prostym do powierzchni głowy) może dochodzić do wyindukowania wystarczająco silnego pola magnetycznego, które jest w stanie pobudzić neurony kory mózgowej.

Hoefl i wsp. [89] podali jeszcze dwie dalsze możliwości przeprowadzenia stymulacji rzekomej (sham stimulation), a mianowicie: 1) stymulowanie innych okolic głowy (mózgu) niż ta, która jest poddawana badaniu właściwemu, 2) odwrócenie kierunku przepływu prądu w cewce (przez zastosowanie innej strony cewki do stymulacji). W przypadku stymulacji określonych ośrodków, np. kory ruchowej i wzrokowej, metoda stymulacji innej okolicy mózgu zapewne może służyć do stymulacji rzekomej. Propozycja ta jest mało przydatna w badaniach nad skutecznością TMS w terapii depresji. W przeciwieństwie do wymienionych ośrodków lokalizacja topograficzna depresji ma bardziej rozlany charakter. Wynika z tego, iż chcąc przeprowadzać stymulację TMS w celu przeciwdepresyjnym – konieczne jest przeprowadzenie funkcjonalnych badań neuroobrazowych, które dokładnie będą identyfikować metabolicznie zaburzone okolice mózgowia. Z kolei stymulacja rzekoma powinna być przeprowadzona w możliwie najbardziej odległej okolicy głowy – mózgowia.

Zmianę kierunku przepływu prądu w cewce uzyskuje się formalnie przez zmianę strony przyłożenia cewki do głowy (coil-flipping). Powoduje to zmianę położenia wirtualnej katody i anody, a tym samym okolicy efektywnej stymulacji. Metoda ta była stosowana w licznych badaniach, mających jednak charakter badań bardziej neurologiczno-diagnostycznych niż psychiatryczno-terapeutycznych [90–94]. Hoefl i wsp. [74] opracowali elektronicznie sterowane urządzenie pozwalające zmieniać tryb pracy cewki stymulującej z prawdziwego (real) na rzekomy (sham) lub z odwrotnym przepływem prądu (coil-flipping) – bez konieczności zmiany pozycjonowania cewki.

Ponieważ w niektórych badaniach wykorzystuje się działanie powtarzalnej szybko-częstotliwej stymulacji TMS (rTMS) – jako mającej być bardziej efektywną – niektórzy autorzy proponują stosowanie jako placebo – stymulacji z niskimi częstotliwościami (poniżej 1 Hz). Okabe i wsp. [75] wykazali, iż w badaniach nad skutecznością terapeutyczną TMS w chorobie Parkinsona nie ma różnicy między stymulacją rzekomą a stymulacją prawdziwą z częstotliwością 0,2 Hz.

Wszystkie powyżej opisane możliwości zakładały wykorzystanie standardowych cewek stymulujących do TMS wraz ze zmianą ich połączenia ze stymulatorem, położenia względem głowy czy też procedur stymulacji, które pozwalają na zbliżenie się do warunków stymulacji rzekomej. W 2006 r. pojawiły się publikacje opisujące nową możliwość stymulacji rzekomej. Davey i Riehl [95] opisali trzy możliwości zmniejszenia pola magnetycznego generowanego przez cewkę stymulującą TMS: 1) umieszczenie ekranującej płytki (przewodzącej blaszki) między cewką a głową, 2) zastosowanie dodatkowej cewki o odwrotnej polarności (kierunku przepływu prądu) – generującej pole znoszące pole cewki pierwotnej, 3) zwiększenie „kąta otwarcia” cewki (stosowanie „drugiej” strony cewek siodłowych lub innej strony niż między

nabiegunkami w przypadku cewek rdzeniowych). Rozwiązanie drugie jest trudne do wykonania, a trzecie – mało „eleganckie” i też trudne do wykonania m.in. w związku z rzadkim występowaniem cewek siodłowych oraz rdzeniowych. Ideę dwóch równoległe połączonych cewek – tworzących pewnego rodzaju „kanapkę” przedzieloną jeszcze metalową płytką (sandwich coil design) – opisali w tym samym roku Sommer i wsp. [96]. Ich rozwiązanie pozwalało na uzyskanie pola o wartości do 1/8 wartości maksymalnej zwykłej cewki. Ponownie można zadać pytanie, w jakim celu tak skomplikowanie modyfikować budowę cewki, skoro można zmniejszyć ustawienie amplitudy bodźca, aby uzyskać ten sam efekt.

Na koniec postawić można podstawowy zarzut dotyczący większości rozwiązań stymulacji rzekomej, które mają gwarantować odpowiednią stymulację skóry, pozwalającą odczuwać wrażenia sensoryczne, a równocześnie nie prowadzić do stymulacji kory mózgowej. Jestem przekonany, iż tego rodzaju warunków nie sposób zapewnić lub/i też kontrolować. Wrażliwość komórek mózgowia na stymulację magnetyczną (podobnie jak i na elektryczną) jest osobniczo zmienna. Ponadto w klasycznym rozumieniu placebo aktywnego stosowanego w badaniach farmakologicznych mała dawka leku nie jest kontrolą do optymalnej dawki leku – 1 mg imipraminy nie może być uznany za placebo w stosunku do jej przykładowo 150 mg. Tak i stymulacja za pomocą pola magnetycznego o indukcji 0,1 T nie może być uznana za warunki placebo do stymulacji polem 2 T. Warte w tym miejscu jest przypomnienie o istnieniu rozlicznych badań wykorzystujących technikę magnetostymulacji polem magnetycznym o indukcji znacznie poniżej 1 T i wykazujących jej skuteczność oraz działania biologiczne, które budzić muszą raczej wątpliwości.

Komercyjne cewki placebo

W ostatnim okresie kilku producentów stymulatorów do TMS wprowadziło do swojej oferty cewki do stymulacji rzekomej. Przykładem może być cewka podwójna firmy Magstim (Double 70 mm Placebo Coil System) – generująca pole jedynie 0,2 T. Brak jest bliższych danych na temat budowy wewnętrznej cewki. Z wymiarów zewnętrznych i wagi nie wynika, aby to mogła być cewka z dwoma przeciwsobnymi uzwojeniami lub z metalowym ekranem. Niska indukcyjność cewki informuje natomiast, iż uzwojenie składa się ze znacznie mniejszej liczby zwojów niż standardowa cewka podwójna tej firmy – Standard Double 70 mm Coil (2 x 9 zwojów). Być może przekrój poprzeczny uzwojenia jest większy od tego w standardowej cewce, co pozwala na osiągnięcie ok. 984 impulsów do przegrzania się cewki [97].

W ofercie firmy MagVenture znalazły się dwie cewki placebo o budowie ósemkowej: MC-P-B70 Placebo Butterfly Coil i MCF-P-B65 Placebo Butterfly Coil [98]. W obu cewkach firma MagVenture wybrała inne rozwiązanie techniczne niż firma Magstim, choć w każdej odmienne.

Pierwsza z wymienionych powyżej jest cewką analogiczną do zwykłej cewki ósemkowej MC-B70 Butterfly Coil. Obie mają takie samo uzwojenie 2 x 10 zwojów, wymiar podłużny i poprzeczny cewki (169 mm x 112 mm), wymiary uzwojenia (promień wewnętrzny = 20 mm, promień zewnętrzny = 100 mm, wysokość = 6 mm) oraz

taką samą wartość maksymalną impulsów prowadzących do przegrzania się cewki (400). Jediną różniącą obie cewki cechą jest wysokość/grubość samej cewki (53 mm vs. 33 mm) oraz waga (1,8 kg vs. 0,9 kg). Z podanych danych technicznych wynika jednoznacznie, iż opisywana cewka placebo firmy MagVenture musi mieć metalową płytkę ekranującą o grubości około 20 mm i wadze prawie 0,9 kg. Nie wiadomo jednak, czy płytkę ta rozmieszczona jest na całej powierzchni cewki, czy też tylko w jej części środkowej. Konstrukcja cewki placebo zapewnia redukcję amplitudy generowanego pola magnetycznego o 80% w stosunku do zwykłego odpowiednika tej cewki.

Druga cewka MagVenture typu MCF-P-B65 Placebo Butterfly Coil ma następujące parametry: masa = 2,9 kg, wymiary cewki = 174 x 94 x 53 mm, wymiary uzwojenia = 35 mm /75 mm /12 mm. Już sam opis techniczny uzwojenia (2 x 5) mówi, iż ma się do czynienia z cewką dwuwarstwową. W tym jednak przypadku pole nie wzmacnia się (jak np. również w analogicznej dwuwarstwowej cewce ósemkowej MCF-B65), lecz ulega osłabieniu/wygaszaniu przez odpowiednie przeciwsojne prowadzenie uzwojeń w jednej i drugiej warstwie. Taka sama wysokość uzwojenia oraz grubość cewki implikuje, iż pomiędzy uzwojeniami nie ma już ekranującej cewki. Inny sposób uzwojenia i zapewne większe rozpraszanie energii spowodowało w cewce placebo zmniejszenie się maksymalnej liczby impulsów prowadzących do przegrzania się cewki (1600 vs. 2000). Redukcja pola magnetycznego w przypadku drugiego rozwiązania jest znacznie mniejsza i wynosi jedynie 20–25% [98].

Rozwiązanie stymulacji placebo w przypadku cewki NeuroStar firmy Neuronetics polega na założeniu blaszki ekranującej SuperShield na nabiegunkniku rdzeniowej cewki stymulującej [99].

Ekran SuperShield ma pełnić przy tym aż cztery funkcje:

- 1) zawiera specjalne sensory identyfikujące, czy cewka jest prawidłowo umieszczona na głowie pacjenta,
- 2) sprawdza poziom (?) pola magnetycznego generowanego przez cewkę,
- 3) zmniejsza natężenie pola magnetycznego w obrębie skalpu pacjenta, jednak bez większego wpływu na wielkość terapeutycznie działającego pola w obrębie kory mózgowej,
- 4) zapewnia czystą higienicznie powierzchnię w przypadku każdorazowej stymulacji.

W związku z wielkością (ekran umieszczany najwyżej w okolicy tzw. nabiegunkników cewki, co nie ekranuje dużej części emitowanego przez cewkę pola magnetycznego) i grubością ekranu SuperShield (jest on bardzo cienkim metalizowanym materiałem) oraz podanego powyżej wyjaśnienia z punktu 3 – nie można uznać, aby podane rozwiązanie spełniało warunki placebo.

Imitowanie hałasu związanego ze stymulacją TMS

Okolo połowy 2008 r. pojawiła się możliwość imitowania w badaniach ze ślepa próbą klików/trzasków emitowanych w trakcie stymulacji magnetycznej. Tego rodzaju wrażenia akustyczne generowane są przez specjalne urządzenie TMS Sham Noise Generator [98]. W niektórych badaniach zaleca się – celem ochrony narządu słuchu

– stosowanie specjalnych zatyczek usznych (ear plugs), które nie eliminują jednak całkowicie, lecz zwykle jedynie osłabiają trzask TMS. W przypadku TMS Sham Noise Generator zatyczkami tymi są miniaturowe słuchawki, umieszczane w zewnętrznych kanałach słuchowych. Za ich pomocą możliwe jest aplikowanie osłabionego dźwięku trzasku TMS zarówno w prawdziwej, jak i rzekomej stymulacji.

Doświadczenia własne

W badaniach własnych (niepublikowanych w całości; dwie odrębne zgody miejscowych komisji bioetycznych) napotkaliśmy kilka niedogodności metodologicznych potwierdzających, iż formalnie nie ma możliwości przeprowadzenia badań klinicznych za pomocą techniki TMS w terapii depresji zgodnie z zasadami i kryteriami wykorzystywanymi w badaniach lekowych [100]. Dziwne jest, iż opisów podobnych problemów nie sposób jest znaleźć w publikacjach innych autorów.

W badaniach I fazy nad bezpieczeństwem techniki TMS u zdrowych ochotników zaobserwowano nasilone reakcje emocjonalne (o charakterze lękowym i ucieczkowym) w sytuacji, gdy rozpoczynała się stymulacja magnetyczna i pojawiały się doznania sensoryczne w okolicy stymulowanego czoła. Reakcje takie występowały, chociaż wcześniej osoba biorąca udział w badaniu była instruowana i informowana, że tego rodzaju doznania pojawią się w trakcie stymulacji. W związku z tym zmieniona została metoda informowania uczestników o warunkach proponowanego im eksperymentu. W okresie werbowania jednym z punktów zapoznawania potencjalnego ochotnika z badaniem było zademonstrowanie mu wrażeń sensorycznych powstających w trakcie stymulacji poprzez przykładanie cewki stymulującej w okolicach dłoni i ramion. Osoba poznająca w ten sposób charakter doznań czuciowych nie odczuwała potem lęku czy większych obaw w sytuacji, gdy podobne wrażenia pojawiały się w okolicy skóry głowy.

Opisana metoda została zastosowana również w badaniach klinicznych u chorych z depresją. Dla zaoszczędzenia pacjentowi pierwszorazowego doznania nieprzyjemnych reakcji w trakcie stymulacji głowy – i u nich demonstrowano stymulację magnetyczną w obrębie ramion. Doświadczywszy jednak tych wrażeń na rękach, dość szybko orientowali się potem, w trakcie właściwego badania, że nie otrzymują prawdziwej stymulacji. Ponownie należy przypomnieć, iż druk tzw. informacji dla pacjenta musi zawierać (i zawierał) dane o możliwości zakwalifikowania go do grupy otrzymującej prawdziwą stymulację lub też do grupy kontrolnej (ze stymulacją rzekomą). Pacjenci, którzy dawali zgodę na udział w badaniu klinicznym, nie chcieli się jednak znajdować w grupie kontrolnej; w zasadzie po 1 – 2 zabiegach zauważali, że nie otrzymywali aktywnej stymulacji i domagali się jej przy następnych zabiegach stymulacyjnych. Prośbie pacjentów stawało się zadość.

Zastosowanie stymulacji czoła – bez wcześniejszej demonstracji wrażeń TMS na ręce – groziło wypadnięciem pacjenta z badania już po pierwszym zabiegu.

Ze względów metodologicznych nie praktykowano odmiennego sposobu werbowania do dwóch różnych grup stymulacji i informowania o tym pacjentów. Można by sobie wyobrazić, iż pacjent trafiający do grupy kontrolnej nie musiałby mieć wcześniej de-

monstrowanych wrażeń sensorycznych na ręce. Zwykle jednak równocześnie w badaniu znajdowało się przynajmniej dwóch pacjentów, którzy kontaktując się ze sobą mogli z łatwością wymienić swoje spostrzeżenia dotyczące sposobu ich przydziału do grupy.

Drugim istotnym problemem metodologicznym badań nad TMS jest brak możliwości zapewnienia kontroli nad rzeczywistą dawką aplikowanego pola magnetycznego.

W przypadku terapii farmakologicznej można kontrolować, czy pacjent zażywa leki. Personel medyczny może sprawdzać pacjenta przy ich zażywaniu. W razie wątpliwości istnieje możliwość podawania niektórych leków na drodze pozajelitowej; ostatecznie istnieje możliwość pobrania krwi i oznaczenia stężenia leku w surowicy. Markerem klinicznie efektywnego zabiegu EW jest obiektywnie stwierdzany napad drgawkowy, którego czas trwania nie powinien być krótszy niż 20–30 sekund. Tymczasem można mieć poważną wątpliwość co do realnej dawki aplikowanego pola magnetycznego. I tak, wskaźnikiem, iż pole magnetyczne dociera w okolice głowy pacjenta, jest odczuwane przez niego doznanie mrowienia czy szarpania, związane z pobudzaniem nerwów czuciowych (po części również ruchowych) skóry głowy. Przy maksymalnym natężeniu pola (skóra głowy dotyka bezpośrednio cewki stymulacyjnej) i większej częstotliwości stymulacji doznanie mrowienia staje się dla pacjenta trudne do wytrzymania (przykładowo bardziej nieprzyjemne wrażenia występują w przypadku stymulacji z częstotliwością 50 niż 5 Hz). Stąd też u większości pacjentów była obserwowana pewna reakcja ucieczkowa, polegająca na tym, że pacjent mimowolnie – a może i niekiedy celowo – oddalał głowę od cewki stymulacyjnej (unieruchomionej na statywie) jak dalece było to możliwe (np. wciskał głowę mocniej w poduszkę). Ze względu na właściwości pola magnetycznego, które szybko maleje w zależności od odległości od płaszczyzny czołowej cewki, już odsunięcie się o 1–2 cm powodowało zmniejszenie nieprzyjemnego doznania mrowienia.

Przez pewną analogię do farmakoterapii, w której zwykle stopniowo zwiększa się dawkę leku, również w trakcie badań własnych nad TMS próbowano zastosować schemat polegający na tym, że pacjent przyzwyczajający się do warunków stymulacji miał wytrzymywać coraz dłużej stymulację z maksymalnymi parametrami (tj. cewka dotykająca bezpośrednio skóry głowy). W rzeczywistości pacjenci raczej nadużywali początkowo danego im prawa samodzielnego regulowania odległości głowy od cewki. Na ponad 30 osób poddanych stymulacji zaledwie trzy starały się czynnie brać udział w procedurze badania i maksymalnie dociskały stymulowaną okolice głowy do cewki.

W trakcie zabiegu TMS lekarz prowadzący pytał badane osoby, czy ciągle odczuwają wrażenie mrowienia. Twierdząca odpowiedź nie mogła jednak dać rękojmi, iż rzeczywiście tak było. Nawet jeżeli pacjent nie mijał się z prawdą – potwierdzając odczuwanie doznań sensorycznych podczas stymulacji – istnieje duże prawdopodobieństwo, że generowane pole magnetyczne, które jeszcze w warstwie skóry jest w stanie wywołać słabe doznania sensoryczne, nie jest w stanie efektywnie drażnić okolic kory czołowej i wywołać tym samym efektu przeciwdepresyjnego.

Trudno sobie wyobrazić, jak można by zmienić warunki procedury stymulacji magnetycznej, tak, aby pacjent mógł być poddany działaniu pola magnetycznego o korzystniejszych parametrach technicznych stymulacji. Przykładowo, można by przeprowadzać stymulację „z ręki”, tj. trzymając cewkę stymulującą w ręce i podążając

z nią za przemieszczającą się głową pacjenta, jednak zbyt uciążliwe i nieprzyjemne doznania sensoryczne mogą spowodować u pacjenta rezygnację z terapii [101].

Umieszczenie głowy pacjenta psychiatrycznego, z jej unieruchomieniem, w specjalnym stole do tzw. ramowej stereotaksji, używanym w neuronawigowanej stymulacji TMS było niemożliwe do przeprowadzenia. Nie jest nam znana żadna instytucja badawcza w Polsce dysponująca tego rodzaju urządzeniem (jej cena może być nawet 2–3-krotnie wyższa od samego układu stymulatora). Nawet dysponując taką aparaturą, trudno sobie wyobrazić reakcję pacjenta na nieprzyjemne wrażenia sensoryczne w okolicach głowy, która jest unieruchomiona w metalowej konstrukcji i którą w ogóle nie można poruszyć.

Podawanie pacjentowi leków przeciwbólowych czy nasennych – przed zastosowaniem TMS – jawi się jako dalece niewłaściwe pod względem metodologicznym (np. choćby w związku z podwyższaniem progu drgawkowego). W założeniach teoretycznych technika TMS miała być właśnie metodą, która nie wymaga stosowania znieczulenia ogólnego.

Pod rozważę można wziąć smarowanie/nacieranie stymulowanej okolicy głowy preparatami lignokainy, w celu uzyskania znieczulenia miejscowego, pozwalającego pacjentowi wytrzymać procedurę stymulacji magnetycznej. Tego rodzaju metoda nie była jednak przez nikogo dotychczas stosowana.

Wnioski

Stymulacja magnetyczna – TMS – jest pierwszą z nowych technik fizykalnych, które w okresie minionych dwóch dekad były i są poddawane badaniom pod kątem ich właściwości przeciwdepresyjnych. Właściwości samej techniki TMS oraz reżimu przeprowadzania stymulacji powodują, iż nie jest możliwe zapewnienie warunków prawdziwego placebo, a jedynie placebo rzekomego, którego jakość w badaniach klinicznych jest niezbyt duża.

W razie istotnych trudności w zakresie możliwości utajnienia przed pacjentem rodzaju otrzymywanej przez niego stymulacji (prawdziwej czy też rzekomej) – staranie się o zapewnienie warunków podwójnie ślepej próby jawi się jako mało celowe. Drugie zaślepienie można uzyskać w sytuacji, gdy lekarz przeprowadzający stymulację nie będzie jednocześnie lekarzem dokonującym oceny stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku techniki TSM termin „ślepy” nabiera jeszcze jednego znaczenia, które wydaje się kluczowe w zrozumieniu niskiej efektywności tej formy leczenia. TMS, mimo względnie dużych wymiarów cewki, w rzeczywistości prowadzi do bardzo ograniczonej powierzchniowo (niemalże punktowej) stymulacji głowy i leżącego pod jej powierzchnią mózgu [102, 103]. Obecnie wiadomo, iż depresja może być schorzeniem warunkowanym metaboliczną dysfunkcją różnych okolic mózgu – częściej w strukturach głębokich (nieдоступnych dla stymulacji magnetycznej) niż powierzchniowych [104, 105]. Jedynie przeprowadzenie skomplikowanej i nadal drogiej czynnościowej diagnostyki neuroobrazowej pozwala na zidentyfikowanie, iż u danego pacjenta z depresją istnieje powierzchownie leżąca okolica o zaburzonym metabolizmie. Dopiero jej stymulacja pozwoliłaby na efektywne skorygowanie tej dysfunkcji, a jest ona

możliwa jedynie z użyciem wspomnianych już technik neuronawigacji (tu: dokładnego pozycjonowania cewki stymulacyjnej nad zidentyfikowaną okolicą korową). M.in. tym można wyjaśnić sukces eksperymentu klinicznego Meyberg i wsp. [106] z 2005 r., polegający na zaimplantowaniu elektrod do pól Brodmanna 25 (subgenuate cingulum – fragment zakrętu obręczy leżącej pod kolanem ciała modzelowatego), które na podstawie wcześniejszych badań neuroobrazowych zostały zidentyfikowane jako metabolicznie hiperaktywne, a następnie poddane stymulacji elektrycznej DBS. Dzięki drażnieniu okolicy zidentyfikowanej jako potencjalny substrat depresji u wybranych pacjentów, możliwe było osiągnięcie efektu terapeutycznego na drodze stymulacji niedrgawkowej.

Większość badań, w których stymulacji TMS poddano okolicę grzbietowo-boczną lewej okolicy przedczołowej – region uznany a priori jako „siedziba depresji” i dobry cel (target) dla stymulacji magnetycznej – musiała prowadzić do tego, iż w rzeczywistości u licznych pacjentów stymulacji poddano okolicę niezaburzoną. Jak dotąd ukazało się tylko kilka prac o badaniach nad poprawą skuteczności TMS w terapii depresji, które opisywały lub też wykorzystywały wymienione skomplikowane armatorium [107–110]. Niską skuteczność techniki TMS można tłumaczyć m.in. stymulacją magnetyczną przeprowadzoną „na ślepo” – tj. w okolicy wprawdzie potencjalnie uczestniczącej w etiopatogenezie depresji, lecz nie u każdego pacjenta.

Wymienione uwagi krytyczne czynią metodę TMS albo mało przyjazną użytkownikowi (w przypadku zastosowania wszystkich dodatkowych technik wspomagających), albo też mało skuteczną (bez zastosowania tych technik). Wobec ostatniej z wymienionych trudności metodologicznych aspekt placebo i zaślepienie badania zdają się odgrywać dalszoplanową rolę.

Чрезчерепная магнетическая стимуляция ТМС при лечении депрессии. Вопросы плацебо и обеспечение условий слепой пробы, а также иные методологические проблемы

Содержание

Чрезчерепная магнетическая стимуляция ТМС является первой новой физической техникой, над которой с 1993 года проводятся исследования с точки зрения ее эффективности при лечении депрессии. Литературные данные то факт, что большинство клинических исследований проводилось под контролем плацебо и носило характер двойной слепой пробы.

Собственные опыты и проведённый анализ указывают, однако, что в случае применения техники ТМС невозможным является получение условий правдивого, чистого плацебо, а только псевдо-плацебо. Отсутствие возможности получения условий для правдивого плацебо приводит к тому, что декларации иных авторов о условиях двойной слепой пробы мало вероятны. Стимуляция ТМС не позволяет на, хотя бы, одной слепой пробы в клинических исследованиях.

Transkraniale Magnetstimulation TMS in der Therapie der Depression – Fragen zum Placebo und Sicherung einer Blindprobe und andere methodologischen Probleme

Zusammenfassung

Die transkraniale Magnetstimulation TMS ist die erste neue physikalische Technik, die seit 1993 in die Studien im Hinblick auf die antidepressive Wirksamkeit einbezogen wurde. Die Literatur

zeigt, dass die meisten klinischen Studien unter Placebo -Kontrolle durchgeführt wurden und waren doppelblind.

Eigene Erfahrungen und die durchgeführte Analyse bestätigen jedoch, dass es im Falle der Anwendung der TMS-Technik nicht möglich ist, die Bedingungen des echten/reinen Placebo zu erreichen, sondern nur Schein – Placebo. Die Unmöglichkeit, echtes Placebo zu erreichen, verursacht, dass die durch andere Autoren deklarierten Bedingungen der doppelten Blindprobe wenig glaubwürdig sind. Die TMS – Stimulation erlaubt die einfache Verblindung der klinischen Studien nicht.

**La stimulation magnétique transcânienne (SMT) dans la thérapie de la dépression
– questions de placebo et des conditions de l'étude randomisée en aveugle
et d'autres problèmes méthodologiques**

Résumé

La stimulation SMT est la première technique physique analysée à partir de 1993 du point de vue de son efficacité antidépressive. La littérature en question démontre que la plupart de recherches cliniques observent ces conditions –placebo et de l'étude randomisée en double aveugle.

Les études propres de l'auteur démontrent pourtant qu'il est impossible d'obtenir les conditions du vrai /pur placebo s'il s'agit de la technique SMT. Il en suit que les conditions de l'étude randomisée en double aveugle, déclarées par les autres chercheurs, ne sont pas dignes de foi. La stimulation SMT ne permet pas même une seule étude en aveugle.

Piśmiennictwo

1. Barker AT. *An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation*. J. Clin. Neurophysiol. 1991; 8: 1, 26–37.
2. Bohning DE. *Introduction and overview of TMS physics*. W: George MS, Belmaker RH, red. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2000, s. 13–44.
3. Eschweiler GW. *Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation*. W: Eschweiler GW, Wild B, Bartels M, red. *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie. Elektrokrampftherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopff; 2003, s. 143–150.
4. George MS, Bohning DE, Lorberbaum JP, Nahas Z, Anderson B, Borckardt JJ, Molnar C, Kose S, Ricci R, Rastogi K. *Overview of transcranial magnetic stimulation: history, mechanism, physics and safety*. W: George MS, Belmaker RH, red. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2007, s. 1–38.
5. Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB, Eberle L, Rudell A. *Stimulation of the human nervous system using the magnetic coil*. J. Clin. Neurophysiol. 1991; 8 (1): 38–55.
6. Mills KR. *Biophysics of magnetic stimulation*. W: Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. New York: Oxford University Press; 1999, s. 7–26.
7. Rothwell JC. *Transcranial electrical and magnetic stimulation of the brain: basic physiological mechanism*. W: Hallett M, Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier; 2005, s. 43–60.
8. Siebner HR, Ziemann U. *Hirnstimulation - physiologische Grundlagen*. W: Siebner H, Ziemann U, red. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007, s. 27–46.
9. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet 1985; 1: 1106–1107.
10. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Merton PA, Morton HB. *Magnetic stimulation of the human brain*. J. Physiol. (Lond.) 1985; 369: 3.

11. Anand S, Hotson J. *Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety*. Brain Cogn. 2002; 50 (3): 366–386.
12. Bridgers SL. *The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991 (supl.); 43: 170–179.
13. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. *Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients*. Clin. Neurophysiol. 2006; 117 (2): 455–471.
14. Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA. *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy*. Neurol. 1994; 44 (9): 1697–1700.
15. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG. *Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1993; 89 (2): 120–130.
16. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, Blanco M, Rubboli G. *Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety*. Neurol. 1990; 40 (7): 1132–1133.
17. Wassermann EM. *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, June 5–7, 1996. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998; 108 (1): 1–16.
18. Bridgers SL, Delaney RC. *Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects*. Neurol. 1989; 39 (3): 417–419.
19. Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Boston: Butterworths; 1990.
20. Ferbert A, Musmann N, Menne A, Buchner H, Hartje W. *Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1991; 241 (3): 135–138.
21. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O’Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M. *Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation*. Neurol. 1998; 50 (1): 175–181.
22. Grafman J. *The use of transcranial magnetic stimulation in learning and memory research*. W: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, red. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002, s. 303–312.
23. Hallett M, Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier; 2005.
24. Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T. *Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals*. J. Neurol. 1993; 240 (6): 373–376.
25. Kammer T. *Stimulation des visuellen Kortex*. W: Siebner H, Ziemann U, red. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007, s. 203–210.
26. Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, Rothwell JC, red. *Magnetic motor stimulation. Basic principles and clinical experience*. Elsevier. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991 (supl.); 43.
27. Lissens MA, red. *Clinical applications of magnetic transcranial stimulation*. Leuven: Peeters Press; 1992.
28. Meyer B-U, red. *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Berlin: Springer-Verlag; 1992.
29. Siebner H, Ziemann U, red. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.

30. Walsh V, Pascual-Leone A, red. *Transcranial magnetic stimulation. A neurochronometrics of mind*. Cambridge: A Bradford Book. The MIT Press; 2003.
31. Zyss T. Czy terapia elektrowstrząsowa musi być „wstrząsowa” – hipoteza stymulacji magnetycznej mózgu jako nowej terapii psychiatrycznej. *Psychiatr. Pol.* 1992; XXVI, 6: 531–541.
32. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller H-J. *Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report o two cases*. *Hum. Psychopharmacol.* 1993; 8: 361–365.
33. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P. *A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression*. *Biol. Psychiatry* 2006; 59 (2): 187–194.
34. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, Loo C, Thase ME, Demitrack MA, George MS. *Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial*. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69 (3): 441–451.
35. Boechat-Barros R, Brasil-Neto JP. *Transcranial magnetic stimulation in depression: results of bi-weekly treatment*. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004; 26 (2): 100–102.
36. Dannon PN, Grunhaus L. *Repetitive transcranial magnetic stimulation is effective following repeated courses in the treatment of major depressive disorder – a case report*. *Hum. Psychopharmacol.* 2003; 18 (4): 313–315.
37. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Kulkarni J. *Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60 (10): 1002–1008.
38. Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, Hoy K, Segrave R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. *A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to right-sided stimulation*. *Psychiatry Res.* 2009; 169 (1): 12–15.
39. Fujita K, Koga Y. *Clinical application of single-pulse transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression*. *Psychiatry Clin. Neurosc.* 2005; 59 (4): 425–432.
40. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. *Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1997; 21 (1): 105–110.
41. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. *A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression*. *Biol. Psychiatry* 2000; 48 (10): 962–970.
42. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. *A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression*. *Biol. Psychiatry* 2003; 53 (4): 324–331.
43. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, Haynor D, George MS, Nahas Z. *More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response*. *Biol. Psychiatry* 2009; 66 (5): 509–515.
44. Januel D, Benadhira R, Saba G, Rocamora JF, Stamatiadis L, Kalalou K, Dumortier G. *Recurrent episode in three older patients suffering from chronic depression: positive response to TMS treatment*. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19 (5): 493–494.
45. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, Benadhira R, Rocamora JF, Braha S, Kalalou K, Vicaud PE, Fermanian J. *A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30 (1): 126–130.

46. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. *Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study.* *Depress. Anxiety* 2004; 19 (1): 59–62.
47. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M. *Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study.* *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56 (4): 315–320.
48. Koppi S, Conca A, Swoboda E, König P. *Transcranial magnetic stimulation in depressed patients: a new antidepressive therapeutic principle? Presentation of a pilot trial.* *Wien Med. Wochenschr.* 1996; 146 (3): 49–54.
49. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. *Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions.* *Biol. Psychiatry* 2004; 55 (9): 882–890.
50. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, Gilmer W, Marangell LB, Aaronson S, Daskalakis ZJ, Canterbury R, Richelson E, Sackeim HA, George MS. *Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial.* *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34 (2): 522–534.
51. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. *Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67 (1): 113–115.
52. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. *Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy.* *Bipolar Disord.* 2003; 5 (1): 40–47.
53. Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, Yamanaka K, Anderson B, Chae JH, Bohning DE, Mintzer J, George MS. *Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study.* *Depress. Anxiety* 2004; 19 (4): 249–256.
54. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. *Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study.* *Biol. Psychiatry* 2005; 57 (2): 162–166.
55. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. *Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosc.* 2007; 19 (2): 179–186.
56. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. *Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines.* *J. Neural. Transm.* 1997; 104 (2–3): 191–197.
57. Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. *Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain.* *Brain Res.* 1999; 816 (1): 78–83.
58. Hargreaves GA, McGregor IS, Sachdev PS. *Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation is antidepressant but not anxiolytic in rat models of anxiety and depression.* *Psychiatry Res.* 2005; 137 (1–2): 113–121.
59. Levkovitz Y, Grisaru N, Segal M. *Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus.* *Neuropsychopharmacol.* 2001; 24 (6): 608–616.

60. Vieyra-Reyes P, Mineur YS, Picciotto MR, Túnez I, Vidaltamayo R, Drucker-Colín R. *Antidepressant-like effects of nicotine and transcranial magnetic stimulation in the olfactory bulbectomy rat model of depression*. Brain Res. Bull. 2008; 77 (1): 13–18.
61. Zyss T, Adamek D, Zięba A, Vetulani J, Mamczarz J, Mika J. *Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna a zabiegi elektrowstrząsowe – badania neuroanatomiczne u szczura*. Psychiatr. Pol. 2000; XXXIV, 4: 655–675.
62. Zyss T, Górka Z, Kowalska M, Vetulani J. *Preliminary comparison of behavioral and biochemical effects of chronic transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive shock in the rat*. Biol. Psychiatry 1997; 42 (10): 920–924.
63. Zyss T, Mamczarz J, Roman A, Vetulani J. *A comparison of effectiveness of two schedules of rapid transcranial magnetic stimulation on enhancement of responsiveness to apomorphine*. Pol. J. Pharmacol. 1999; 51: 363–366.
64. Zyss T, Mamczarz J, Vetulani J. *The influence of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) parameters on rTMS effects in the Porsolt's forced swimming test*. J. Neuropsychopharmacol. 1999; 2 (1): 31–34.
65. Zyss T, Zięba A, Vetulani J, Mamczarz J, Roman A, Mika J. *Efekty behawioralne przeznaczkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) u szczura: porównanie z zabiegami elektrowstrząsowymi*. Psychiatr. Pol. 2000; XXXIV, 1: 111–128.
66. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, Pascual-Leone A. *An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69 (6): 930–934.
67. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimienta PC. *Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (12): 1524–1528.
68. Caramia D, Rosisini PM. *Evaluation of human central motor pathways by magnetic stimulation: characterization of conductivity and excitability in a clinical context*. W: Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Boston: Butterworths; 1990, s. 145–156.
69. Hess CW. *Central motor conduction and its clinical application*. W: Hallett M, Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworth: Elsevier; 2005, s. 83–104.
70. Ingram DA. *Central motor conduction in neurologic disorders: studies with electrical and magnetic brain stimulation*. W: Rossini PM, Marsden CD, red. *Non-invasive stimulation of the brain and spinal cord. Fundamentals and clinical applications*. Neurology and Neurobiology. Vol. 41. New York: Allan R. Liss Inc.; 1988, s. 207–218.
71. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmon BN, Mitchell PB, Sachdev PS. *Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some „sham” forms active?* Biol. Psychiatry 2000; 47 (4): 325–331.
72. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Ulivelli M, Bartalini S, Miniussi C, Giovannelli F, Passero S. *A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS)*. Clin. Neurophysiol. 2007; 118 (3): 709–716.
73. Ruohonen J, Ollikainen M, Nikouline V, Virtanen J, Ilmoniemi RJ. *Coil design for real and sham transcranial magnetic stimulation*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2000; 47 (2): 145–148.
74. Hoefl F, Wu DA, Hernandez A, Glover GH, Shimojo S. *Electronically switchable sham transcranial magnetic stimulation (TMS) system*. PLoS ONE 2008; 3 (4): 1923.
75. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. *0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2003; 18: 382–388.

76. Mennemeier MS, Triggs WJ, Chelette KC, Woods AJ, Kimbrell TA, Dornhoffer JL. *Sham transcranial stimulation using electrical stimulation of the scalp*. Brain Stimul. 2009; 2 (3): 168–173.
77. Gariti P, Auriacombe M, Incmikoski R, McLellan AT, Patterson L, Dhopes V, Mezochow J, Patterson M, O'Brien C. *A randomized double-blind study of neuroelectric therapy in opiate and cocaine detoxification*. J. Subst. Abus. 1992; 4 (3): 299–308.
78. Krupitsky EM, Burakov AM, Karandashova GF, Katsnelson JS, Lebedev VP, Grinenko AJ, Borodkin JS. *The administration of transcranial electric treatment for affective disturbances therapy in alcoholic patients*. Drug Alcohol Depend. 1991; 27 (1): 1–6.
79. Murphy DN, Boggio P, Fregni F. *Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies*. Curr. Opin. Psychiatry 2009; 22 (3): 306–311.
80. Rose KM, Taylor AG, Bourguignon C. *Effects of cranial electrical stimulation on sleep disturbances, depressive symptoms, and caregiving appraisal in spousal caregivers of persons with Alzheimer's disease*. Appl. Nurs. Res. 2009; 22 (2): 119–125.
81. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. *Physical principles for transcranial magnetic stimulation*. W: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, red. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002, s. 18–29.
82. Malmivuo J, Plonsey R. *Magnetic stimulation of neural tissue*. New York: Oxford University Press; 1995.
83. Nadeem M, Thorlin T, Gandhi OP, Persson M. *Computation of electric and magnetic stimulation in human head using the 3-D impedance method*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2003; 50 (7): 900–907.
84. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. *A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation*. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1991; 81 (1): 47–56.
85. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. *Modeling of the stimulating field generation in TMS*. W: Paulus W, Hallett M, Rossini PM, Rothwell JC, red. *Transcranial magnetic stimulation*. Clin. Neurophysiol. 1999; suppl. 51: 30–40.
86. Sekino M, Ueno S. *Numerical calculation of eddy currents in transcranial magnetic stimulation for psychiatric treatment*. Neurol. Clin. Neurophysiol. 2004; 4: 88.
87. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. *Basic physics and design of transcranial magnetic stimulation devices and coils*. W: Hallett M, Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier. Butterworth Heinemann; 2005, s. 17–30.
88. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. *Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials*. Biol. Psychiatry 2001; 49: 460–463.
89. Hoeff F, Wu DA, Hernandez A, Glover GH, Shimojo S. *Sham TMS supporting information*. PLoS ONE 2008.
90. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. *Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity*. J. Clin. Neurophysiol. 1992; 9 (1): 132–136.
91. Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W. *The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation*. Clin. Neurophysiol. 2001; 112: 2015–2021.
92. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. *Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types*. Clin. Neurophysiol. 2001; 112: 250–258.

93. Pascual-Leone A, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Hallett M. *Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1994; 93: 42–48.
94. Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I. *Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil*. Exp. Brain Res. 1997; 113: 24–32.
95. Davey KR, Riehl M. *Suppressing the surface field during transcranial magnetic stimulation*. IEEE Trans. Biomed. Engin. 2006; 53 (2): 190–194.
96. Sommer J, Jansen A, Drager B, Steinstrater O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S. *Transcranial magnetic stimulation – a sandwich coil design for a better sham*. Clin. Neurophysiol. 2006; 117: 440–446.
97. Magstim Company Ltd. (Magstim) (materiały techniczne i informacyjne). Spring Gardens, Whitland, Carmarthenshire, 2008 (i z lat wcześniejszych).
98. MagVenture (materiały techniczne i informacyjne). Farum, 2009.
99. Neuronetics: NeuroStar TMS Therapy. Malvern, 2007.
100. Zyss T. *Nowe fizyczne metody leczenia depresji*. W: Hese RT, Zyss T, red. *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Wrocław: Elsevier – Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2007, s. 146–188.
101. Herwig U, Schönfeld-Lecuona C. *Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation*. W: Siebner H, Ziemann U, red. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007, s. 317–322.
102. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. *Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans*. Neurol. 1990; 40 (4): 666–670.
103. Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. *Methodology and application of TMS mapping*. W: Paulus W, Hallett M, Rossini PM, Rothwell JC, red. *Transcranial magnetic stimulation*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1999; supl. 51: 48–54.
104. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. *The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders*. CNS Spectr. 2008; 13 (8): 663–681.
105. Ketter TA, George MS, Kimbrell TA, Benson BA, Post RM. *Functional brain imaging in mood and anxiety disorders*. Curr. Rev. Mood Anxiety Disord. 1997; 1: 96–112.
106. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron 2005; 45 (5): 651–660.
107. Dell’osso B, Carlo Altamura A. *Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy*. World J. Biol. Psychiatry 2008; 11: 1–4.
108. Dell’Osso B, Mundo E, D’Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, Rosanova M, Massimini M, Bellina V, Mariotti M, Altamura AC. *Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression*. Bipolar Disord. 2009; 11 (1): 76–81.
109. Nauczyciel C, Guibert L, Hellier P, Drapier D, Le Garzic N, Morandi X, Millet B. *TMS and neuronavigation in treatment of depression: a view into the future*. Encephale 2008; 34 (6): 625–628.
110. Zyss T. *Magnetotherapy*. Neuro Endocrinol. Lett. 2008; 29, supl. 1: 161–201.

Adres: Tomasz Zyss
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 28.12.2009
Zrecenzowano: 22.02.2010
Otrzymano po poprawie: 16.03.2010
Przyjęto do druku: 20.03.2010