

Badania drugiej fazy nad skutecznością i bezpieczeństwem długotrwałej powtarzalnej szybkoczęstotliwościowej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w terapii depresji

2nd phase clinical examination of the efficacy and safety of prolonged rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression

Tomasz Zyss, Andrzej Zięba, Dominika Dudek, Wojciech Datka, Marcin Siwek, Andrzej Wróbel, Bartosz Grabski, Grzegorz Mączka, Paweł Brudkiewicz, Norbert Wojnar, Maja Łączyńska, Joanna Borowiecka-Kluza, Marcin Zygmuntowicz, Adam Polański

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
ul. Kopernika 21 a, 31-358 Kraków; tel. +48 12 424 87 58, e-mail: mzyyss@cyf-kr.edu.pl

Streszczenie

W artykule zaprezentowano wyniki badań klinicznych drugiej fazy nad bezpieczeństwem i efektywnością przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation*) w porównaniu z terapią elektrowstrząsową oraz samodzielną farmakoterapią. Do badań zakwalifikowano 75 pacjentów, których przydzielono losowo do trzech grup. We wszystkich grupach po zastosowaniu terapii stan kliniczny pacjentów wyraźnie się poprawił (objawy depresji ustąpiły). Najlepszy efekt zaobserwowano w grupie poddanej zabiegom elektrowstrząsowym oraz zażywającej leki przeciwdepresyjne. Nie udało się wykazać, że terapia łącząca stymulację magnetyczną z farmakoterapią była bardziej skuteczna od samodzielnego leczenia farmakologicznego. Podjęto próbę wyjaśnienia nieskuteczności przezczaszkowej stymulacji magnetycznej.

Słowa kluczowe: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, terapia, depresja

Abstract

The paper presents the results of the 2nd phase clinical examination of the safety and efficiency of the transcranial magnetic stimulation TMS, compared to the electroconvulsive therapy and standalone pharmacotherapy. 75 patients were enrolled into the study. They were divided randomly into three groups. The significant improvement of clinical state (diminishment of depressive symptoms) was achieved in all groups. The best effect was observed in the group of patients treated with the electroconvulsive therapy, combined with the drugs. However, transcranial magnetic stimulation, along with pharmacotherapy did not prove to be more effective than standalone pharmacological treatment. Possible explanations of ineffectiveness of the transcranial magnetic stimulation therapy is given.

Key words: transcranial magnetic stimulation, therapy, depression

Wstęp

W 1902 r. Berthold Beer odnotował istnienie tzw. *magnetophosphenes* – elementarnych wrażeń wzrokowych wywołanych przez stymulację magnetyczną okolic głowy [1]. Stymulowanie polem magnetycznym struktur nerwowych pozostawało w kręgu zainteresowań wielu kolejnych badaczy [2, 3]. W la-

tach 1963–1964 Ollendorff opublikował kilka prac teoretycznych dotyczących „elektrodynamiki elektrowstrząsów”. W trzeciej i ostatniej opisał zasady i ewentualny mechanizm działania indukcyjnie wywołanego elektrowstrząsu [4]. Pierwsze próby zastosowania stymulacji magnetycznej w terapii psychiatrycznej podjął Grünner w 1975 r. [5]. Stosowane wówczas parametry stymulacji magnetycznej pozwalają jednak wątpić, aby zastosowana przez Grünnera metoda mogła być klinicznie efektywna (w sensie skutecznej depolaryzacji komórek nerwowych, a nie uruchamiania rozmaitych efektów niespecyficznych).

Dopiero w 1985 r. badaczom angielskim z Uniwersytetu w Sheffield: Barkerowi, Jalinousowi i Freestonowi udało się dokonać efektywnej stymulacji komórek nerwowych mózgu człowieka [6]. Zastosowane parametry stymulacji magnetycznej okazały się wystarczające do dokonania specyficznej depolaryzacji komórek nerwowych kory mózgowej. Stworzona przez Barkera i wsp. technika została określona mianem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation*) [6]. W technice TMS pobudzenie struktur neuronalnych mózgu uzyskuje się za pomocą krótkich impulsów silnego pola magnetycznego (do 3 T), które uzyskiwane jest w trakcie przepływu prądu o natężeniu do wielu tysięcy amperów przez specjalne przykładane do głowy cewki stymulacyjne o różnej wielkości i kształcie [7, 8].

W 1992 r. Zyss zaproponował zastosowanie TMS w terapii depresji [9]. Technika TMS miała stanowić metodę konkurencyjną lub alternatywną do zabiegów elektrowstrząsowych EW (ECT – *Electroconvulsive Therapy*) – kontrowersyjnej, jednak bardzo skutecznej fizykalnej terapii stosowanej w psychiatrii od 1938 r. [10, 11]. W przeciwieństwie do Ollendorffa, Zyss założył możliwość uzyskania efektów terapeutycznych, w tym przypadku przeciwdepresyjnych, pod wpływem pobudzania polem magnetycznym komórek nerwowych mózgu bez konieczności wywołania nadmiernego pobudzenia w postaci czynności napadowej.

Już rok później grupa badaczy z Bonn po raz pierwszy zastosowała stymulację TMS u dwóch pacjentek z depresją lekooporną [12]. Rozpoczął się wówczas okres stosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej jako nowej fizykalnej metody leczenia depresji.

Nowe metody terapii (farmakologiczne i fizykalne) wymagają przed ich zastosowaniem u człowieka licznych badań eksperymentalnych na zwierzętach. Ocenia się zarówno bezpieczeństwo nowej techniki, jak i jej efektywność w zwierzęcych modelach danej jednostki chorobowej. Istnieją niezbyt liczne badania eksperymentalne innych autorów [13–17] i własne [18–21] nad rozmaitymi biologicznymi efektami (behawioralnymi, strukturalnymi, neurofizjologicznymi oraz biochemicznymi) stymulacji TMS

u zwierząt. W badaniach wykazano, iż stymulacja TMS wywoływała mniej nasilone efekty deterioracji niż elektrowstrząsy, a ponadto cechowała się pewną skutecznością przeciwdepresyjną.

Kolejny etap, po okresie badań eksperymentalnych na zwierzętach, to badania kliniczne tzw. I fazy. Przeprowadza się je u zdrowych ochotników, a ich celem jest określenie bezpieczeństwa techniki, w tym przypadku stymulacji TMS. W trakcie wielu lat stosowania techniki TMS poczyniono liczne obserwacje dotyczące występowania w trakcie samej stymulacji lub też krótko po jej zakończeniu możliwych objawów ubocznych i/lub niepożądanych. Technika TMS jest uznawana za bezpieczną metodę terapeutyczną [22–26].

Ostatnim etapem badań mających na celu weryfikację kliniczną nowej metody leczniczej jest próba bezpośredniego jej zastosowania w danej jednostce chorobowej. W niniejszym przypadku TMS zastosowano u pacjentów z rozpoznaniem depresji. Wielkość badanej grupy określa, czy badanie można zaliczyć do tzw. II lub III fazy badań klinicznych.

Dotychczas na świecie około 2000 osób z depresją zostało podanych stymulacji magnetycznej, której celem było osiągnięcie efektów przeciwdepresyjnych. Chociaż wyniki badań są obiecujące, technika TMS mimo niemal dwóch dekad badań klinicznych zaliczana jest nadal do metod eksperymentalnych [27–33].

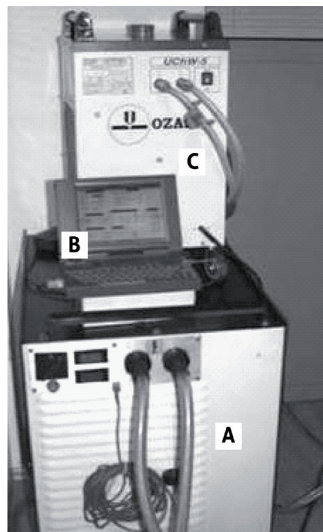
Stymulacja magnetyczna TMS nie wymaga stosowania technik anestezjologicznych [34]. Dlatego jest znacznie łatwiejsza do zastosowania niż zabiegi elektrowstrząsowe. Ze względu na słabszy efekt terapeutyczny w stosunku do EW zabiegi stymulacji magnetycznej TMS teoretycznie powinny być stosowane z większą częstością i w większej ilości niż EW (te aplikowane są zazwyczaj w liczbie 8–12 zabiegów 2–3 razy w tygodniu). Z całą pewnością sposób stosowania zabiegów TMS pozostaje otwarty i wymaga dalszych badań klinicznych.

Grupa naukowców z Harvardu wymieniła stymulację magnetyczną jako jedną z pięciu nowych metod leczenia depresji, która jednak wymaga dalszych badań klinicznych w celu opracowania optymalnych parametrów stymulacji [35]. Należą do nich: natężenie pola magnetycznego (80–110% progu pobudzenia kory ruchowej), miejsce stymulacji (okolica czołowa – prawa/lewa, grzbietowa/podstawna, przyśrodkowa/boczna, okolica skroniowa, ciemieniowa, móżdżkowa), częstotliwość (1–25–50 Hz), czas trwania impulsu, rodzaj cewki, czas trwania pojedynczej stymulacji (liczba impulsów), liczba sesji TMS, długość przerw między sesjami, pora dnia przeprowadzania stymulacji (aspekty rytmów dobowych), zależność i współdziałanie z innymi metodami terapii (np. leki).

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedłużonej (długotrwałej) szybkoczęstotliwościowej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS – *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). Termin „przedłużony” odnosi się do całkowitego czasu sesji stymulacyjnej. W technice elektrowstrząsów kilkusekundowa (0,5–9 s) stymulacja elektryczna wyzwała samopodtrzymującą się i trwającą kilkadziesiąt sekund czynność napadową (wyładowanie następcze) całej sieci neuronalnej mózgu, którą należy uznać za formę autostymulacji układu biologicznego wywołującą ostatecznie określenie zmiany funkcjonalno-strukturalne leżące u podłoża efektu przeciwdepresyjnego [36]. Ponieważ w trakcie stymulacji TMS nie dochodzi do ujawnienia się czynności napadowej (autostymulacji), konieczne jest zastosowanie dłuższego (trwającego od kilkadziesiąt do kilkuset sekund) czasu stymulacji zewnętrznej (heterostymulacji) [37]. Określenie „szybkoczęstotliwościowa” nawiązuje natomiast do częstotliwości generowania impulsów magnetycznych. Z badań elektrostymulacyjnych wynika, że stymulacja z częstotliwością kilkadziesiąt herców (30–60–90) wymaga zwykle mniejszych wartości amplitudy impulsu do osiągnięcia określonego efektu biologicznego niż stymulacja z małą częstotliwością stymulacji (1–2–5–10 Hz). Początkowo stymulatory magnetyczne do TMS pozwalały na generowanie pojedynczych impulsów z niską częstotliwością, poniżej 1 Hz. W połowie lat 90. ubiegłego wieku pojawiły się stymulatory TMS generujące impulsy z częstotliwością 10–25 Hz. Dostępne obecnie stymulatory komercyjnie zapewniają częstotliwość pracy nawet do 50–100 Hz [38].

Znacznym ograniczeniem stymulacji TMS jest czas – głównie w związku z przegrzewaniem się cewki stymulującej. W przypadku starszych cewek po ok. 5–15 s proces stymulacji był przerywany z powodu przegrzewania się cewki, którą trzeba wymienić na nową (zimną) lub chłodzić. W ostatnich latach na rynku pojawiły się cewki chłodzone powietrzem lub cieczą. Jednak nawet to rozwiązanie nie pozwala na uzyskanie czasu stymulacji dłuższego niż kilkadziesiąt sekund (i to przy względnie niskich częstotliwościach stymulacji).

W badaniach zastosowano innowacyjny prototypowy stymulator magnetyczny MS-3 (rys. 1), za pomocą którego dzięki cewce chłodzonej wodą można dokonywać długotrwałej stymulacji przez okres kilku minut z częstotliwością kilkudziesięciu herców [39, 40].



Rys. 1 Części składowe stymulatora magnetycznego MS-3:

A. stymulator magnetyczny;
B. komputer z programem do ustalania parametrów stymulacji i kontrolowania jej przebiegu;
C. układ chłodzenia wodnego cewki w zamkniętym obiegu

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w grupie 75 pacjentów, 20 mężczyzn i 55 kobiet, z rozpoznaniem epizodu depresyjnego umiarkowanego i głębokiego.

Pacjentów przydzielono losowo do trzech grup: LPD – otrzymującej jedynie leki przeciwdepresyjne, grupy EW – otrzymującej leki i dodatkowo zabiegi elektrowstrząsowe i grupy TMS – otrzymującej leki i zabiegi stymulacji magnetycznej.

Do badań włączono pacjentów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Etycznej ds. Eksperymentalnych Badań Klinicznych przy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (KEEBK/V74/97 z 22.11.1995).

Grupa TMS

Pacjentów poddano dodanej (*ad-on*) przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, zgodnie z zasadami techniki rTMS.

Pole magnetyczne generowane przez stymulator magnetyczny MS-3 charakteryzowało się wartością indukcji rzędu 1,5 T. Była to maksymalna możliwa wartość mocy wyjściowej urządzenia. Nie przeprowadzono oceny tzw. progu pobudzenia – m.in. ze względu na zminimalizowanie ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Pole generowano z częstotliwością 5 Hz przez 5 min. W trakcie jednej sesji stymulacji stymulator MS-3 wytwarzał 1500 impulsów impulsowego pola magnetycznego o czasie narastania rzędu 0,1 ms i podobnej długości czasu opadania (zanikania) pola.

Pole magnetyczne aplikowano na głowę pacjenta za pomocą specjalnej, chłodzonej wodą, powietrznej bezrdzeniowej (bez rdzenia ferromagnetycznego) cewki stymulacyjnej. Cewkę umieszczono u wszystkich pacjentów nad lewą okolicą czołową, ze środkiem cewki nad punktem F3 (rys. 2). Wyselekcjonowany obszar aplikacji był od lat 90. uznany za metaboliczny substrat zaburzeń depresyjnych, którego stymulacja techniką TMS miała być najbardziej od-

powiednią metodą uzyskania efektu przeciwdepresyjnego [41–43]. W zależności od wrażliwości pacjenta, cewkę umieszczano bezpośrednio na skórze głowy bądź w odległości 1–2 cm od niej.



Rys. 2 Pacjent z depresją poddawany procedurze stymulacji magnetycznej

W przeciwieństwie do badań lekowych i wcześniejszych planów badawczych nie udało się przeprowadzić badań z grupą rzekomo stymulowaną (*placebo*), tj. w sytuacji, kiedy pacjent leży pod cewką stymulującą i słyszy odgłosy towarzyszące pracy stymulatora magnetycznego (artefakty akustyczne, na które składają się odgłos załączania i przepływu prądu w układzie stymulatora, a także hałas układu chłodzącego cewkę), a jednocześnie nie jest stymulowany polem magnetycznym.

Początkowo pacjentów kwalifikowano do grupy *placebo*, jednak szybko orientowali się, że odgłosy stymulacji dochodzą z innej cewki niż tej znajdującej się nad ich głową.

W okresie werbowania pacjentów do badania i objaśniania im natury stymulacji magnetycznej poddawano ich stymulacji magnetycznej rąk. Swoistym biologicznym markerem stymulacji magnetycznej były wrażenia czuciowe, tj. doznawanie mrowienia w stymulowanej okolicy. Brak takich wrażeń w okolicy skóry lewego czoła szybko pozwalał zorientować się pacjentowi, czy jest stymulowany polem magnetycznym. Tym samym brak było możliwości przeprowadzenia badania w warunkach choćby pojedynczej ślepej próby. Wobec tego całkowicie zrezygnowano ze stosowania rzekomej stymulacji TMS.

Jednym z najważniejszych elementów pozwalających na kwalifikację pacjenta do badania był brak napadowości we wstępnym badaniu EEG.

Stymulacja magnetyczna przeprowadzana była w takim samym reżimie czasowym, jak zabiegi elektrowstrząsowe: trzy razy w tygodniu (poniedziałki, środy i piątki), między godziną 9 rano a 13. Dziewięciu pacjentów poddano serii 9 zabiegów (3 zabiegi przez 3 tygodnie). U jednej pacjentki (ze względu na okres świąteczny i zaistniałą poprawę kliniczną, która skutkowałą wypisaniem ze szpitala) zastosowano jedynie 8 zabiegów TMS. Z kolei u innej pacjentki (która przy pierwszych zabiegach nie odczuwała oddziaływania pola magnetycznego i domagała się powtórzenia TMS) przedłużono stymulację magnetyczną do 12 zabiegów.

Wstępne rozmowy kwalifikacyjne przeprowadzono z ponad 40 pacjentami. Duża część z nich po uzyskaniu ogólnych informacji dotyczących idei badania nie wyrażała zgody nawet na przeprowadzenie badań wstępnych. Kilkoro pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, nie spełniało wszystkich kryteriów włączających do badania i wyłączających z niego.

Łącznie do grupy TMS udało się zakwalifikować 11 pacjentów, w tym 4 mężczyzn i 7 kobiet, w wieku od 34 do 59 lat (średnia wieku: $48,2 \pm 7,7$ lat). Wszyscy włączeni do badania zrealizowali całą zaleconą serię terapeutyczną. Grupa TMS była grupą najmniej homogeniczną pod względem przyjmowanych leków: sze-

ściu pacjentów otrzymywało imipraminę w dawce 100–150 mg/dzień, dwoje – amitryptylinę 100–150 mg/dzień, kolejna dwójka – mianserynę 60–90 mg/dzień; ostatni pacjent otrzymywał milnacipram w dawce 100 mg/dzień.

Grupa EW

Grupa EW była jedną z dwóch grup kontrolnych. Pacjentów poddano standardowym zabiegom elektrowstrząsowym, wykonywanym za pomocą aparatu Thymatron IV firmy Somatics [44]. Serie 5–12 zabiegów EW (średnio: 10 ± 2) wykonywano w cyklu trzech w tygodniu (poniedziałek, środa i piątek). Podczas pojedynczego zabiegu aplikowano dwuskroniowo ładunek 100,8–201,6 mC (20–40% mocy wyjściowej urządzenia). Pojedynczy impuls o charakterze szpilkowym charakteryzował się czasem trwania 0,25–0,5 ms, natężeniem 900 mA i częstotliwością 50–70 Hz.

Czynniki fizjologiczne, w tym głównie elektroencefalografia (EEG – *Electroencephalography*), były monitorowane za pomocą oprogramowania Genie IV. Zabieg EW uznawano za udany w sytuacji, gdy czas napadu przekraczał 25 s.

Zabiegi EW przeprowadzono w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym i zwiótczeniu wykonywanym pod kontrolą anestezjologa.

Wszyscy pacjenci z grupy poddanej elektrowstrząsom otrzymywali imipraminę w trzech dawkach podzielonych – łącznie 100–150 mg/dzień.

Zabiegom EW poddano 16 pacjentów (w tym 5 mężczyzn i 11 kobiet) w wieku od 32 do 64 lat (średnia wieku: $47,1 \pm 8,7$ lat).

W przypadku obu grup TMS i EW po zakończeniu serii zabiegów kontynuowano terapię farmakologiczną.

Grupa LPD

Grupa LPD była drugą grupą kontrolną, otrzymującą jedynie leki przeciwdepresyjne. Grupa liczyła 48 pacjentów, w tym 11 mężczyzn i 37 kobiet, w wieku 25 do 59 lat (średnia wieku: $42,1 \pm 8,7$ lat).

Wszyscy badani przyjmowali imipraminę w dawce 100–150 mg/dzień.

Narzędzia badawcze

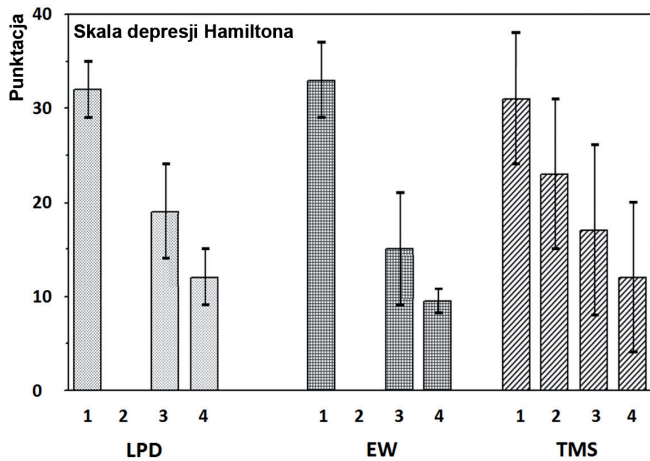
Skuteczność terapii oceniano na podstawie testów klinicznych – skali Hamiltona i Becka. Do oceny bezpieczeństwa terapii zastosowano badania neuropsychologiczne – Test Łączenia Punktów (TMT – *Trail Making Test*), Test Stroopa (*Color-Word Interference Test*), elektroencefalografię oraz skalę oceny niepożądanych objawów ubocznych. Badania testowe wykonywano przed włączeniem pacjenta do badania (dzień wcześniej lub w danym dniu) i powtarzano po jednym i dwóch/trzech tygodniach leczenia. Badanie końcowe następowało po miesiącu od daty badania (punkty czasowe 1, 2, 3, 4). Analizę statystyczną wykonywano za pomocą t-testu.

Wyniki

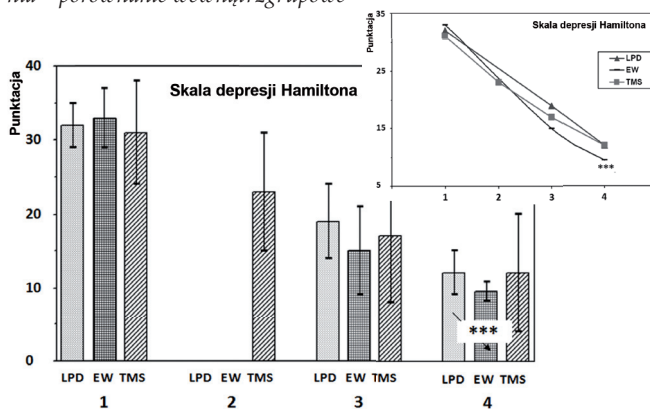
Wartości poziomu nasilenia objawów choroby w skali Hamiltona przed rozpoczęciem badania były porównywalne we wszystkich trzech grupach. Miesięczna terapia doprowadziła do ponad 50-procentowej redukcji objawów w skali Hamiltona ($p < 0,001$). Największe obniżenie nasilenia objawów depresyjnych miało miejsce w przypadku grupy EW (na poziomie 70%). Obniżenie punktacji w skali Hamiltona w grupach LPD i TMS było podobne – ok. 60% (rys. 3).

Analiza statystyczna wykazała istotnie korzystne wyniki miesięcznej terapii jedynie w grupie EW (*versus* LPD, $p < 0,001$). Nie wykazano różnic pomiędzy grupą TMS a LPD. Rysunek 4 obrazuje duże odchylenie standardowe w grupie TMS, zanotowane we wszystkich punktach czasowych.

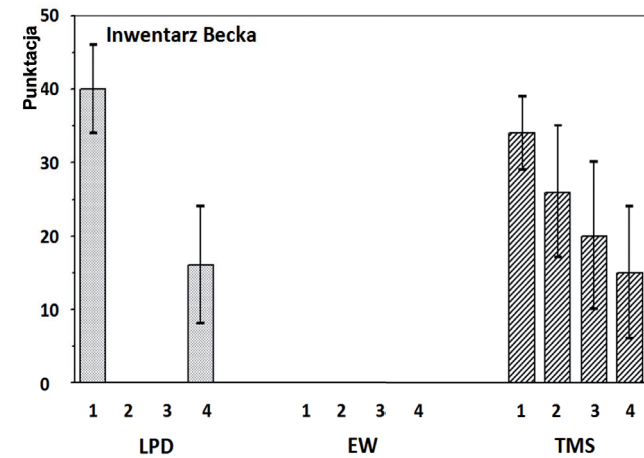
W grupach LPD i TMS przeprowadzono analizę wyników w skali Becka. Potwierdziła ona skuteczność miesięcznej terapii



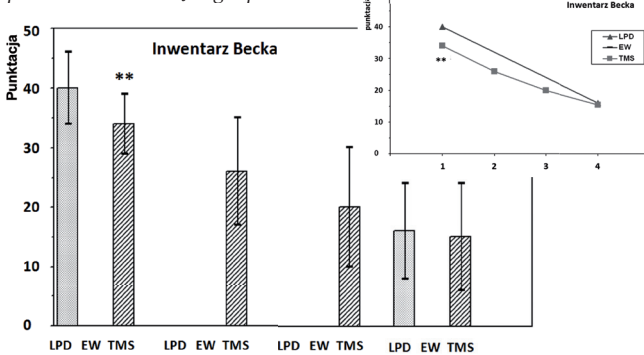
Rys. 3 Wartości punktacji w skali Hamiltona w trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie wewnątrzgrupowe



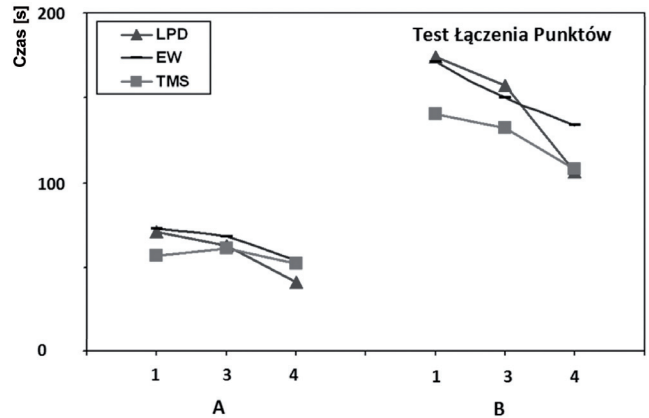
Rys. 4 Wartości punktacji w skali Hamiltona w trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie międzygrupowe (***) $p < 0,001$



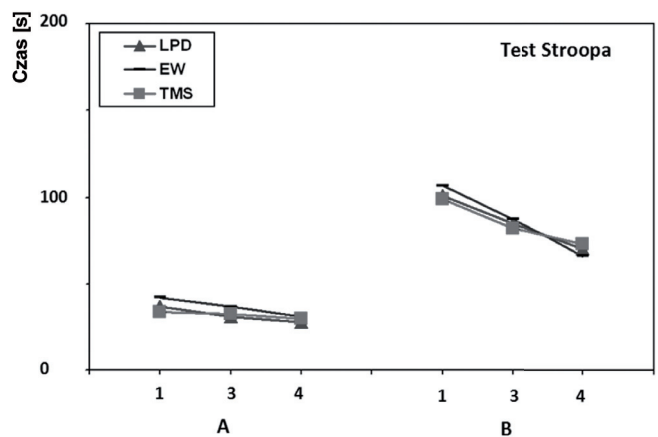
Rys. 5 Wartości punktacji w skali Becka w trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie wewnątrzgrupowe



Rys. 6 Wartości punktacji w skali Becka w trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie międzygrupowe (** $p < 0,01$)



Rys. 7 Wartości punktacji w Teście Łączenia Punktów trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie międzygrupowe



Rys. 8 Wartości punktacji w Teście Stroopa trakcie 4 tygodni leczenia – porównanie międzygrupowe

w obu grupach. Według samooceny pacjentów wyjściowa głębokość zaburzeń depresyjnych w grupie TMS była niższa niż w grupie LPD. Różnica ta była statystycznie znacząca ($p < 0,01$). Pod koniec badania nie stwierdzono różnic między obiema grupami. Analiza wyników w skalach Becka i Hamiltona potwierdziła znaczną poprawę w obu grupach ($p < 0,001$) (rys. 5).

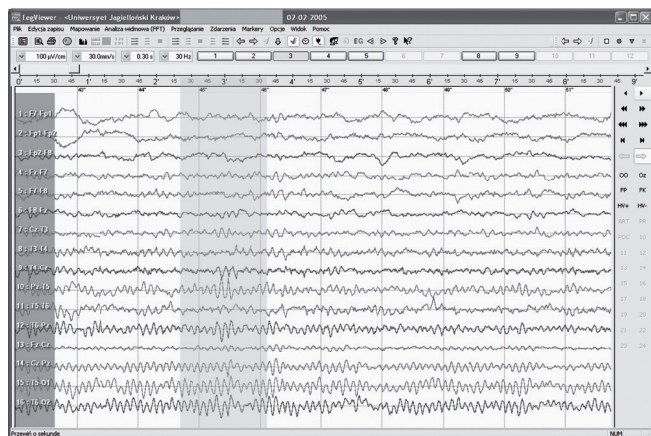
Powyższe obserwacje przedstawiono na rysunku 6.

Testy neurokognitywne: Test Łączenia Punktów i Test Stroopa, wykazały tendencję do skracania czasu wykonywania zadań w trakcie terapii w każdej grupie. Nie udało się jednak potwierdzić statystycznej znamienności tej tendencji. Różnice międzygrupowe są nieistotne. Trudniejsza część obu testów (B) wymagała dłuższego czasu niż część A (rys. 7, 8).

Elektroencefalografia pełniła rolę badania przesiewowego, kwalifikującego pacjentów do zastosowania zabiegów TMS i EW. Padaczka i/lub istniejąca napadowość EEG uznawane są za przeciwwskazania do zastosowania zabiegów TMS. W celu utrzymania homogeniczności w grupach LPD i TMS zastosowano to samo kryterium wykluczające. Z powodu nieprawidłowości w zapisie EEG tylko jeden pacjent nie został włączony do dalszych etapów badania.

Badania EEG miały także na celu zidentyfikowanie nieprawidłowych grafoelementów (fal ostrych lub fal o zaokrąglonych wierzchołkach), a szczególnie tzw. nieznacznej tendencji napadowości (rys. 9). Procedurę analitycznego badania sygnału EEG przeprowadzono za pomocą oprogramowania Stellate oraz Digitrak.

Stwierdzone zmiany EEG miały charakter rozlany, polegający na istnieniu rozszanych nielicznych fal theta ocenianych raczej jako nieprawidłowości niż patologie. Siedem z jedenastu osób z grupy TMS zgłaszało wystąpienie niepożądanych objawów ubocznych. W pięciu przypadkach odnotowywano bóle głowy, które pacjenci identyfikowali jako efekt stymulacji magnetycznej. W trzech przy-



Rys. 9 Często obserwowana nieznaczna tendencja do napadowości – pojawienie się fal ostrych lub fal o zaokrąglonych wierzchołkach u pacjentów z depresją

padkach miały miejsce szумы uszne, a w jednym doznania sensoryczne z obszaru skóry brzucha. W trakcie stymulacji TMS i po zakończeniu zabiegu nie doszło do wystąpienia napadowości ani w zapisach EEG, ani w postaci napadu klinicznego. Nasilenie objawów ubocznych we wszystkich badanych grupach nie było znaczne i nie decydowało o przedterminowym zakończeniu badania.

Dyskusja

Miesięczna terapia we wszystkich grupach (LPD, EW i TMS) doprowadziła do poprawy klinicznej. Najkorzystniejsze wyniki odnotowano w grupie EW. Nie stwierdzono, aby pacjenci otrzymujący leki i zabiegi TMS wykazywali szybszą i głębszą poprawę niż pacjenci z grupy kontrolnej LPD, u których zastosowano wyłącznie terapię farmakologiczną.

Należy uznać, że nie udało się dowieść, że metoda TMS wykazywała istotne działanie przeciwdepresyjne. Obserwowana poprawa w grupie TMS musi być przypisana leczeniu farmakologicznemu, a nie stymulacji magnetycznej. Nie wydaje się, aby brak efektywności terapii w grupie TMS można było tłumaczyć nieco starszym wiekiem pacjentów w tej grupie, czy też pewnym zróżnicowaniem leczenia farmakologicznego w grupie.

Nie można stwierdzić, czy możliwe jest osiągnięcie statystycznej różnicy między wynikami grup TMS i LPD w przypadku zwiększenia liczebności grupy TMS.

Trudny do wytłumaczenia jest brak gorszych wyników w testach neurokognitywnych w grupie EW (teoretycznie oczekiwanych) w porównaniu z grupą LPD i TMS. Wyniki przeprowadzonych badań nie pozwalają stwierdzić, aby zabiegi EW i stymulacje TMS prowadziły do pogorszenia wyników w zakresie badanych funkcji poznawczych w porównaniu z grupą kontrolną LPD. Uzyskane wyniki przemawiają za stosowaniem zabiegów EW, wobec których najczęściej wysuwane są zarzuty strukturalnego uszkodzenia mózgu i następczych nieodwracalnych zaburzeń pamięci i innych cząstkowych funkcji poznawczych.

Analiza danych, porównanie ich z wynikami prac innych autorów i krytyczna ocena warunków prowadzenia terapii TMS pozwala wysunąć pewne wnioski, tłumaczące zaobserwowane prawidłowości.

W terapii LPD mamy pewność, że pacjent zażywa leki. W przypadku wątpliwości istnieje ostatecznie możliwość pobrania krwi i oznaczenia stężenia leku w surowicy. Markerem klinicznym efektywnego zabiegu EW jest obiektywnie stwierdzany napad drgawkowy, którego czas trwania nie powinien być krótszy niż 20–25–30 s. Można mieć jednak wątpliwość dotyczącą realnej dawki aplikowanego na głowę pola magnetycznego. Wskaźnikiem tego, że pole magnetyczne dociera w okolicę głowy pacjenta, jest odczuwane przez niego mrowienie czy szarpanie, związane z pobudzeniem nerwów czuciowych i ruchowych skóry głowy.

Przy maksymalnym natężeniu pola (skóra dotyka bezpośrednio cewki stymulacyjnej) i większej częstotliwości stymulacji mrowienie staje się trudne do wytrzymania (w badaniu zastosowano częstotliwość 5 Hz, gdyż stwierdzono, że przy wyższych częstotliwościach stymulacji polem magnetycznym dochodzi do skurczu tężowego). Pacjenci poddani działaniu pola magnetycznego o wyższych częstotliwościach mimowolnie oddalali głowę od cewki stymulacyjnej. Zwiększenie odległości od cewki już o 1–2 cm powoduje zmniejszenie nieprzyjemnego mrowienia.

Jedynie w przypadku dwóch pacjentów z grupy TMS cewka stymulacyjna dotykała bezpośrednio skóry okolicy czoła po lewej stronie. W pozostałych przypadkach cewka była oddalona od głowy pacjenta.

W trakcie badania przeprowadzono wywiad z pacjentem odnośnie odczuwalnego mrowienia skóry. Jednak doznania sensoryczne odczuwane w trakcie stymulacji TMS nie muszą być jednoznaczne z efektywną stymulacją okolic kory czołowej i wywołaniem efektu przeciwdepresyjnego.

Podawanie pacjentowi leków przeciwbólowych i/lub nasennych w celu zniwelowania nieprzyjemnego uczucia mrowienia jest w przypadku stymulacji TMS teoretycznie niewskazane. TMS w założeniach miała być metodą, która nie wymaga stosowania znieczulenia ogólnego.

W dalszych badaniach należałoby ocenić, czy większa częstotliwość stymulacji TMS (10–20–30–50 Hz) i/lub wydłużenie czasu stymulacji (więcej minut w ciągu dnia, stymulacje codzienne, stymulacje przez okres 4–5–6 tygodni) mogłyby zastąpić lub wyrównać zbyt niskie natężenie impulsu.

W innych pracach własnych poddano krytycznej analizie problem placebo w TMS [45]. Trudności z przeprowadzeniem badań klinicznych bez ślepej próby dotyczą nie tylko stymulacji TMS, lecz także innej metody fizykalnego leczenia depresji, jaką jest stymulacja nerwu błędnego (VNS – *Vagus Nerve Stimulation*) [46, 47].

Badania modelowe wykazały, że stymulacja TMS jest znacznie słabsza (10–100x) niż stymulacja elektryczna EW [48, 49]. Osiągnięcie istotnie silniejszej stymulacji nie jest możliwe za pomocą komercyjnych stymulatorów magnetycznych przeznaczonych do TMS, które pracują w górnej granicy możliwości technicznych [50]. Ponadto, dotychczas nie poznano wszystkich zagrożeń wynikających z ekspozycji na impulsowe pole magnetyczne rzędu ponad 10–15 T, które należałoby zastosować, aby uzyskać podobny bodziec fizyczny, jaki wywołany jest w trakcie terapii EW. Większe częstotliwości stymulacji istotnie zwiększają także ryzyko wystąpienia czynności napadowej EEG [51, 52]. W późniejszych badaniach własnych efekt taki (bez klinicznych objawów napadu) zaobserwowano przy zastosowaniu stymulacji TMS z częstotliwością 50 Hz [53, 54]. Zdarzenie to uznano za niepożądany objaw uboczny grożący wyzwoleniem czynności napadowej. Oprócz konsekwencji psychologicznych wywołania napadu drgawkowego u przytomnego pacjenta pojawia się ryzyko powikłań somatycznych. W związku z tym przed zabiegiem EW u pacjenta stosuje się znieczulenie ogólne ze zwiotczeniem. Tymczasem wyższość techniki TMS miała polegać na niewywoływaniu czynności napadowej.

Padaczkorodny potencjał stymulacji TMS próbuje się wykorzystywać terapeutycznie w nowej technice magnetowstrząsów MST/MCT (*Magnetic Seizure Therapy/Magnetoconvulsive Therapy*) [55, 56].

Powraca pytanie: czy wywołanie czynności napadowej jest warunkiem koniecznym skutecznego leczenia depresji za pomocą techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej? W przypadku zabiegów EW nadmierna stymulacja elektryczna wywołuje pobudzenie całej sieci neuronalnej mózgu, w tym również okolic zaburzonych metabolicznie i będących funkcjonalnym substratem klinicznych objawów depresji. Zabiegi EW nieprowadzące do wyzwolenia czynności napadowej lub wywołujące zbyt krótką czynność napadową są uznawane za klinicznie nieefektywne lub mało efektywne. Jednak skuteczność przeciwdepresyjna technik stymulacji nerwu błędnego (VNS) oraz głęboka stymulacja mózgu (DBS – *Deep Brain Stimulation*) sugerują, że wyzwalanie napadowości nie jest terapeutycznie konieczne [46, 57–59]. Waz-

nie jest dostarczenie bodźca fizykalnego w okolice funkcjonalnie zaburzonych struktur. W przypadku metody VNS prowadzona „na ślepo” stymulacja szyjnego odcinka lewego nerwu błędnego umożliwia uaktywnienie głębokich struktur mózgowia zawiadujących u człowieka nastrojem i emocjami. Pobudzenie może dotrzeć także do struktur korowych przez neuronalne drogi projekcyjne. W technice DBS elektrody stymulujące muszą być umieszczone dokładnie (za pomocą metod stereotaktycznych) w określonych głębokich strukturach mózgowych, które wcześniej zostały zidentyfikowane jako metabolicznie zaburzone.

Nawiązując do powyższych uwag *ex post*, krytycznie należy odnieść się do autorytatywnie wybranej okolicy stymulacji (lewa grzbietowo-boczna okolica kory przedczołowej). Okolice ta od lat 90. ubiegłego wieku uznawana jest za najbardziej właściwą do stymulowania w celu uzyskania efektu przeciwdepresyjnego. Większość badań innych autorów opiera się na stymulacji właśnie tego obszaru [41–43]. Badania innych autorów potwierdziły istnienie innych okolic mózgowia z metaboliczną dysfunkcją u chorych z depresją za pomocą technik funkcjonalnego neuroobrazowania [60, 61]. Obszary takie znajdują się w przyśrodkowych i podstawnych okolicach półkul mózgowych, które nie są dostępne dla stymulacji TMS. TMS mogłaby okazać się skuteczna w diagnostyce metodą czynnościowego neuroobrazowania – do identyfikowania zaburzonych metabolicznie struktur i terapii w przypadku pacjentów, u których zaburzenie rozpoznano na powierzchniach grzbietowo-bocznych półkul mózgowych.

Mimo względnie dużej powierzchni cewek stymulacyjnych stosowanych w TMS, jedynie niewielki ich obszar w obrębie promienia wewnętrznego jest w stanie wyzwolić efektywną stymulację okolic korowych. Aby przeprowadzić stymulację TMS dokładnie zidentyfikowanego substratu korowego, konieczne jest wykorzystanie dodatkowej techniki – neuronawigacji. Dopiero niedawno pojawiły się pierwsze prace na temat przedstymulacyjnego oznaczania okolic z dysfunkcjami metabolicznymi, które mogą być poddane stymulacji TMS [62–64].

Konieczność zastosowania dwóch dodatkowych technik (funkcjonalnego neuroobrazowania i neuronawigacji) powoduje, że metoda przezczaszkowej stymulacji magnetycznej TMS staje się mało przyjazna. Zrezygnowanie z obu dodatkowych metod pomocniczych, tj. przeprowadzanie niedrgawkowej stymulacji TMS „na ślepo”, powoduje, iż realna skuteczność przeciwdepresyjna tej metody szacowana jest na poziomie jedynie 20–40%.

Wnioski

Wiele lat badań wykazało, iż metoda TMS charakteryzuje się łagodnym lub niewielkim oddziaływaniem przeciwdepresyjnym. W badaniach własnych nie udało się wykazać działania przeciwdepresyjnego. Podjęto próby wyjaśnienia przyczyn uzyskanych wyników.

Badania nad techniką TMS miały walor bardziej poznawczy niż pozwalający na wdrożenie tej techniki jako alternatywy dla zabiegów elektrowstrząsowych (EW). Wydaje się jednak, że kontynuowanie badań nad TMS jest konieczne – głównie w celu zoptymalizowania parametrów i warunków stymulacji. ■

Literatura

1. B. Beer: *Über das Auftreten einer objektiven Lichtempfindung in magnetischen Felde*, Klin Wochenschr, vol. 15, 1902, s. 108-109.
2. K. Dunlap: *Visual sensations from the alternating magnetic field*, Science, vol. 33, 1911, s. 68-71.
3. S.P. Thompson: *A physiological effect of an alternating magnetic field*, Proc R Soc Med, vol. 82, 1910, s. 396-398.
4. F. Ollendorf: *Beiträge zur Elektrodynamik des Elektroschocks. III. Der induktive Schock*, Archiv für Elektrotechnik, vol. 48, 1964, s. 421-444.
5. O. Grünner: *Proceedings: Differential effects of electromagnetic fields in the treatment of neuroses and depression*, Act Nerv Super (Praha), vol. 17, 1975, s. 294-296.
6. A.T. Barker, R. Jalinous, I.L. Freeston: *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*, Lancet, vol. 1(8437), 1985, s. 1106-1107.
7. J. Cadwell: *Principles of magnetolectric stimulation*, [w:] S. Chokroverty (red.): *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworths, Boston 1990, s. 13-32.
8. D. Claus: *Magnetic stimulation – technical aspects*, [w:] W.J. Levy, R.Q. Cracco, A.T. Barker, J. Rothwell (red.): *Magnetic motor stimulation – basic principles and clinical experience*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, vol. 43, 1991, s. 249-254.
9. T. Zyss: *Czy terapia elektrowstrząsowa musi być „wstrząsowa” – hipoteza stymulacji magnetycznej mózgu jako nowej terapii psychiatrycznej*, Psychiatr. Pol., vol. 26, 1992, s. 531-541.
10. R. Abrams: *Electroconvulsive therapy*, Somatics Inc., Lake Bluff 1994.
11. M. Fink: *Convulsive therapy theory and practice*, Raven Press, New York 1985.
12. G. Höflich, S. Kasper, A. Hufnagel, S. Ruhrmann, H.-J. Möller: *Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases*, Human Psychopharmacology, vol. 8, 1993, s. 361-365.
13. M. Ravnborg, G.M. Knudsen, M. Blinkenberg: *No effect of pulsed magnetic stimulation on the blood-brain barrier in rats*, Neuroscience, vol. 38, 1990, s. 277-280.
14. S.A. Counter: *Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal mode*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, vol. 89, 1993, s. 341-348.
15. R.H. Belmaker, N. Grisaru: *Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS*, J. ECT, vol. 14, 1998, s. 194-205.
16. R.R. Ji, T.E. Schlaepfer, C.D. Aizenman, C.M. Epstein, D. Qiu, J.C. Huang, F. Rupp: *Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain*, Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 95, 1998, s. 15635-15640.
17. S.H. Lisanby, R.H. Belmaker: *Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS)*, Depress Anxiety, vol. 12, 2000, s. 178-187.
18. T. Zyss, Z. Górka, M. Kowalska, J. Vetulani: *Preliminary comparison of behavioral and biochemical effects of chronic transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive shock in the rat*, Biol Psychiatry, vol. 42, 1997, s. 920-924.
19. T. Zyss, J. Mamczarz, A. Roman, J. Vetulani: *Comparison of effectiveness of two schedules of rapid transcranial magnetic stimulation on enhancement of responsiveness to apomorphine*, Pol J Pharmacol, vol. 51, 1999, s. 363-366.
20. T. Zyss, J. Mamczarz, J. Vetulani: *The influence of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) parameters on rTMS effects in Porsolt's forced swimming test*, Int J Neuropsychopharmacol, vol. 2, 1999, s. 31-34.
21. T. Zyss, D. Adamek, A. Zięba, J. Vetulani, J. Mamczarz, J. Mika: *Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna a zabiegi elektrowstrząsowe – badania neuroanatomiczne u szczura*, Psychiatr. Pol., vol. 34, 2000, s. 655-675.
22. D. Dressler, E. Voth, M. Feldmann, R. Benecke: *Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography*, Neurosci Lett, vol. 119, 1990, s. 153-155.
23. A. Pascual-Leone, C.M. Houser, K. Reese, L.I. Shotland, J. Grafman, S. Sato, J. Valls-Solé, J.P. Brasil-Neto, E.M. Wassermann, L.G. Cohen: *Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, vol. 89, 1993, s. 120-130.
24. M. Jahanshahi, M.C. Ridding, P. Limousin, P. Profice, W. Fogel, D. Dressler, R. Fuller, R.G. Brown, P. Brown, J.C. Rothwell: *Rapid rate transcranial magnetic stimulation – a safety study*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, vol. 105, 1997, s. 422-429.
25. T. Zyss, M. Orłowiejska-Gillert, D. Szwabowska, J. Kajzer, W. Ciołkiewicz: *Ocena wpływu silnego impulsowego pola magnetycznego na funkcje poznawcze i sferę emocjonalną – badania na zdrowych ochotnikach*, [w:] *Degradacja środowiska przyrodniczego a zdrowie człowieka*, Tarnowska Agencja Rozwoju Regionalnego SA, Tarnów 1998, s. 375-387.
26. T. Zyss, M. Orłowiejska-Gillert, D. Szwabowska, M. Banach, J. Kajzer, E. Mańko, A. Brodkiewicz: *Transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: neurophysiological, hormonal and neuropsychological effects*, [w:] R. Panuszka (red.): *Structures – waves – biomedical engineering*, Polish Acoustical Society, vol. 10(2), 2001, s. 191-198.
27. M.S. George, E.M. Wassermann, W.A. Williams, A. Callahan, T.A. Ketter, P. Basser, M. Hallett, R.M. Post: *Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression*, Neuroreport, vol. 6, 1995, s. 1853-1856.

28. A. Pascual-Leone, J. Keenan, S. Freund, Z. Stinchfield, J.M. Tormos, A. Parker, J. Ives, J. Erb, R. Bimbaum: *Repetitive transcranial magnetic stimulation trials in depression*, *Europ Neuropsychopharmacol*, vol. 8, 1998, s. 123-124.
29. E.M. Wassermann: *Applications of rTMS in psychiatric disorders*, *EEG Clin Neurophysiol*, vol. 103, 1997, s. 49.
30. E. Klein, I. Kreinin, A. Chistyakov, D. Koren, L. Mecz, S. Marmur, D. Ben-Shachar, M. Feinsod: *Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study*, *Arch Gen Psychiatry*, vol. 56, 1999, s. 315-320.
31. F. Padberg, P. Zwanzger, M.E. Keck, N. Kathmann, P. Mikhaiel, R. Ella, P. Rupprecht, H. Thoma, H. Hampel, N. Toschi, H.J. Möller: *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity*, *Neuropsychopharmacology*, vol. 27, 2002, s. 638-645.
32. D. Rossini, A. Lucca, R. Zanardi, L. Magri, E. Smeraldi: *Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial*, *Psychiatry Res*, vol. 137, 2005, s. 1-10.
33. R.W. Lam, P. Chan, M. Wilkins-Ho, L.N. Yatham: *Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis*, *Can J Psychiatry*, vol. 53, 2008, s. 621-631.
34. E.M. Wassermann: *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*, vol. 108, 1998, s. 1-16.
35. *Depression – five new treatments*, *Harv Health Lett*, vol. 25, 2000, s. 2-3.
36. T. Zyss, A. Krawczyk, B. Sawicki: *Biofizyka techniki elektrowstrząsowej*, [w:] R.T. Hese, T. Zyss (red.): *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*, Elsevier – Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2007, s. 7-23.
37. T. Zyss, A. Krawczyk: *Magnetyczna stymulacja mózgu w leczeniu depresji: w poszukiwaniu efektywnych parametrów stymulacji*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 30, 1996, s. 611-628.
38. T. Zyss, A. Krawczyk: *Ewolucja aparatury do stymulacji indukcyjnej układu nerwowego – od d'Arsonvala do techniki powtarzalnej szybko-częstotłiwiej przeczaskowej stymulacji magnetycznej (rTMS)*, [w:] A. Krawczyk (red.): *Bioelektromagnetyzm*, Instytut Naukowo-Badawczy ZTUREK, Warszawa 2002, s. 47-70.
39. T. Zyss, A. Domino, J. Seńkowski, S. Gierlik, D. Gierlik: *A high-frequency magnetic stimulator for prolonged rapid rate transcranial stimulation (rTMS)*, [w:] P. Di Barba, A. Savini (red.): *Non-linear electromagnetic systems*, vol. 18, IOS Press, Amsterdam 2000, s. 729-732.
40. T. Zyss (red.): *Technika przeczaskowej stymulacji magnetycznej: zagadnienia aparaturowe*, Wydawnictwo Medyczne, Kraków 2009.
41. A. Pascual-Leone, B. Rubio, F. Pallardó, M.D. Catalá: *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression*, *Lancet*, vol. 348, 1996, s. 233-237.
42. M.S. George, E.M. Wassermann, T.A. Kimbrell, H.J.T. Little, W.E. Williams, A.L. Danielson, B.D. Greenberg, M. Hallett, R.M. Post: *Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial*, *Am J Psychiatry*, vol. 154, 1997, s. 1752-1756.
43. D.J. Schutter: *Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis*, *Psychol Med*, vol. 39, 2009, s. 65-75.
44. *Somatics: Operating manual – Thymatron IV*, Somatics Inc., Lake Bluff 2000.
45. T. Zyss: *Przechaskowa stymulacja magnetyczna TMS w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 45, 2011, s. 117-134.
46. T. Zyss: *Stymulacja nerwu błędnego*, [w:] T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek (red.): *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*, Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2009, s. 22-76.
47. T. Zyss: *Elektrowstrząsy oraz inne nowe techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 45, 2011, s. 97-116.
48. T. Zyss (red.): *Zabiegi elektrowstrząsowe i przechaskowa stymulacja magnetyczna: porównanie technik przy pomocy modelowania komputerowego*, Wydawnictwo Medyczne, Kraków 2009.
49. T. Zyss, A. Krawczyk, A. Zięba, D. Dudek, R.T. Hese, P. Drzymała, S. Wiak, B. Sawicki, J. Starzyński, R. Szmurło, S. Wincenciak: *Komputerowe modelowanie zabiegów elektrowstrząsowych i przechaskowej stymulacji magnetycznej – czyli wyjaśnienie słabej skuteczności metody magnetycznej*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 44, 2010, s. 835-851.
50. B. Sawicki, R. Szmurło, J. Starzyński, W. Wincenciak, T. Zyss: *Jak silna może być stymulacja magnetyczna?*, *Bioelektromagnetyzm – teoria i praktyka*, Warszawa–Kraków 2005.
51. E.H. Bae, L.M. Schrader, K. Machii, M. Alonso-Alonso, J.J. Jr. Rivielo, A. Pascual-Leone, A. Rotenberg: *Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature*, *Epilepsy Behav*, vol. 10, 2007, s. 521-528.
52. S. Rossi, M. Hallett, P.M. Rossini, A. Pascual-Leone: *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*, *Clin Neurophysiol*, vol. 120, 2009, s. 2008-2039.
53. T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek, B. Sawicki, A. Krawczyk, J. Starzyński, R. Szmurło, S. Wincenciak, M. Siwek, A. Wróbel, W. Datka, W. Grabski: *Dwa przypadki ujawnienia się czynności napadowej EEG w przypadku zastosowania stymulacji magnetycznej mózgu z częstością 50 Hz*, XVI Jubileuszowe Sympozjum Środowiskowe PTZE, Wisła 2006, s. 237-240.
54. T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek, M. Siwek, A. Wróbel, W. Datka, B. Grabski: *Stymulacja magnetyczna rTMS z częstością 50 Hz, czyli krok w kierunku terapii magnetowstrząsowej MST*, XII Konferencja naukowo-szkoleniowa farmakoterapia, psychoterapia i rehabilitacja zaburzeń afektywnych – zaburzenia afektywne – od teorii do praktyki, Zakopane 2007, s. 47-48.
55. T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek, R.T. Hese, B. Grabski, W. Datka, M. Banach: *Wstrząsy magnetyczne*, [w:] T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek (red.): *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*, Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2009, s. 77-107.
56. T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek, R.T. Hese: *Wstrząsy magnetyczne – nowa metoda terapii depresji czy tylko jedna z technik wyzwalania czynności napadowej?*, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, vol. 4, 2009, s. 68-80.
57. T. Zyss: *Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji – opis metody i kilka krytycznych uwag*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 44, 2010, s. 71-88.
58. T. Zyss, A. Zięba, R.T. Hese, D. Dudek, M. Banach, B. Grabski, W. Datka: *Głęboka stymulacja mózgu*, [w:] T. Zyss, A. Zięba, D. Dudek (red.): *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*, Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2009, s. 108-160.
59. T. Zyss, A. Zięba, R.T. Hese, D. Dudek, B. Grabski: *Głęboka stymulacja mózgu – najnowszą fizykalną metodą leczenia depresji*, *Psychiatr. Pol.*, vol. 44, 2010, s. 301-317.
60. W.C. Drevets, J.L. Price: *Neuroimaging and neuropathological studies of mood disorders*, [w:] J. Licinio, M.-L. Wong (red.): *Biology of depression. From novel insights to therapeutic strategies*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2005, s. 427-465.
61. S. Rigucci, G. Serafini, M. Pompili, G.D. Kotzalidis, R. Tatarelli: *Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies*, *World J Biol Psychiatry*, vol. 11, 2010, s. 165-180.
62. U. Herwig, C. Schönfeldt-Lecuona, A.P. Wunderlich, C. von Tiesenhäusen, A. Thielscher, H. Walter, M. Spitzer: *The navigation of transcranial magnetic stimulation*, *Psychiatry Res*, vol. 108, 2001, s. 123-131.
63. B. Dell'Osso, E. Mundo, N. D'Urso, S. Pozzoli, M. Buoli, M. Ciabatti, M. Rosanova, M. Massimini, V. Bellina, M. Mariotti, A.C. Altamura: *Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression*, *Bipolar Disord*, vol. 11, 2009, s. 76-81.
64. P.B. Fitzgerald, K. Hoy, S. McQueen, J.J. Maller, S. Herring, R. Segrave, M. Bailey, G. Been, J. Kulkarni, Z.J. Daskalakis: *A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression*, *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, 2009, s. 1255-1262.

otrzymano / received: 19.05.2011
wersja poprawiona / revised version: 02.09.2011
zaakceptowano / accepted: 18.11.2011