

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA
(TMS) ZA TERAPEVTSKE NAMENE

KRISTJAN BAJEC

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Transkraniialna magnetna stimulacija (TMS) za terapevtske namene

(Transcranial magnetic stimulation (TMS) for therapeutic purposes)

Ime in priimek: Kristjan Bajec

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad

Somentor: asist. dr. Bojan Rojc

Koper, april 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Kristjan BAJEC

Naslov zaključne naloge: Transkraniialna magnetna stimulacija (TMS) za terapevtske namene

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 46 Število slik: 6

Število referenc: 96

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad

Somentor: asist. dr. Bojan Rojc

Ključne besede: TMS, rTMS, depresija, parametri stimulacije, učinkovitost terapije, možganska aktivnost

Izvleček:

Zaključna naloga obravnava tematiko vpliva transkraniialne magnetne stimulacije (TMS) na osrednje živčevje, in sicer v povezavi z zdravljenjem nekaterih psihiatričnih in nevroloških bolezni s poudarkom na delovanju TMS pri zdravljenju depresije. V nalogi predstavimo osnovne principe in mehanizme delovanja TMS in skušamo na nevrofiziološkem nivoju razumeti spremembe, ki jih TMS povzroča v možganih. Poskušali bomo opisati, kako magnetna polja vplivajo na plastičnost možganov in kako lahko to preko metode, imenovane repetitivna transkraniialna magnetna stimulacija (rTMS), uporabljamo za terapevtske namene. Pregledali bomo učinkovitost uporabe TMS za terapevtske namene in na primeru depresivne motnje, neodzivne na zdravljenje, predstavili najučinkovitejše parametre. Ta primer smo izbrali, ker ima TMS največjo učinkovitost prav pri depresivni motnji. Izkaže se, da razvoj zdravljenja z rTMS poteka v smeri večje jakosti, intenzivnosti, višje frekvence, večjega števila seans in večjega števila izdanih impulzov na seanso. Poleg tega se oblikujejo novi pristopi, s katerimi želi stroka interdisciplinarno izboljšati učinkovitost zdravljenja. Tako se izboljšuje tehnologija sistema TMS (zmogljivejše zunanje komponente in programska oprema), optimizira se obstoječe protokole, preverja se nove pristope v sodelovanju s funkcijskimi tehnikami in spodbuja se sodelovanje TMS terapije z drugimi vrstami terapij (psihoterapija, farmakoterapija, fizioterapija). Čeprav so rezultati in učinkovitost pri nekaterih patoloških stanjih nizki, predstavlja TMS prav zaradi svojih zanemarljivih stranskih učinkov obetavno tehnologijo, ki se jo splača optimizirati in bolje razumeti.

Key words documentation

Name and SURNAME: Kristjan BAJEC

Title of the final project paper: Transcranial magnetic stimulation (TMS) for therapeutic purposes

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 46 Number of figures: 6

Number of references: 96

Mentor: Assoc. Prof. Anton Grad, PhD

Co-Mentor: Assist. Bojan Rojc, PhD

Keywords: TMS, rTMS, depression, stimulation parameters, therapy effectiveness, brain activity

Abstract:

This thesis deals with the subject of transcranial magnetic stimulation (TMS) influence on the central nervous system in connection with the treatment of certain psychiatric and neurological diseases with an emphasis on the operation of TMS in the treatment of depression. In this paper the basic principles and mechanisms of TMS operation are presented and at the same time we scrutinize the neurophysiological changes caused in the brain by TMS. We try to describe how magnetic fields affect the plasticity of the brain and how this can be used for therapeutic purposes through the method called repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Furthermore we review the effectiveness of the TMS use for therapeutic purposes and we present the most effective parameters of stimulation in the case of major depressive disorder (MDD). This example was chosen because the TMS is most effective in the case mentioned above. It turns out that the development of rTMS treatment runs in the direction of higher intensity, higher frequency, higher number of therapy sessions and higher number of impulses released in the session. In addition, new approaches have been developed with which the scientific profession wants to improve the effectiveness of treatment in the sphere of various disciplines. In this way the technology of the TMS improves (more powerful external components and software), the existing protocols are being optimized, new approaches are examined in collaboration with functional techniques and the participation of TMS therapy with other types of therapies (psychotherapy, pharmacotherapy, physiotherapy) are being encouraged. Although the results of studies and efficacy of TMS in some pathological conditions are low, TMS, due to its negligible side effects, is a promising technology that can be better optimized and understood.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS)	2
2.1	Zgodovina in potreba po TMS	2
2.2	Nevrofiziološko ozadje	3
2.3	Osnovni principi in mehanizmi delovanja TMS	4
2.3.1	Učinek »umetne lezije«	4
2.4	Vrste tuljav.....	5
2.5	TMS metode	7
2.5.1	Enopulzna TMS	7
2.5.2	Parnopulzna TMS (ppTMS)	7
2.5.3	Repetitivna TMS (rTMS)	7
3	REPETITIVNA TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (rTMS).....	10
3.1	Razlogi za uporabo rTMS	10
3.2	Osnovni principi in mehanizmi delovanja rTMS.....	10
4	TERAPEVTSKA UPORABA rTMS	12
4.1	Depresija	12
4.1.1	Stimulacijski protokoli	14
4.1.2	rTMS v primerjavi z antidepressivi	19
4.1.3	rTMS v primerjavi z EKT	19
4.1.4	Zaključki.....	20
4.2	rTMS pri drugih nevroloških in psihiatričnih motnjah.....	21
4.2.1	Kronična bolečina.....	21
4.2.2	Možganska kap	22
4.2.3	Migrena.....	22
4.2.4	Shizofrenija.....	23
4.2.5	Epilepsija	23
4.2.6	Parkinsonova Bolezen	24
5	STRANSKI UČINKI, VARNOST IN ETIKA PRI UPORABI TMS	25
5.1	Varnost.....	25
5.2	Stranski učinki	25
5.3	Etika.....	26

6	OMEJITVE TMS	28
7	SKLEPI.....	29
8	LITERATURA IN VIRI.....	31

KAZALO SLIK

<i>Slika 2.01.</i> Shematski prikaz različnih vrst TMS tuljav. (od leve proti desni) Okrogla tuljava, metuljasta tuljava, dvojno-stožičasta tuljava, H-tuljava.	6
<i>Slika 2.02.</i> Prikaz enostavnih (LF rTMS in HF rTMS) in novejših (cTBS in iTBS) rTMS protokolov.....	9
<i>Slika 4.01.</i> Prikaz območja (levega) dorzolateralnega prefrontalnega korteksa.....	17
<i>Slika 4.02.</i> NeuroStar TMS terapevtski sistem. Prikaz najučinkovitejših parametrov.....	21
<i>Slika 5.01.</i> Možni stranski učinki TMS glede na določen protokol	26
<i>Slika 7.01.</i> Povzetek priporočil/učinkovitosti potencialnih terapevtskih aplikacij rTMS glede na klinično indikacijo.....	29

SEZNAM KRATIC

cTBS – neprekinjena TBS (ang. »continuous TBS«)

EEG – elektroencefalografija

DLPFC – dorzolateralni prefrontalni korteks

EKT – elektrokonvulzivna terapija

EMG – elektromiografija

FDA – Uprava ZDA za hrano in zdravila (ang. »Food and Drug Administration«)

fMRI – funkcijsko magnetnoresonančno slikanje

GMS – globoko možganska stimulacija

HF-rTMS – Visoko-frekvenčna rTMS (ang. »High frequency – rTMS«)

ISI – meddražljajski interval (ang. »Interstimulus interval«)

iTBS – intermitentna TBS

ITI – interval med vlaki impulzov (ang. »inter-train interval«)

LF-rTMS – Nizko-frekvenčna rTMS (ang. »Low frequency – rTMS«)

LTD – dolgoročna depresija (ang. »long term depression«)

LTP – dolgoročna potenciacija (ang. »long term potentiation«)

M1 – primarni motorični korteks

MDD – velika depresivna motnja (ang. »major depressive disorder«)

MEP – motorično evocirani potencial

MK – motorični korteks

MP – motorični prag

PB – Parkinsonova bolezen

PET – pozitronska emisijska tomografija

ppTMS – parno-impulzna TMS

rTMS – repetitivna transkraniialna stimulacija

SVH – slušno verbalne halucinacije

TBS – theta burst stimulacija

TEP – TMS-evociran potencial

TES – transkraniialna električna stimulacija

TMS – transkraniialna magnetna stimulacija

V1 – primarni vizualni korteks

1 UVOD

Transkraniialna magnetna stimulacija (TMS) ni več nova eksperimentalna metoda, ampak gre za že uveljavljeno terapevtsko in diagnostično tehniko v klinični praksi. Na stotine kliničnih pacientov se s pomočjo te metode vsako leto zdravi zaradi depresije, ki je odporna na zdravljenje, uporablja pa se jo tudi pred kirurškimi in drugimi terapevtskimi posegi za vzpostavitev podrobne kortikalne motorične ali jezikovne karte (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone, 2014).

Potreba po neinvazivnih metodah in tehnikah stimulacije, po preučevanju možganov in potencialnih terapevtskih metodah, se je v zadnjih letih zelo povečala. To dokazuje dejstvo, da se je na temo »Transkraniialne magnetne stimulacije« štivilo objavljenih člankov na leto, od leta 2000 do 2009, podvojilo. Ravno tako se štivilo laboratorijev, ki uporabljajo TMS, hitro večja (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009).

Poleg tega je TMS dragoceno nevroznanstveno orodje, pri čemer se številni pacienti in zdravi prostovoljci vsako leto vključujejo v raziskovalne študije, ki uporabljajo TMS za karakterizacijo kortikalne plastičnosti, vrednotijo kortikospinalno povezljivost, raziskujejo vzročne odnose med možgansko aktivnostjo in vedenjem, pregledujejo vpliv farmakoloških in drugih posegov, itd. Trenutno potekajo klinična raziskovanja po svetu, ki raziskujejo učinke TMS pri različnih boleznih in motnjah, vključno z depresijo, avtizmom, epilepsijo, migreno, tinitusom, možgansko kapjo, shizofrenijo, Parkinsonovo boleznijo in Alzheimerjevo boleznijo (Rotenberg et al., 2014).

Ravno zaradi širokega razpona uporabe TMS je namen zaključne naloge predvsem predstaviti TMS kot uporabno terapevtsko metodo zdravljenja nekaterih psihiatričnih in nevroloških motenj.

Zaradi vedno širše rabe TMS so mnjenja v stroki o njej različna. Po eni strani uporaba TMS strokovnjakom omogoča boljše in globlje raziskovanje tehnoloških, znanstvenih, diagnostičnih in terapevtskih možnosti, po drugi strani pa je zaradi vedno večjega števila uporabnikov TMS vedno težje ohranjati razumevanje osnovnih in nastajajočih metodologij. Ravno v tem obziru se skriva prvi cilj zaključne naloge, ki je opis in razumevanje osnovnih principov delovanja TMS. Na začetku bomo predstavili mehanizme delovanja TMS in njen vpliv na plastičnost možganov.

Drugi cilj zaključne naloge se osredotoča na številne vidike uporabe TMS, predvsem terapevtsko uporabo specifične metode, imenovane repetitivna TMS (rTMS). Preko njenega delovanja bomo na primeru različnih nevroloških in psihiatričnih motenj opisali različne protokole, metode in uporabljeno metodologijo. Pregledali bomo, kateri stimulacijski protokoli so najbolj učinkoviti in kako se razvijajo.

TMS zaradi svoje neinvazivne narave in z uporabo elektromagnetnega polja bistveno zmanjša občutek nelagodja med samo stimulacijo in tako predstavlja koristno orodje z zelo malo ali brez stranskih učinkov. Tretji cilj zaključne naloge je tako nakazati smer za potencialne izboljšave, z namenom promocije TMS.

2 TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS)

2.1 Zgodovina in potreba po TMS

Uporaba elektrike in magnetnih polj v medicinskih namenih ima dolgo, a ne vedno prepoznavno zgodovino. Prvi zapisi o uporabi električnih tehnik v medicini segajo vse do Rimskega imperija, leta 46 n.š., ko je Scribonius Largus, zdravnik cesarja Tiberiusa, opisal uporabo električnih skatov (vodna žival, zmožna električnega šoka) v medicinske namene (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Znanost se je z električno stimulacijo živcev in mišic začela zares ukvarjati že okrog leta 1790 v Italiji, ko sta Luigi Galvani, profesor anatomije na univerzi v Bologni, in Alessandro Volta s svojimi bioelektričnimi poskusi ugotovila, da so živci prevodniki, ki prevajajo informacije po živčnem sistemu. Galvani je prvi opazoval trzanje mišice pri žabi pod vplivom elektrike, medtem ko je Volta dokazal, da »galvanski« učinek ne potrebuje direktnega kontakta z živaljo (Becker & Marino, 1982).

Sodoben koncept transkraniialne magnetne stimulacije (TMS) si zaradi pomanjkanja znanja o lastnostih magnetnih polj in njihovem odnosu do električnih tokov ni bilo mogoče zamisliti pred začetkom 18. stoletja. Prvi, ki je opisal in odkril načela indukcije elektromagnetnega polja, je bil Michael Faraday leta 1831. Njegova načela določajo, da je tok lahko induciran v sekundarnem tokokrogu, kadar se njegov odnos do primarnega kroga spreminja na več različnih načinov, vključno s tem, da se primarni tok vklopi ali izklopi, ali da se primarni tok premakne glede na sekundarni tok. Faraday je opisal, da je ta učinek produkt magnetnega pretoka s spreminjajočo smerjo in da bi spremembe v magnetnem pretoku inducirale električno polje (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Leta 1980 sta Merton in Morton uspešno izvedla transkraniialno električno stimulacijo (TES) motoričnega korteksa (MK), pri kateri sta skozi lasišče zavestnega človeka aplicirala enosmerni električni tok. Za aktivacijo MK sta uporabila kratke, visokonapetostne električne šoke. TES je povzročila trzaj v kontralateralni mišici roke – motorični evocirani potencial (MEP), ki je viden na elektromiografiji (EMG). Hitro je bilo jasno, da bo ta metoda uporabna za številne namene, vendar je problem s TES ravno v tem, da je neprijetna in boleča zaradi simultane stimulacije bolečinskih vlaken v skalpu (Sohn, Benninger, & Hallett, 2017). Leta 1985 so Barker in kolegi predlagali zamenjavo TES s TMS. Prikazali so, da je živčevje mogoče stimulirati z uporabo transkraniialne magnetne stimulacije, in to v odsotnosti ali z zelo malo bolečine ali neprijetnih občutij. Ta študija je zaradi uporabe elektromagnetnega polja bistveno zmanjšala občutek nelagodja zaradi samega postopka, hkrati pa je omogočila odkrivanje povezav med motorično skorjo in ostalimi deli živčnega sistema.

TMS si lahko tako najbolje zamislimo kot »brezelektrodno električno stimulacijo možganov preko elektromagnetne indukcije« (Rotenberg et al., 2014).

TMS se sedaj pogosto uporablja v klinični nevrologiji za preučevanje motoričnih evociranih potencialov – čas pretečen od začetka živčnega impulza iz centralnega živčnega sistema vse do njegovega prihoda v tarčno mišico. Poleg same uporabe TMS v raziskovalne namene, ima TMS v nekaterih svojih oblikah tudi terapevtski potencial, zato je bila TMS leta 2002 odobrena kot terapevtska opcija za depresijo, odporno na

zdravljenje. V letu 2008 pa je FDA odobrila NeuroStar TMS terapijo kot uspešno terapijo za depresijo (Greenbrook TMS NeuroHealth Centers, 2011).

Število laboratorijev, ki uporabljajo TMS v terapevtske ali nevroznanstvene namene in posledično tudi raziskave na zdravih ljudeh in pacientih z različnimi nevrološkimi in psihiatričnimi motnjami, se v zadnjih 20 letih hitro dviga. Pričakovano je še večje število objavljenih člankov o terapevtski uporabi TMS in njeni aplikativni vrednosti (Rossi et al., 2009).

2.2 Nevrofiziološko ozadje

TMS je edinstvena eksperimentalna metoda, ki raziskovalcem omogoča neinvazivno stimulacijo in raziskovanje korteksa tako pri zdravih kot pri obolelih posameznikih (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985). Uporablja se jo tako v raziskovalne namene – za merjenje kortikalne inhibicije in plastičnosti, kot metodo za raziskovanje kognitivnih mehanizmov in kot terapevtsko orodje pri boleznih, kot so depresija in shizofrenija (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Za magnetno stimulacijo je v tuljavi žice proizveden kratek, visokonapetostni (običajno več tisoč amperov v razponu 200 μ s) električni tok. Magnetna tuljava je nameščena nad lasiščem. Magnetno polje je inducirano pravokotno na ravnino tuljave. Hitro spreminjajoče magnetno polje inducira električni tok v vsaki prevodni strukturi v bližini, s smerjo toka vzporedno z magnetno tuljavo, vendar v nasprotni smeri (Sohn et al., 2017).

Pri poskusnih živalih, enojni električni dražljaj z intenzivnostjo praga v motoričnem korteksu proizvede padajoče akcijske potenciale v kortikospinalnem traktu z enakomerno hitrostjo v približno 1,5 milisekundnih intervalih. Prvi skupek akcijskih potencialov se imenuje D-val (ang. direct wave), za katerega se predpostavlja, da izvira iz neposredne aktivacije piramidalnega trakta. Sledeči akcijski potenciali se imenujejo I-vali (ang. indirect wave), ki so predvidoma doseženi s pomočjo trans-sinaptične aktivacije piramidalnega trakta v intrinzičnem kortiko kortikalnem krogu (Sohn et al., 2017). TMS v padajočih piramidalnih nevronih proizvaja tako D- kot tudi I-valove. V nasprotju z električno stimulacijo, ki prednostno vzbuja D-valove, TMS pri intenzivnosti praga pogosto proizvaja kortikospinalne akcijske potenciale z I-valovi in to brez D-vala (Ziemann & Rothwell, 2000). Te ugotovitve kažejo na to, da TMS aktivira piramidalne nevrone posredno, preko sinaptičnih aktivacij in ne neposredno, domnevno zaradi smeri njenega toka (Klömjai, Katz, & Lackmy-Vallée, 2015).

Različne meritve, opravljene s TMS, se uporabljajo za oceno vzdražljivosti možganske skorje in kortikospinalni prenos in so koristne pri razumevanju sprememb v fiziologiji možganov pri zdravih in obolelih posameznikih. Poleg testiranja kortikospinalnega trakta se TMS uporablja za raziskovanje facilitatornih in inhibitornih (zaviralnih) mehanizmov motornega korteksa (Brazier & Aminoff, 2012).

Kortikalni odgovori so odvisni od ravnotežja med različnimi dražljaji (Ni & Chen, 2008). Odvisno od stimulacijskih protokolov se TMS lahko uporablja za testiranje različnih inhibitornih in facilitatornih poti v primarnem motoričnem korteksu (M1) (Wagle-Shukla, Ni, Gunraj, Bahl, & Chen, 2009).

2.3 Osnovni principi in mehanizmi delovanja TMS

Pri TMS izrabljamo visokonapetostno magnetno polje, ki nastane v bakreni tuljavi, po kateri teče električni tok v kratkih močnih sunkih. Tako nastanejo impulzna magnetna polja, velika 1-10 mT. Če tuljavo položimo nad lobanjo, magnetno polje inducira v možganovini tokove, ki so dovolj močni, da povzročijo bodisi depolarizacijo ali hiperpolarizacijo živčnih celic (Goljar & Globokar, 2013).

Kot opisano, lahko elektromagnetna polja, ki so inducirana nad nevroni, vzburijo te celice. Elektromagnetno polje bo proizvedlo električni tok v znotrajceličnem in zunajceličnem prostoru. To povzroči depolarizacijo živčnih celic in tako se sprožijo akcijski potenciali. Inducirano električno polje spremeni mirovni membranski potencial. Ko je sprememba dovolj velika, pride do depolarizacije in preseže se potencial praga. Električna polja so zaradi lasišča, lobanje in drugih tkiv omejena. Ravno nasprotno je pri magnetnih poljih, ki ne doživijo nobene odpornosti pri zgoraj omenjenih strukturah.

Veze pri TMS vključuje kondenzator, tiristor stikalo in tuljavo. Polnjenje in praznjenje kondenzatorja sta nadzorovana s tiristor stikalom, ki deluje kot vrata za prevajanje električnega polja skozi tuljavo. Nastalo polje je lahko enofazno ali dvofazno in je odvisno od lastnosti vezja, ki se ga uporablja. Komercialno dostopni stimulatorji proizvajajo dve vrsti pulzov: dvofazni pulz ali enofazni pulz. Dvofazni pulz je sinusni in traja manj časa kot enofazni pulz, ki vključuje hiter dvig iz nule, nato pa počasi pada nazaj na nulo. Pri dostopnih stimulatorjih je uporabljenih več različnih vrst tuljav, ki jih bomo v naslednjem poglavju tudi podrobneje opisali (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

2.3.1 Učinek »umetne lezije«

Po predstavitvi TMS leta 1985 je kmalu postalo jasno, da se TMS lahko uporablja za motenje kortikalnega procesiranja (Siebner, Hartwigsen, Kassuba, & Rothwell, 2009). TMS lahko na primer za kratek čas zatre vizualno percepcijo, kadar je enojni TMS pulz sprožen nad okcipitalnim režnjem, 80 – 100 ms po nastopu dražljaja (Amassian et al., 1989). Ta način motenega učinka TMS na možganske funkcije imenujemo »virtualna ali umetna lezija« (Bestmann, 2008; Pascual-Leone, Walsh, & Rothwell, 2000). Navadno se za tak učinek uporabi enofazni pulz ali kratek visokofrekvenčni vlak stimulacije tarčnega kortikalnega področja med eksperimentalno nalogo. Ta pristop je sedaj široko uporabljen v kognitivni nevroznanosti za akutno motenje različnih možganskih funkcij, vključno s percepcijo, motorično izvedbo naloge in višjimi kognitivnimi procesi (Siebner et al., 2009).

Kadar govorimo o učinku »umetne lezije«, so pomembne tri lastnosti. Prvič, električni pulz, induciran v možganih, je zelo kratkotrajen. Običajen enofazni pulz traja 200 μ s, kar vodi do sinhronne aktivacije nevronov (Bestmann, 2008; Siebner et al., 2009).

Drugič, stimulacija ni goriščna. Z uporabo krožne tuljave TMS se največje električno polje, inducirano v možganih, nahaja krožno pod tuljavo. Težko je podati točen odgovor o volumnu stimuliranega tkiva s katerokoli TMS tuljavo. To je odvisno tako od geometrije tuljave kot tudi od intenzivnosti stimulacije ter električnih lastnosti možganske skorje pod tuljavo. Če je cilj stimulacije ravno natančnost stimuliranega območja, potem je zaželena uporaba čim nižje intenzivnosti, ker tako preprečimo nenamerno aktiviranje oddaljenih

struktur. Tudi če je cilj stimulacije natančnost, še vedno govorimo o stimulaciji nekaj kvadratnih cm (Siebner et al., 2009). V naslednjem poglavju bomo videli, s katerimi geometrijskimi oblikami lahko stimulacijsko območje zmanjšamo in s katerimi lahko prodremo globlje v možganovino.

Tretja pomembna značilnost TMS je, da se moč magnetnega polja (ki v možganih inducira električni tok) bistveno zmanjša v razmerju z razdaljo med tarčo stimulacije in tuljavo. Natančno razmerje je sicer odvisno od velikosti tuljave, vendar velja, da je pri tipični (okrogli) tuljavi na razdalji 4 cm, moč magnetnega polja okoli 30 % tistega, ki je na površini tuljave. To pomeni, da so površinska območja možganske skorje lažje stimulirana kot pa tista, globoko v sulkusu ali globlje, kot na primer frontobazalni korteks. In tudi če je mogoče z visokimi intenzitetami TMS aktivirati te strukture, so druga območja bližje površini lasišča še bolj aktivirana, tako da je kakršenkoli vedenjski učinek težko pripisati zgolj stimulaciji globoke strukture (Fitzgerald & Daskalakis, 2013; Siebner et al., 2009).

2.4 Vrste tuljav

Zasnova tuljav TMS, ki se uporabljajo za zdravljenje ali diagnostične/eksperimentalne študije, se lahko razlikuje. Te razlike je treba pri interpretaciji rezultatov raziskav upoštevati. Poleg tega je treba pri metodah študij v vseh objavljenih poročilih navesti vrsto tuljave, ki se jo uporablja. Kadar govorimo o razlikah med tuljavami, se osredotočamo na vrsto materiala, uporabljenega za izdelavo navitja in jedra tuljave, konfiguracijo tuljave in biofizikalnih lastnosti pulzov, ki jih tuljava proizvaja (Wassermann, Epstein, & Ziemann, 2008).

Jedro tuljave je lahko narejeno iz različnih materialov (zračno jedro ali trdo feromagnetno jedro). Trdo jedro tuljave omogoča učinkovitejši prenos električne energije v magnetno polje z zmanjšano količino oddane energije v obliki toplote. Taka jedra se uporabljajo brez prekinitve zaradi kopičenja toplote. Tuljave tako ni potrebo dodatno hladiti. Bolj tradicionalne tuljave, narejene iz bakra, pa navadno proizvedejo veliko toplote. Za hlajenje naprave se uporabljata dve tehniki: zračno hlajenje ali vodno hlajenje. Problem zračnega hlajenja se nahaja predvsem v glasnosti samega procesa hlajenja (Fitzgerald & Daskalakis, 2013; Wassermann et al., 2008).

Tuljava sestoji iz ene ali več dobro izoliranih bakrenih žic. Ko gre tok skozi tuljavo, se zaradi različnih lastnosti tuljave ustvarjajo različni vzorci magnetnih polj, ki v vsakem bližnjem prevodniku ustvarijo tok v nasprotni smeri. Specifična geometrija vsake tuljave določa obliko, moč in žarišče inducirane električnega toka in s tem stimulacijo možganov (Rotenberg et al., 2014).

Obstaja veliko različnih vrst tuljav, vsaka proizvede drugačen vzorec magnetnega polja. V zaključni nalogi bomo omenili le nekaj najpogostejših primerov tuljav in njihove glavne lastnosti (Barker & Shields, 2016; Fitzgerald & Daskalakis, 2013; Rossi et al., 2009; Rotenberg et al., 2014; Roth, Amir, Levkovitz, & Zangen, 2007):

- *Okrogla tuljava* – Najstarejša in najenostavnejša oblika TMS tuljave. Okrogla tuljava generira sferično magnetno polje, navpično na samo tuljavo (v strogi sredini se pojavi ničelno magnetno polje). Čeprav pri tej vrsti tuljave magnetno polje ni žariščno, se uporablja pri protokolih, ki zahtevajo enojni pulz ali periferno stimulacijo. Ker krožna tuljava proizvede večje in globlje magnetno polje kot

metuljasta tuljava (v obliki številke 8), se jo prednostno uporablja, kadar nevroanatomsko tarčno mesto ni natančno določeno.

- *Metuljasta tuljava (v obliki številke 8)* – Najbolj prepoznaven in uporaben model TMS tuljave. Metuljasta tuljava je sestavljena iz dveh krožnih tuljav. Čeprav je vzorec magnetnega polja posamezne tuljave relativno nefokalen, je skupno magnetno polje (sešteto v stični točki med tuljavama) večje kot v okoliških regijah in je razmeroma enostavno prostorsko določljivo. Pri večini kliničnih in raziskovalnih uporab TMS se ta vrsta tuljave prednostno uporablja. Čeprav ni popolnoma eksperimentalno potrjeno, matematični izračuni kažejo, da majhna metuljasta tuljava (vsako krilo ima premer 4 cm) lahko doseže stimulacijo približno 5 mm³ možganskega volumna. Glavna prednost metuljaste tuljave je torej v natančnosti stimulacije tarčnega predela. Še vedno pa se pojavi problem globlje stimulacije. Kadar je tarčno mesto stimulacije oddaljeno za več kot 2 cm od stimulatorja, se lahko moč magnetnega polja zmanjša do 50 %.
- *H-tuljava* – Novejša vrsta tuljave z več navitimi tuljavami, zasnovanimi za stimuliranje globljih možganskih struktur in za ustvarjanje globljega prodiranja magnetnega polja. Kompleksnejša oblika tuljav z več ravninami omogoča počasnejši upad magnetnega polja in tok tako lahko seže globlje v možgane (površinske plasti skorje so še vedno izpostavljene najmočnejšemu polju). Pred kratkim je bila ta vrsta tuljave (poleg metuljaste tuljave) odobrena s strani FDA za tretiranje depresije, odporne na zdravljenje. Raziskave kažejo, da lahko s H-tuljavo stimuliramo možganske strukture do 6 cm pod površino skorje.
- *Dvojno-stožičasta tuljava* – Se prilagodi obliki glave in je sestavljena iz dveh velikih, sosednjih krožnih kril pod kotom 95°. Ta velika tuljava inducira močnejše in manj goriščno električno polje v primerjavi z metuljasto tuljavo in tako omogoča direktno stimulacijo globljih regij možganov.



Slika 2.01. Shematski prikaz različnih vrst TMS tuljav. (od leve proti desni) Okrogla tuljava, metuljasta tuljava, dvojno-stožičasta tuljava, H-tuljava (Rotenberg et al., 2014).

Vrsta tuljave ni edini faktor, ki vpliva na to, kaj in kje bo stimulacija potekala. Zelo pomembna je že sama orientacija med tuljavo in živčnim tkivom, ki omogoča raziskovalcem selektivno aktiviranje različnih skupin nevronov, ki zagotavljajo koristne informacije v zvezi z nevronske inhibicijo, eksitacijo in povezanostjo (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Tuljave so lahko narejene tudi specifično. S tem namenom je bilo narejeno več eksperimentalnih tuljav (Rotenberg et al., 2014).

2.5 TMS metode

Pomembna lastnost TMS je njena variabilnost funkcionalnih parametrov. Preko različnih pulzov in njihovega trajanja lahko raziskovalci preučujejo veliko zanimivih vprašanj (Rotenberg et al., 2014). TMS je mogoče uporabiti kot enopulzno TMS; v paru dražljajev, ločenih z variabilnim intervalom, parnoimpulzno TMS (ppTMS); ali v vlakih impulzov, kot repetitivno TMS (rTMS) (Rossi et al., 2009).

2.5.1 Enopulzna TMS

(Muri, Vermersch, Rivaud, Gaymard, & Pierrot-Deseilligny, 1996; Rotenberg et al., 2014; Thut et al., 2003)

Osnovni gradnik vseh TMS protokolov je enopulzna TMS, ki s svojo interakcijo z možgani dovoljuje preučevanje in moduliranje tkiv, nevronskih poti in možganskih povezav, s katerimi je stimulacijsko območje funkcionalno in strukturno povezano. Protokol enopulzne TMS je uporaben tako za diagnostična kot tudi za eksperimentalna merjenja kortikalnega odziva na posamezen pulz. Pomembni parametri pri enopulzni stimulaciji vključujejo kortikalno lokalizacijo, intenzivnost pulza in merjenje odziva. Ta protokol se lahko uporablja za ugotavljanje prisotnosti in resnosti nevroloških okvar, preučevanje patofiziologije bolezni, spremljanje napredovanja bolezni in evalvacijo mehanizmov delovanja različnih terapevtskih pristopov. V prvi vrsti pa se enopulzna TMS uporablja kot eksperimentalno orodje za študije, ki preučujejo možgansko dinamiko različnih možganskih stanj in njihovo funkcijo (TMS se uporablja za motenje mehanizmov delovanja specifičnih možganskih regij, za določanje njihove vloge pri delovanju in vedenju). (Enopulzna TMS + M1 → krčenje kontralateralne mišice, posneto z EMG kot MEP; enopulzna TMS + V1 → fosfeni, posneto z EEG kot TMS-evociran potencial/TEP).

2.5.2 Parnopulzna TMS (ppTMS)

(Klomjai et al., 2015; Rossi et al., 2009; Rotenberg et al., 2014; Valss-Solé, Pascual-Leone, Wassermann, & Hallett, 1992)

Parnopulzna TMS je sestavljena iz dveh zaporednih pulzov skozi isto tuljavo s kratkimi (nekaj ms) ali dolgimi (10-100 ms) meddražljajskimi intervali (ISI, ang. »Interstimulus interval«). Vsak pulz se lahko aplicira nad istim ali drugačnim kortikalnim področjem in tako se oceni funkcionalno povezljivost teh področij. Učinke prvega pulza lahko izmerimo preko variacij drugega pulza. Ta metoda se uporablja za raziskovanje inhibitornih in ekscitatornih intrakortikalnih omrežji. Učinek obeh pulzov bo odvisen od njune intenzitete in uporabljenega ISI. Dva TMS pulza lahko apliciramo tudi na vsaki polobli nad isto točko motoričnega korteksa in tako opazujemo medhemisferično inhibicijo.

2.5.3 Repetitivna TMS (rTMS)

(Brazier & Aminoff, 2012; Chen & Seitz, 2001; Fitzgerald & Daskalakis, 2013; Fitzgerald, Fountain, & Daskalakis, 2006; Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005;

Klompjai et al., 2015; Pascual-Leone, Tarazona, Keenan, & Maria, 1999; Rotenberg et al., 2014)

V nasprotju z enopolzno TMS, je rTMS sposobna spremeniti in modulirati aktivnost možganske skorje izven obdobja same stimulacije. Zaradi te lastnosti jo smatramo kot potencialno metodo za zdravljenje nevroloških in psihiatričnih motenj.

Enako kot pri ppTMS različni parametri (oblika tuljave, mesto stimulacije, intenzivnost stimulacije, pogostost stimulacije, trajanje vlakov in njihov vzorec) določajo učinek vsakega posameznega protokola. Enostavni rTMS protokoli vsebujejo dražljaje, ki so razporejeni enakomerno, z enakimi ISI:

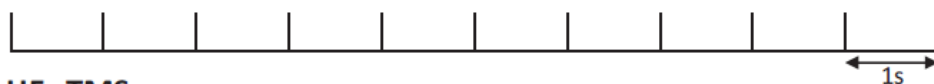
- Nizkofrekvenčna rTMS (LF-rTMS) (običajno 1 Hz), ki traja nekaj minut, običajno privede do zmanjšanja kortikalne aktivnosti (inhibitorni učinek) na območju stimulacije, za obdobje, ki traja približno polovico časa stimulacije.
- Visokofrekvenčna rTMS (HF-rTMS) (običajno >5 Hz) se navadno uporablja v sunkih z vmesnimi premori. HF-rTMS običajno privede do povečanja kortikalne aktivnosti (ekscitatorni učinek) na območju stimulacije, za obdobje, ki traja približno polovico časa stimulacije.

Poleg enostavnih rTMS protokolov se razvijajo tudi novejši. Najpogosteje uporabljen novejši protokol je »theta burst stimulacija« (TBS), za katero se je izkazalo, da inducira sinaptično plastičnost. Vzorec TBS temelji na naravnem možganskem theta ritmu, ki se pojavlja v hipokampusu. TBS sestavljajo izbruhi visokofrekvenčne stimulacije (3 impulzi pri 50 Hz), ponavljajoče z ISI 200 ms (5 Hz). Ponovno poznamo različne vzorce TBS, ki povzročijo drugačne učinke:

- Intermitentna TBS (iTBS) ali prekinjena TBS se izvaja 2 s, nato sledi 8 s pazve in potem ponovno 2 s TBS in tako naprej. Učinek tega protokola je ekscitatorni.
- Neprekinjena TBS (cTBS) se izvaja 40 s brez premora in povzroči depresijo MEP, kar pomeni, da je njen učinek inhibitorni.

iTBS, ki traja 190 sekund, zviša MEP za vsaj 15 minut, medtem ko 40 sekund cTBS povzroči padec MEP za približno 60 minut.

LF rTMS



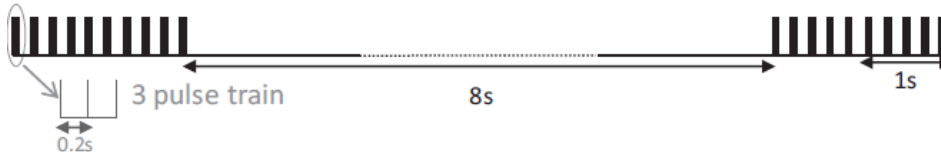
HF rTMS



cTBS



iTBS



Slika 2.02. Prikaz enostavnih (LF rTMS in HF rTMS) in novejših (cTBS in iTBS) rTMS protokolov (Klompaj et al., 2015).

3 REPETITIVNA TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (rTMS)

Repetitivna transkraniialna magnetna stimulacija za razliko od enopulzne TMS, ki uporablja frekvenco stimulacije, manjšo od 1 Hz, vključuje stimulacijo korteksa z gručo magnetnih pulzov s frekvencami med 1 in 50 Hz (Wassermann, 1998). Visoke frekvence je mogoče doseči preko hitrega polnjenja in praznjenja kondenzatorja. Ravno ta sposobnost doseganja visokih stopenj stimulacije naredi rTMS uporabno pri preiskovanju in zdravljenju številnih nevropsihiatričnih motenj (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Kot rečeno v poglavju 2.5.3, lahko rTMS bodisi spodbuja ali inhibira kortikalno aktivnost, odvisno od frekvence stimulacije. (Fitzgerald et al., 2006) Zaradi zmožnosti povzročanja umetnih funkcijskih lezij, se lahko rTMS uporablja kot nefiziološka metoda za preverjanje funkcijske celovitosti različnih kortikalnih regij, bodisi z aktiviranjem ali inhibiranjem te regije (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

3.1 Razlogi za uporabo rTMS

Razlog za uporabo rTMS za zdravljenje nevroloških in psihiatričnih motenj sloni na konceptu, da stimulacija lahko spremeni aktivnost možganov in posledično fiziologijo. Ideja je, da bi se na tak način nadomestilo oz. celo obrnilo funkcionalne nepravilnosti, za katere se misli, da povzročajo klinične primanjkljaje, ob predpostavki, da je normalno delovanje mogoče obnoviti. To predpostavko je še vedno treba dokazati. Nadaljnje obetavne randomizirane kontrolirane terapevtske študije so potrebne za potrdilo in dokazovanje tega koncepta (Sohn et al., 2017).

3.2 Osnovni principi in mehanizmi delovanja rTMS

Poleg enopulzne in ppTMS stimulacije se lahko TMS uporablja repetitivno (rTMS), za induciranje učinkov, ki trajajo dlje od same stimulacije. Ta obstojnost učinkov implicira na funkcionalne in strukturne spremembe v sinaptični moči, kar predstavlja osnovni mehanizem plastičnosti (Sohn et al., 2017).

Plastičnost je sposobnost možganov za spremembo, je vseživljenjska zmožnost možganov, da na podlagi novih izkušenj ali spremembe okolja prerazporedijo živčne poti (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Ravno plastičnost je odgovorna za spontano okrevanje po poškodbi možganov, kot je na primer možganska kap. rTMS in druga sredstva stimulacije možganov spodbujajo plastičnost možganov in različni vzorci stimulacije privedejo do različnih učinkov (Sohn et al., 2017).

Na splošno zgodnje plastične spremembe predstavljajo spremembe v sinaptični moči, kasnejše spremembe pa vključujejo anatomske spremembe, kot so razvejanje in spremembe v dendritskih končičih. Fiziološke osnove učinkov po rTMS še niso jasno opredeljene. Številni argumenti podpirajo idejo, da mehanizmi, na katerih temeljijo učinki po rTMS, predstavljajo dolgoročno potenciacijo (LTP, ang. »long term potentiation) in dolgoročno depresijo (LTD, ang. »long term depression«), opisano pri živalih.

Ojačitev sinaptične moči po analogiji imenujemo dolgoročna potenciacija (LTP), zmanjšanje sinaptične moči pa imenujemo dolgoročna depresija (LTD). Spremembe zaradi rTMS so podobne spremembam LTP ali LTD, odvisno od tega, ali se vzdraženost poveča ali zmanjša (Klompaj et al., 2015; Sohn et al., 2017). Pri plastičnosti lahko pride le do določenega razpona, kar imenujemo homeostatična plastičnost. Stimulacijski protokoli določajo polariteto učinkov, ki so lahko ekscitatorni ali inhibitorni. Vsi naštetih protokoli v poglavju 2.5.3, tako ekscitatorni kot tudi inhibitorni, spadajo k metodam homosinaptične plastičnosti, kjer aktivnost sinapse vodi do svoje lastne spremembe (Sohn et al., 2017).

4 TERAPEVTSKA UPORABA rTMS

V zadnjih 20 letih številne študije kažejo na to, da bi rTMS lahko bila učinkovita metoda zdravljenja depresije in drugih psihiatričnih motenj. Literatura na tem področju se je postopoma razmahnila in metodološka kakovost dela izboljšala, skupaj s spremembami v stimulacijskih protokolih. Glede na to, da je že več zunajevropskih držav (USA, Kanada, Brazilija, Avstralija in Izrael) odobrilo uporabo rTMS pri različnih psihiatričnih motnjah, predvsem pri depresiji, se poraja vprašanje – kakšno vlogo v terapevtskem režimu igra TMS (Lefaucheur et al., 2014)?

V Evropi se število centrov, ki uporabljajo rTMS za zdravljenje psihiatričnih motenj, hitro povečuje. rTMS pri zdravljenju depresije spada (predvsem pri depresiji odporni na zdravljenje) v Raven A pri smernicah za dobro klinično prakso (Lefaucheur et al., 2014). Hitro naraščajoče število randomiziranih kontroliranih študij preverja terapevtski potencial rTMS pri različnih možganskih motnjah. Terapevtske uporabe vključujejo rTMS: kot dodatek k konvencionalni terapiji, v primeru ko psihofarmakološka terapija z vsaj dvema psihofarmakoma ne deluje, ali kot prva linija zdravljenja. Uporaba rTMS z drugimi rehabilitacijskimi intervencijami lahko poveča terapevtske učinke. Eden od razlogov za uporabo rTMS je spodbujanje plastičnosti. rTMS lahko tako nudi alternativo invazivnim postopkom, vključno z globoko možgansko stimulacijo (GMS) in elektrokonvulzivno terapijo (EKT) (Sohn et al., 2017).

Še vedno pa obstaja nekaj odprtih vprašanj v zvezi s klinično uporabo rTMS. Na primer, ali naj rTMS predstavlja prvo izbiro zdravljenja ali zgolj uporabo v primeru odpornosti na standardne farmakološke pristope? Ali naj se rTMS uporablja samostojno ali kot dodatek, v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja? Kakšno mesto naj bi rTMS zasedala v standardni klasifikaciji medicinskih postopkov? In predvsem, katera rTMS paradigma je najučinkovitejša za vsako motnjo posebej in kaj se lahko stori glede optimizacije rTMS protokolov, da se premaknejo od statistično pomembnih rezultatov do klinično pomembnih učinkov?

4.1 Depresija

Za depresijo trpi približno 300 milijonov ljudi po celem svetu (World Health Organization, 2017). Velika depresivna motnja (ang. MDD) je pogosta, težka za zdravljenje, psihiatrična motnja z vrsto simptomov, vključno s spremenjenim razpoloženjem, občutki žalosti in krivde, izgubo zanimanja za vsakdanje aktivnosti, motorično prizadetostjo, slabšo koncentracijo, premalo ali preveč spanja, izgubo apetita (American Psychiatric Association, 2013). Depresija je povezana z znatno obolevnostjo in umrljivostjo. Tako predstavlja veliko breme za paciente, zdravstveni sistem in družbo (Fitzgerald & Daskalakis, 2011; Hovington, McGirr, Lepage, & Berlim, 2013). Za MDD obstaja vrsta uveljavljenih zdravljenj, vključno s številnimi antidepressivi, več učinkovitimi vrstami psihoterapije in EKT. Kljub napredovanju in izboljšanju teh terapij v zadnjih letih, obstaja precejšen odstotek pacientov (približno 30 %), ki se na zdravljenje ne odzovejo (Fava & Davidson, 1996). Glavna možnost zdravljenja za te bolnike je trenutno EKT. Čeprav ima EKT visoko učinkovitost, so pacienti lahko zaskrbljeni zaradi pomembnega tveganja kognitivnega upada, tveganja, povezanega s ponavljajočimi splošnimi anestetiki, in stigme,

povezane z zdravljenjem z EKT. Ravno zaradi teh razlogov pacienti velikokrat zavrnejo EKT (Fitzgerald, 2004).

Uporabo rTMS se že nekaj časa aktivno preiskuje kot terapevtsko možnost pri bolnikih, ki niso dosegli sprejemljive stopnje kliničnega izboljšanja, in to od začetnih poskusov zdravljenja z uporabo antidepresivnih zdravil (Rotenberg et al., 2014). Torej, zakaj naj bi TMS spadala med enega od možnih načinov antidepresivnega zdravljenja? Obstaja več utemeljenih razlogov, ki obravnavajo to vprašanje. Prvič, trenutno obstaja dovolj dokazov iz študij, s pomočjo funkcionalnih slikanj depresivnih bolnikov, ki kažejo na zmanjšano metabolično aktivnost v specifičnih regijah možganov, predvsem v levem dorzolateralnem prefrontalnem korteksu (DLPFC) (Drevets, 1998; George, Ketter, & Post, 1994; Pizzagalli, 2011). Drugič, v človeških eksperimentalnih modelih je bilo dokazano, da TMS ustvarja učinke, ki so v skladu s potencialnimi antidepresivnimi mehanizmi, vključno s povečanjem možganske metabolične aktivnosti v ciljnih regijah skorje (Kito, Fujita, & Koga, 2008), zakasnitev začetka REM spanja (Stefan Cohrs et al., 1998) in normaliziranje delovanja hipotalamus-hipofizne-nadledvične osi, ki igra pomembno vlogo pri ohranjanju budnosti, modulaciji spanja in stresnemu odzivu (Pridmore, 1999). Tretjič, izkazalo se je, da TMS proizvede spremembe pri različnih nevrokemičnih in celičnih tarčah, ki so vpletene pri antidepresivnem delovanju (Post & Keck, 2001). Četrto, DLPFC je lahko dostopen za uporabo TMS in je sinaptično povezan z limbičnim sistemom, ki igra pomembno vlogo pri regulaciji razpoloženja. Kasnejše raziskave so pokazale, da rTMS frontalnega režnja vpliva na različne sisteme nevrotropične faktorje in kortikalno vzdražnost (Lefaucheur et al., 2014). Če potegnemo črto, vidimo, da ima TMS bistveno predklinično in klinično strokovno podlago, ki močno implicira na dobro kandidatko antidepresiva (Rotenberg et al., 2014).

Prva poročila o antidepresivnem načinu zdravljenja z rTMS so bile pilotne študije z majhnim številom preiskovancev. V teh zgodnjih raziskavah so stimulirali različne in nespecifične možganske regije (Kolbinger, Höflich, Hufnagel, Müller, & Kasper, 1995). Začetek resnejše poglobitve v rTMS kot potencialno zdravljenje depresije se začne s študijo, ki jo je izvedel George (1995) skupaj s sodelavci, v kateri so pokazali izboljšanje simptomov depresije pri dveh od šestih bolnikov. Kasneje je bilo izvedenih razmeroma veliko kontrolnih študij, tako odprtih, kakor tudi randomiziranih. Večina teh študij je z uporabo različnih parametrov pokazala zmerno učinkovit terapevtski učinek rTMS (Spronk, Arns, & Fitzgerald, 2011).

Dokazi za klinično učinkovitost TMS pri zdravljenju depresije so precejšnji, in zajemajo več kot 30 kontroliranih kliničnih študij na več kot 2000 bolnikih. Do leta 2014 so bili ti podatki preučeni preko več kot 10 meta analitičnih študij in dveh kvalitativnih študij (Aarre, Dahl, Johansen, Kjønnsen, & Neckelmann, 2003; Allan, Herrmann, & Ebmeier, 2011; M. T. Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013; T. Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013a; T. Berlim et al., 2013a; T. Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013b; Burt, Lisanby, & Sackeim, 2002; Couturier, 2005; Gross, Nakamura, Pascual-Leone, & Fregni, 2007; Hermann & Ebmeier, 2006; Holtzheimer, Russo, & Avery, 2001; Kozel & George, 2002; Lam, Chan, Wilkins-Ho, & Yatham, 2008; Loo & Mitchell, 2005; Rodriguez-Martin et al., 2001; Schutter, 2009; Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010). Ti pregledi v večini zagotavljajo dosledno, izčrpno in ponovljivo bazo podatkov, ki podpirajo specifično uporabo leve prefrontalne visoko frekvenčne rTMS pri bolnikih z depresijo, odporno na zdravljenje. Te analize so v svojih zaključkih konsistentne in poročajo, da je razlika med kontrolno in placebo skupino pri bolnikih z depresijo klinično in statistično

pomembna (Perera et al., 2016). V zadnjih objavljenih metaanalizah sta Schutter (2009) in Slotema s sodelavci (2010) zaključila, da si rTMS zasluži mesto v standardni orodjarni psihiatričnih metod zdravljenja, saj je učinkovita pri zdravljenju depresije in ima blag profil stranskih učinkov. Čeprav rTMS ne more popolnoma nadomestiti EKT pri depresivnih bolnikih, lahko v nekaterih podskupinah depresije nadomesti antidepresivno farmakologijo.

4.1.1 Stimulacijski protokoli

Problem vseh teh študij leži v heterogenosti ciljev in stimulacijskih parametrov. Medtem ko nekatere od teh študij primerjajo različne frekvence, tarče stimulacije in placebo učinek v primerjavi z rTMS, druge preverjajo različne stimulacijske parametre (intenzivnost, frekvenco, mesto). Nenazadnje številne študije preverjajo okrepljen učinek rTMS kot dodatek k farmakoterapiji. Kljub takšni raznolikosti v ospredje silijo dve vrsti rTMS protokolov. Prva, ki temelji na visokofrekvenčni (HF) stimulaciji levega DLPFC, in druga, ki temelji na nizkofrekvenčni (LF) stimulaciji desnega DLPFC. Če pogledamo na razvoj metodološke kakovosti objavljenih študij, ugotovimo, da so bila poročila pred letom 2000 bolj heterogena, tako pri izbiri parametrov stimulacije, kot tudi pri tarčni populaciji. Terapevtska učinkovitost je očitno večja in boljša pri novejših raziskavah. Trenutno večina kliničnih študij uporablja več seans HF-rTMS nad levim DLPFC (Lefaucheur et al., 2014).

4.1.1.1 Frekvenca stimulacije

Najpomembnejša parametra, ki se pri protokolu z rTMS razlikujeta, sta frekvenca in mesto stimulacije. Frekvenca stimulacije se nanaša na število sproženih impulzov na sekundo, kar se lahko regulira na TMS napravi. Iz pregleda študij vpliva rTMS na depresijo lahko razberemo dva tipa frekvence stimulacije: študije, ki uporabljajo HF-rTMS, in študije, v katerih se uporabljajo LF-rTMS parametri. HF-rTMS običajno vključuje frekvence, višje od 5 Hz, medtem ko se LF-rTMS giblje okrog 1 Hz ali manj (Spronk et al., 2011). Frekvenca stimulacije pri depresiji je tesno povezana z mestom stimulacije (HF-rTMS nad levim in LF nad desnim DLPFC) (Lefaucheur et al., 2014).

Visoko-frekvenčna rTMS (HF-rTMS)

Razlog za uporabo HF-rTMS nad levim DLPFC je nastal iz opazovanja, da bolniki z MDD kažejo redukcijo aktivnosti v mirovnem stanju v levem DLPFC, pri PET (pozitronska emisijska tomografija) slikanju (George et al., 1994). Zgodnje nevrofiziološke študije, kjer je bila rTMS uporabljena nad motorično skorjo, so pokazale, da visokofrekvenčna stimulacija poveča lokalno kortikalno aktivnost. Ravno zaradi tega so začetne raziskave predlagale uporabo HF-rTMS nad levim DLPFC in s tem so povečali aktivnost lokalnega območja in posledično olajšali simptome depresije (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Večina študij uporablja protokol HF-rTMS s frekvenco 10 Hz (variira med 5 in 20 Hz). V veliki raziskavi je O'Reardon (2007) s kolegi poročal o pomembnem kliničnem izboljšanju v skupini, ki je bila izpostavljena rTMS stimulaciji, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo stimulacijo. Meritve so bile izvedene z lestvicama Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) in Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). V tej randomizirani študiji je sodelovalo nad 300 pacientov, ki niso prejeli nobenih antidepresivov. Zdravljenje je potekalo 6 tednov in to vsak dan. Stimulacija je bila sestavljena iz 75 vlakov na 10 Hz na relativno visoki intenzivnosti. Študija je bila dvojno

slepa. Ta raziskava je pokazala antidepresiven učinek aktivnega zdravljenja s HF-rTMS v primerjavi s placebo skupino. Ta študija je pomembna ravno zaradi pozitivnih rezultatov, ki so bili uporabljani s strani proizvajalca Neuronetisc Ltd za pridobitev dovoljenja za uporabo TMS naprave v ZDA v letu 2008 (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Vsaj 13 kontroliranih študij je uporabilo 20 Hz-frekvenčno stimulacijo in doseglo primerljivo stopnjo antidepresivne učinkovitosti tistim, ki so uporabile 10 Hz-frekvenčno stimulacijo. Morebitne razlike med tema dvema frekvencama ostajajo neznane, saj ne obstaja nobena direktna primerjalna študija. Enako velja za stimulacijo pri frekvenci 5 Hz. S pomočjo vseh teh ugotovitev je težko oceniti, ali obstaja optimalna frekvenca stimulacije med 5 Hz in 20 Hz (Lefaucheur et al., 2014). Lahko pa rečemo, da je bila 10 Hz rTMS najboljše preiskovana in najpogosteje uporabljena.

Nizko-frekvenčna rTMS (LF-rTMS)

HF-rTMS, aplicirana nad levim DLPFC, ni edina metoda rTMS, ki je bila skozi študije sistematično preizkušena. LF-rTMS (običajno 1 Hz), aplicirana nad desnim DLPFC, je isto prešla serijo randomiziranih študij. V prvi izmed njih je Klein (1999) s kolegi stimuliral desni DLPFC z dvema kratkima (1-minutnima) vlakoma 1 Hz stimulacije (ISI – 3 min). Tudi ta študija je pokazala bistveno večje izboljšanje simptomov depresije v aktivni skupini v primerjavi s skupino s placebo.

Čeprav je LF-rTMS protokol mlajši in manj raziskan, se zdi, da ima pozitivne učinke, primerljive s HF-rTMS (Spronk et al., 2011). Da bi sistematično preverili, kateri protokol (HF ali LF-rTMS) je bolj koristen, so bile izvedene raziskave prav v ta namen. Klinični rezultati so pokazali, da pride pri obeh protokolih do podobno zmanjšanih simptomov depresije in da sta oba načina zdravljenja bolj uspešna od placeba (Fitzgerald et al., 2003; Fitzgerald, Hoy, Daskalakis, & Kulkarni, 2009; Isenberg et al., 2005).

Vredno je omeniti, da je LF-rTMS varnejša od HF-rTMS, saj zmanjšuje in ne povečuje kortikalne vzdraženosti, kar omejuje dodatno tveganje za indukcijo epileptičnega napada, povezanega z rTMS (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Poleg tega pacienti boljše prenašajo LF-rTMS, poročajo na primer o manj glavobolih in neprijetnih občutij kot pri HF-rTMS. Včasih, ko pacienti ne morejo nadaljevati s HF-rTMS, lahko uspešno nadaljujejo z LF-rTMS, aplicirano nad desnim DLPFC (Spronk et al., 2011).

Bilateralna rTMS, priming in TBS

Poleg standardnih pristopov s HF-rTMS in LF-rTMS so bile preizkušene tudi druge metode v upanju na boljšo in višjo učinkovitost pri lajšanju simptomov depresije. V ta namen je bilo narejenih nekaj študij, ki primerjalo učinkovitost bilateralne rTMS (kombinacija LF-rTMS nad desnim DLPFC z HF-rTMS nad levim DLPFC) z unilateralnima metodama. Med skupinama ni bilo zaznane statistično pomembne razlike (Conca et al., 2002; Fitzgerald et al., 2011). Avtorji teh raziskav zaključujejo, da so »enostavni« unilateralni protokoli še vedno prva izbira zdravljenja. Kljub temu pa vseeno menijo, da je še vedno pomembno za nadaljnje raziskave kombinirati protokole in jih primerjati s tradicionalnimi, unilateralnimi protokoli.

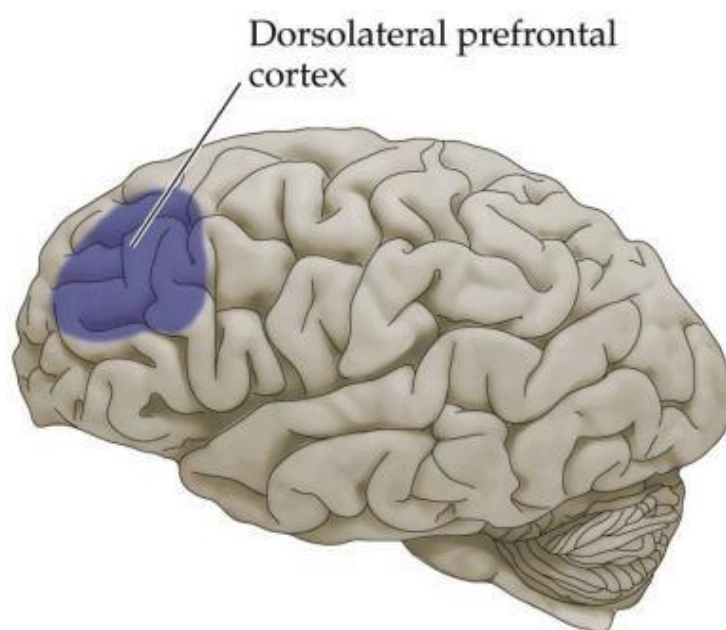
Četrta možnost je unilateralna kombinacija visoke in nizke frekvence stimulacije, protokol imenovan »priming«. Priming vključuje uporabo nizke intenzivnosti visoko frekvenčnih vlakov (običajno 6 Hz), ki jim sledi standardna LF-rTMS (Spronk et al., 2011).

Nevrofiziološke študije so pokazale, da priming stimulacija sproži večjo supresijo kortikalne vzburjenosti kot sama LF-rTMS (Iyer, Schleper, & Wassermann, 2003).

Peta možnost frekvenčne stimulacije se imenuje »theta burst stimulacija« oz. TBS (vzorec TBS stimulacije glej v poglavju 2.5.3.). Čeprav so študije z uporabo TBS protokola pokazale, da lahko hitreje povzroči spremembe v kortikalni vzdražljivosti kot običajni pristopi, ima tudi ta vrsta stimulacije svoje pomanjkljivosti (Paulus, 2005). Na primer Gamboa (2010) je skupaj s kolegi ugotovil, da če se čas iTBS stimulacije podvoji, je povzročen učinek ravno nasproten – pride do znižanja kortikalne aktivnosti, namesto do zvišanja. Enako velja pri cTBS, če se čas stimulacije podaljša, so učinki obratni. Vsi avtorji na tem področju se strinjajo, da ima TBS protokol visok potencial, ampak je potrebno še veliko dela, za vzpostavitev optimalne TBS paradigme za klinično uporabo (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

4.1.1.2 Mesto stimulacije

Primerno mesto stimulacije in področje zanimanja je bilo od začetka raziskav usmerjeno ravno v DLPFC. Kot smo že omenili, izhaja motivacija za stimulacijo tega področja ravno iz dejstva, da je to področje pri depresiji asocirano z motnjo delovanja. Poleg tega so nekateri raziskovalci predlagali neravnotežje med frontalnimi regijami. Na primer »frontal asymmetry hypothesis« pri stanju depresije pravi, da obstaja neravnovesje med levim in desnim funkcijskim delovanjem frontalnega režnja (Henriques & Davidson, 1990). Čeprav je pri patofiziologiji depresije vpletenih več možganskih regij (npr. prefrontalno, cingulatno, parietalno in temporalno območje, kot tudi striatum, talamus in hipotalamus), se razlog za izbiro DLPFC skriva ravno v enostavnemu dostopu rTMS do tega območja (Wassermann & Lisanby, 2001). Na podlagi teh teorij in ugotovitev, se stimulacijski HF-rTMS protokoli uporabljajo nad levim DLPFC in inhibitorni LF-rTMS protokoli nad desnim DLPFC. Izbira frekvence stimulacije je tako tesno povezana z mestom stimulacije (Spronk et al., 2011).



Slika 4.01. Prikaz območja (levega) dorzolateralnega prefrontalnega korteksa (Spronk et al., 2011).

Hitro se pojavi vprašanje, kako najbolje dobiti mesto oz. pravo točko stimulacije, da bo učinkovitost stimulacije največja.

Večina kliničnih študij z rTMS pri depresivnih bolnikih je za lokalizacijo DLPFC uporabila relativno enostavno metodo. Ta metoda vključuje najprej lokalizacijo motoričnega kortikalnega območja za mišice roke in nato 5 cm pomik anteriorno v parasagitalni liniji nad lasiščem (5 cm metoda). Vendar pa so raziskave pokazale, da je ta metoda pri relativno visokem odstotku pacientov netočna. Na ta način mogoče večina pacientov ni prejela stimulacije točno nad DLPFC (Herwig, Padberg, Unger, Spitzer, & Schönfeldt-Lecuona, 2001).

Obstajajo tudi druge metode lokalizacije DLPFC. Večina jih uporablja različne oblike nevronavigacije. Čeprav so raziskave pokazale, da 5 cm-metoda ni ravno optimalna za določanje rTMS stimulacije v DLPFC, obstaja le malo študij, ki so neposredno raziskovale vrednost alternativnih pristopov. En od faktorjev, ki omejuje te raziskave, je dejstvo, da ne vemo, kje točno v DLPFC bi stimulacija morala potekati (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

En pristop bi bil, da se mesto stimulacije osnuje na znani strukturi nevroanatomiji ciljnega območja. V zvezi z nevroanatomijo je mejo DLPFC prvotno opisal Brodmann med območji 9 in 46 (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Le v eni študiji so za metodo lokalizacije uporabili nevronavigacijo s pomočjo MRI, za tarčno stimulacijo nad DLPFC na meji Brodmanovega področja 46 in 9, in to primerjali s standardno metodo. Ta študija je pokazala znatno povečanje učinkovitosti v korist navigirane rTMS (Fitzgerald, Hoy, McQueen, et al., 2009).

Glede na to, da je DLPFC razmeroma obsežen, je predlagan še en nevronavigacijski pristop, ki temelji na znanju iz funkcijskega slikanja (PET in fMRI slikanja) regij znotraj DLPFC, ki so znane, da so nenormalno aktivna v depresivnem stanju. Različne študije so poskušale kvantificirati rezultate teh slikanj, da bi bolje opredelili tarčno mesto v DLPFC za zdravljenje z rTMS, vendar niso jasno identificirali ene točke, ki bi bila edinstvena in jasno boljša tarča za stimulacijo (Fitzgerald et al., 2006). Drugi pristop, ki temelji na možganskem slikanju, ne išče nekega globalnega cilja, ampak želi izkoristiti možganska slikanja pri posameznikih in na podlagi tega izbrati stimulacijsko območje za vsakega posameznega pacienta (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Čeprav so raziskave s pomočjo nevronavigacije prišle do boljšega terapevtskega odziva, je možno, da se da do istih rezultatov priti že samo s spremembo mesta stimulacije, rajši kot z individualno identifikacijo tarčnega mesta z nevronavigacijo (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Številne nevronavigacijske študije so predlagale, da je optimalno mesto stimulacije verjetno premaknjeno bolj anteriorno in lateralno od običajne 5 cm-metode. 5 cm-metoda očitno tudi ne upošteva razlik v posamezni velikosti glave. Te omejitve je mogoče premagati s pristopom, ki bo upošteval velikost glave in premaknil mesto stimulacije bolj anteriorno, hkrati pa ne bo zahteval funkcijskega slikanja vsakega posameznika. Primer tega bi bila uporaba specifičnih EEG lokalizacijskih točk. Ta pristop bi lahko relativno enostavno integrirali v klinično prakso, je pa res, da bi bila pred njegovo široko uporabo potrebna specifična ocena (Fitzgerald, Maller, Hoy, Thomson, & Daskalakis, 2009).

4.1.1.3 *Intenzivnost stimulacije, vlaki impulzov in št. seasn*

Da bi bila rTMS učinkovita, mora biti magnetno polje dovolj močno, da povzroči električni tok v nevronih. Intenzivnost magnetnega polja, ki inducira ta tok, imenujemo intenzivnost stimulacije. Običajno je izražena kot odstotek motoričnega praga (MP). Ta se navadno določi pred vsako seanso z uporabo TMS tuljave nad območjem za »palec« v območju motorične skorje. Aplikirani so posamezni impulzi s stopenjsko spremembo intenzitete. Minimalna intenzivnost, ki povzroči motorični odziv (premik palca) v vsaj polovici poskusov, je določena kot MP. Torej če je intenzivnost TMS protokola 100 % MP, potem je enaka kot izhodna intenzivnost naprave, ki je bila določena kot MP. Vse ostale vrednosti intenzivnosti so izražene kot odstotek tega MP; na primer, če je MP pri 60 % izhodne intenzivnosti naprave, potem intenzivnost 110 % MP pomeni, da je izhodna intenzivnost naprave 66 %. Čeprav se ta določitev intenzitete stimulacije zdi arbitražna, vzame v zakup individualne razlike vzdražljivosti motorične skorje. To prispeva k varnejši uporabi TMS pri posameznikih (Spronk et al., 2011).

V zgodnejših študijah so za intenzivnost stimulacije uporabljali 80 % MP, kasneje pa so preko primerjalnih študij začeli uporabljati vedno večje intenzivnosti. V študiji je Padberg (2002) s sodelavci preverjal povezavo med učinkovitostjo zdravljenja in intenzivnostjo stimulacije in ugotovil, da so pacienti, ki so bili stimulirani s HF-rTMS (10 Hz) pri 100 % MP, pokazali 30 % upad depresivnih simptomov, v primerjavi s 15 % upadom pri pacientih, ki so bili stimulirani z enakim protokolom, vendar z intenzivnostjo 90 % MP (upad simptomatike je merjen z lestvico HAM-D). Ta rezultat med drugim kaže na boljše rezultate pri višjih intenzivnostih stimulacije. Zato večina novejših študij uporablja intenzivnost pri 110 % in 120 % MP (Spronk et al., 2011).

Pri večini rTMS protokolih je stimulacija podana v vlakih impulzov (glej sliko 2.02). To pomeni, da so impulzi podani v sklopu in so razmejeni z določenimi časovnimi intervali (ITI, ang. »inter-train interval«). ITI se uporablja predvsem zaradi dveh razlogov. Prvič, pri HF-rTMS lahko vsota neprestane stimulacije povzroči povečanje verjetnosti za indukcijo epileptičnega napada (najresnejši potencialni stanski učinek povezan z rTMS). Drugič, ponavljajoče sproščanje močnih električnih impulzov povzroča segrevanje elektronike v TMS napravi. ITI med posameznimi vlaki impulzov omogoča, da se naprava delno ohladi. Zaradi varnosti pacienta in naprave so vse TMS naprave zgrajene tako, da se avtomatsko sklopijo pri previsoki temperaturi naprave. Trajanje posameznega vlaka impulzov pri HF-rTMS traja običajno od 2 do 10 sekund, z ITI med 20 in 60 sekundami. Pri LF-rTMS se pogosto uporablja kar neprekinjena stimulacija (Spronk et al., 2011).

V doslej objavljenih študijah se pojavlja velika variabilnost glede števila dražljajev na seanso (120 – 3000) in število predlaganih seans (10-30). To sta pomembna faktorja, saj je bilo dokazano, da je terapevtska učinkovitost večja pri večjem številu seans in rTMS impulzov na posamezno seanso, vsaj kar se tiče HF-rTMS nad levim DLPFC (Gershon, Dannon, & Grunhaus, 2003). Ti avtorji so pokazali, da se je stopnja odzivnosti bistveno povečala, ko je bilo število seans večje od 10, skupno število impulzov na seanso večje od 1000 in intenzivnost stimulacije večja od 100 % MP. Metaanaliza iz leta 2013 je pokazala podoben vpliv parametrov stimulacije za LF-rTMS nad desnim DLPFC, ki kažejo višjo stopnjo odzivnosti, kadar je bilo več kot 1200 impulzov v eni seansi (Berlim et al., 2013a).

4.1.1.4 Uporabljene vrste tuljave

Začetne rTMS študije so uporabljale velike okrogle tuljave, ki proizvajajo veliko območje stimulacije in imajo slabšo tarčno moč. Pri veliki večini kliničnih raziskav zdravljenja depresije z rTMS so bile uporabljene standardne metuljaste tuljave, ki stimulirajo približno 1-2 cm² tkiva, a imajo omejeno kotrikalno penetracijo (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). V zadnjem času se tehnologija razvija v smer bistveno globlje stimulacije, z namenom, da bi dosegli orbito medialne, cingulatne regije možganov ter insulo. Ta tako imenovana globoka TMS je narejena z novo zasnovano tuljavo, ki proizvaja bolj razširjeno kortikalno stimulacijo z boljšo penetracijo v globlje predele možganov (Salvador, Miranda, Roth, & Zangen, 2007). Kontrolirane študije so še v teku, vendar so predhodni podatki že obetavni. V odprti študiji, ki je vključevala 4 tedne akutnega zdravljenja in 18 tednov nadaljevalnega zdravljenja z globoko TMS, opisujejo 27 % stopnjo remisije po 4 tednih, vendar je po zaključku študije ta odstotek narasel nad 70 % (Harel et al., 2014).

4.1.2 rTMS v primerjavi z antidepresivi

Čeprav se rTMS največkrat uporablja šele po tem, ko se pacienti ne odzovejo na zdravljenje z antidepresivi, sta bili narejeni dve primerjalni študiji, ki so preverjale učinkovitost rTMS v primerjavi z učinkovitostjo z antidepresivi. Ena je primerjala LF-rTMS nad desnim DLPFC in venlafaksin (150-375 mg), druga pa HF-rTMS nad levim DLPFC in fluoksetin. Obe študiji sta prikazali da ni nobene razlike v učinkovitosti med obema skupinama, je pa res, da so imeli malo število udeležencev (n = 42 in 60) in nobena od teh študij ni vključevala kontrolne skupine (Bares et al., 2009; Fregni et al., 2004).

Poleg primerjave rTMS z antidepresivi so nekatere raziskave preiskovale potencialne koristi vpliva antidepresivov v povezavi z rTMS, torej, ali se antidepresivni učinek viša s tem, ko med samo rTMS terapijo pacienti dobivajo še antidepresive. Pri teh študijah so rezultati precej heterogeni. Medtem ko so nekateri ugotovili, da ni občutne razlike, so drugi zaključili, da rTMS potencira učinek antidepresivov (Lefaucheur et al., 2014).

4.1.3 rTMS v primerjavi z EKT

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je dobro uveljavljena in učinkovita možnost za paciente z motnjo depresije, ki se ne odzovejo ali niso tolerantni na farmakoterapijo. Je najbolj učinkovita kratkoročna metoda zdravljenja MDD in ima relativno visoko stopnjo odzivnosti in začetne remisije, še posebej v prisotnosti katatonije ali psihoze. Kljub visokemu antidepresivnemu učinku, veliko pacientov ne tolerira EKT in možnost doseganja dolgotrajne remisije z EKT je negotova. Poleg tega EKT škodljivo učinkuje na kognitivne funkcije, omejuje sposobnost novega učenja in nasploh spomina. Hkrati je za EKT nujno potrebna anestezija, v primerjavi z rTMS pa ima precej višji odstotek induciranja epileptičnega napada (Ren et al., 2014).

Kadar učinkovitost rTMS primerjamo z EKT, se moramo zavedati, da ta primerjava predstavlja precejšnjo metodološko oviro. Obstaja zelo malo študij, ki direktno primerjajo ti dve tehniki, saj je za EKT na pacientu treba uporabiti anestetik, medtem ko pri rTMS ne, to pa otežuje izvedbo dvojno slepih študij. Študije, ki so bile narejene na to temo, imajo zato nizko stopnjo zanesljivosti (Lefaucheur et al., 2014).

Leta 2014 je bila narejena metaanaliza, ki je identificirala 9 randomiziranih kontrolnih študij, ki so neposredno primerjale rTMS z EKT, in to na 425 pacientih (Ren et al., 2014). V tej analizi opisujejo, da ima rTMS nižjo učinkovitost kot EKT, predvsem v primerih depresije s psihotičnimi epizodami. Pri pacientih z depresijo brez psihotičnih epizod bi lahko bila rTMS enako učinkovita kot EKT, vendar so podatki nezadostni za opisovanje dolgoročne učinkovitosti. Glede na pomanjkljive podatke o dolgoročni učinkovitosti teh dveh metod ne moremo zanesljivo primerjati.

Konec koncev se lahko vprašamo, če primerjavi rTMS z EKT velja pripisovati tako stopnjo pomembnosti. Fitzgerald in Daskalakis (2013) predlagata, da bi lahko rTMS predstavljala komplementarno metodo zdravljenja za paciente, ki ne potrebujejo nujne klinične pomoči (ki bi kazali potrebo po takojšni EKT) in pri katerih je EKT zaradi varnostnih razlogov odsvetovana. Najverjetneje bo rTMS ponujena pacientom, ki so v zgodnjih fazah odpornosti na zdravljenje ali ne kažejo tako resne stopnje depresije.

4.1.4 Zaključki

Literatura, ki se navezuje na rTMS in depresijo, je, kot lahko vidimo, bogata, vendar v svojih ciljih, vključenih populacijah in stimulacijskih nastavitvah tudi heterogena. Sama metodologija se je od leta 2000 zelo spremenila, predvsem z optimizacijo stimulacijskih parametrov (večje število seans in večje število impulzov na seanso). Velik del zaključkov v literaturi potrjuje uporabo HF-rTMS nad levim DLPFC in LF-rTMS nad desnim DLPFC, ki imata antidepresiven učinek, vsaj pri akutnih fazah MDD.

Pomembno vprašanje je kombinacija farmakološkega zdravljenja z uporabo rTMS. Nekatere študije so pokazale, da je antidepresivni učinek rTMS v DLPFC verjetno dodatek k učinkovitosti antidepresivnim zdravilom in po možnosti potencira njihov učinek. Vseeno pa nekatere študije niso pokazale dodatne prednosti rTMS v kombinaciji z antidepresivi. Vse te poglede je treba upoštevati pri izbiri, razvoju terapevtskih strategij in pri določanju ustreznega mesta rTMS in zdravil pri zdravljenju bolnikov z depresijo (Lefaucheur et al., 2014). Čeprav rTMS nima hujših skrbi za varnost, še vedno obstajajo nejasnosti, kako doseči najboljše rezultate. Nekatere raziskave predlagajo, da naj bi bila uporaba rTMS omejena na raziskovalne študije, dokler se metodologija še vedno optimizira. Zato je potrebno čim prej določiti, poenotiti in optimizirati uporabo rTMS pri zdravljenju depresije v rutinski klinični praksi (Fitzgerald & Daskalakis, 2013). Omenili smo načine izbire strani stimulacije (leva HF-rTMS in desna LF-rTMS) in metode za določanje DLPFC: (i) uporaba nevronavigacijskega sistema, (ii) pozicija tuljave približno 7 cm anteriorno od motoričnega centra za palec, ali (iii) glede na pozicijo EEG elektrod. Glede na to, da je učinkovitost rTMS odvisna od »odmerka« stimulacije (št. impulzov med sekvencami zdravljenja), se testirajo novi rTMS protokoli, ki temeljijo predvsem na višjem številu dostavljenih impulzov v krajših časovnih obdobjih. Ostali protokoli predlagajo uporabo tuljav, različnih od goriščne, metuljaste oblike tuljave, kot na primer H-tuljave, ki so sposobne dostaviti širši tok in sežejo globlje v možgane (Lefaucheur et al., 2014).

Za akutno zdravljenje depresije pri pacientih z MDD, je »NeuroStar TMS system« pokazal, da je varen in učinkovit, kadar se uporablja s specifično shemo zdravljenja, ki jo bomo opisali v nadaljevanju. Ta režim je potrjen z največjo bazo dokazov o učinkovitosti posameznega parametra zdravljenja. Režim je sestavljen iz dnevni (5x na teden) rTMS seans zdravljenja, izvedenih nad levim DLPFC z določenim naborom parametrov, ki so

prikazani v slik 4.02. Na podlagi študij, izvedenih za FDA potrditev, je priporočena minimalna dolžina zdravljenja 4 tedne oz. 20 seans. Dnevna prekinitve zdravljenja ni priporočena. Med oblikovanjem kliničnega NeuroStar sistema, niso bile dovoljenje prekinitve zdravljenja, ki so trajale več kot 3 dni, saj prekinitve med samo akutno fazo zdravljenja privedejo do znižanja maksimalnega učinka (Rotenberg et al., 2014).

Treatment parameter	NeuroStar TMS therapy characteristic
Motor threshold (MT)	Lowest intensity over primary motor cortex to produce visual contraction of the first dorsal (thumb) interosscous or abductor pollicis brevis muscle
Treatment coil location	Left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)—5 cm anterior from the MT location along a left superior oblique plane on the surface of the head
Number of pulses per session	3,000
Magnetic field intensity	120 % of MT (typical setting)
Pulse repetition rate	10 pulses per second
Stimulation time (i.e., pulse train duration)	4 s
Stimulation interval (i.e., between pulse trains)	26 s
Length of standard treatment session	37.5 min

Slika 4.02. NeuroStar TMS terapevtski sistem. Prikaz najučinkovitejših parametrov (Rotenberg et al., 2014).

Za izboljšanje zdravljenja depresije z rTMS bo ključni cilj v prihodnosti najverjetneje boljša opredelitev protokola vzdrževanja trajnosti antidepressivnih učinkov. Trenutno ni zanesljivih podatkov ali soglasja o tem, kako se zdravi depresijo z rTMS po akutni fazi, ki ji sledijo vzdrževalne seanse na dolgi rok (Lefaucheur et al., 2014).

4.2 rTMS pri drugih nevroloških in psihiatričnih motnjah

Čeprav je bilo največ raziskav z uporabo rTMS za terapevtske namene narejenih pri bolnikih z MDD, še vedno obstajajo raziskave, ki preverjajo učinkovitost rTMS pri drugih nevroloških in psihiatričnih motnjah. V prejšnjih poglavjih zaključne naloge smo v podrobnosti pregledali, kako in zakaj se uporablja rTMS pri MDD, v tem poglavju pa bomo naredili zgolj hitri pregled efektivnosti in uporabljenih parametrov pri nekaterih motnjah, kot so: kronična bolečina, možganska kap, migrena, shizofrenija, epilepsija in Parkinsonova bolezen.

4.2.1 Kronična bolečina

Glede na to, da kronična bolečina predstavlja izziv za farmakološko terapijo, se kot alternativni pristop preiskuje terapija z rTMS. Leta 2014 je bila narejena metaanalitična študija (30 kontroliranih študij s 528 pacienti), vendar ni dokazala dovolj velike stopnje učinkovitosti v prid rTMS pri zdravljenju kronične bolečine. Negativne zaključke se lahko pripiše tudi heterogenosti ciljev, različni tarčni stimulaciji, in ostalim stimulacijskim

parametrom. Nekatere študije so pokazale učinkovitost ene HF-rTMS intervencije nad motoričnim korteksom, vendar je bilo olajšanje bolečin minimalno in kratkotrajno. Dolgotrajno učinkovitost bo potrebno še dokazati (O'Connell, Wand, Marston, Spencer & DeSouza, 2014).

Zakaj sploh stimulirati motorični korteks za modulacijo nociceptorjev? Glavni razlog za to naj bi bil v tem, da bolečinski dražljaji nižajo vzbujenost motoričnega korteksa. rTMS pa naj bi spremenila intrakortikalno inhibicijo in tako doprinesla k zmanjšanju kronične bolečine (Sohn et al., 2017). S pomočjo funkcijskega slikanja lahko vidimo, da stimulacija motoričnega korteksa modulira aktivnost v limbičnem sistemu, možganskem deblu in hrbtenjači, vsi ti pa sodelujejo pri afektivno-emocionalni integraciji bolečine (Garcia-Larrea & Peyron, 2007). Te študije kažejo funkcionalno interakcijo motoričnega sistema in nocicepcije (bolečine), vendar so natančni mehanizmi še vedno v procesu preiskave (Sohn et al., 2017).

Prefrontalni korteks so si za ciljno območje stimulacije izbrale nekatere obetavne začetne raziskave, ki kažejo na to, da lahko rTMS modulira kronične bolečine. Zdi se da ima prefrontalna stimulacija velik potencial za klinično uporabo, ampak je za potrditev tega potrebno še naprej raziskovati (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

4.2.2 Možganska kap

Več kot 60 % pacientov, ki so preživeli možgansko kap, trpi za kakšno obliko občasnega ali stalnega deficita. Večina teh deficitov je motorične narave. Kljub desetletju raziskav, znanstveniki in zdravniki še niso oblikovali konsistentne metode, s katero bi bilo mogoče doseči popolno motorično okrevanje po možganski kapi (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

Kar se tiče terapije s TMS, verjetno najbolj raziskan terapevtski pristop vključuje povečanje vzdraženosti v ipsilateralni (glede na lezijo) motorični skorji. Neposredno ciljanje z HF-rTMS (3-10 Hz) nad prizadetim M1 se je izkazalo kot učinkovito tako pri povečanju velikosti MEP v paretični (prizadeti) roki, kot tudi pri višanju motoričnih funkcij, kadar se je uporabljala v povezavi s fizioterapijo. Čeprav še vedno obstajajo vprašanja glede trajanja in obstojnosti teh učinkov, so začetni rezultati vsekakor obetavni (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

4.2.3 Migrena

Številnim rTMS študijam ni uspelo zmanjšati pogostosti migrenskih napadov. Vendar pa je bila kot izjema uporabljena »single-pulse« paradigma, ki je bila uporabljena med samo avro, z namenom preprečitve migrenskega napada (Sohn et al., 2017). Razlog za uporabo single-pulse TMS je v prekinitvi širjenja kortikalne depresije, ki domnevno povzroča avro. V kontrolirani študiji je single-pulse TMS preprečila avro in posledično glavobol, medtem ko je prišlo v placebo skupini do avre in glavobola. Stimulacija se je izvajala nad zatilnico (Lipton et al., 2010). Klinična uporaba je bila s strani FDA tudi potrjena (Sohn et al., 2017).

4.2.4 Shizofrenija

Shizofrenija je duševna motnja, za katero se je izkazalo, da je precej odporna na zdravljenje. Simptomatiko shizofrenije običajno razdelimo na dve kategoriji: pozitivni simptomi (slušne halucinacije, blodnje, itd.) in negativni simptomi (anhedonija, zadušeno čustvovanje, revnost govora,...) (American Psychiatric Association, 2013)

Tipičen patofiziološki model shizofrenije omenja nepravilnosti v ekscitatornem in inhibitorjem delovanju skorje. Pacienti s pozitivno simptomatiko kažejo na stanje, poznano kot hiperekscitabilnost (nezmožnost inhibicije inputov) (Fitzgerald, Brown, Daskalakis, & Kulkarni, 2002). Po drugi strani pa pacienti, ki trpijo za negativni simptomi, pogosto kažejo zmanjšano aktivnost v frontalnih in globoko možganskih regijah – stanje znano kot hipoaktivacija. Glede na to, da je rTMS povezan z LTP in LTD regulacijo, so mnogi raziskovali njen terapevtski potencial preko več simptomov shizofrenije (Rotenberg et al., 2014).

Nekaj študij se je osredotočilo na učinke rTMS na slušno verbalne halucinacije (SVH). Glede na to, da je to pozitiven simptom, je tako povezan z hiperekscitabilnostjo. Zato se je za to uporabljala LF-rTMS nad levim temporoparietalnim korteksom. Običajni parametri za to so: 1 Hz (inhibitorna) frekvenca s podprazno intenziteto (pod 100 % MP) in različnim trajanjem. Metaanalitični pregled kaže na zmerno stopnjo učinkovitosti v povezavi z manjšanjem SVH simptomatike. Čeprav je potrebno več dokazov, je zaradi pomanjkanja učinkovitih metod pri zdravljenju SVH, rTMS ustrezna zdravstvena opcija. Kar pa se tiče ostalih simptomov shizofrenije, ta metoda stimulacije ne učinkuje in jih ne olajša (Rotenberg et al., 2014).

Kar se tiče negativnih simptomov shizofrenije, so ti povezani s hipoaktivnostjo v prefrontalnih regijah, zato je nekaj raziskovalcev tudi preverjalo ekscitatorne učinke stimulacije levega DLPFC. Običajni parametri za to vrsto stimulacije so: 10 Hz (ekscitatorna) frekvenca z nadprazno intenziteto (nad 100 % MP) in različnim trajanjem. Rezultati metaanaliz tega protokola so mešani. Čeprav je bila pri dveh metaanalizah ugotovljena statistično pomembna razlika, je pri tretji upoštevanje učinka placeba odpravilo pomembno statistično razliko (Freitas, Fregni, & Pascual-Leone, 2009).

4.2.5 Epilepsija

Zdravljenje žariščne epilepsije je razmeroma pogosto in predstavlja izziv. Razlog za uporabo rTMS je v modulaciji goriščne hiperaktivnosti, za katero se domneva, da je osrednji mehanizem, ki sproži epileptične napade. TMS lahko nudi alternativni pristop k bolj invazivnim postopkom (Sohn et al., 2017). Dosedanje študije glede učinkovitosti rTMS so prišle do mešanih rezultatov. Pri večini študij so bili učinki relativno majhni. Zaključili so, da je potrebna optimizaciji strategij, kajti žariščna LF-rTMS ni bila najbolj učinkovita (Nitsche & Paulus, 2009). Čeprav obstajajo poročila o zmanjšanju EEG anomalij po uporabi rTMS, še vedno ne moremo govoriti o terapevtski učinkovitosti. Majhno število študij in njihova heterogenost izključujeta klinična priporočila (Sohn et al., 2017).

4.2.6 Parkinsonova Bolezen

Parkinsonova bolezen (PB) je počasi napredujoča degenerativna bolezen živčevja, za katero je značilno postopno propadanje dopaminergičnih nevronov v substanci nigri (mezencefalon). Nekatera kortikalna področja so podvržena spremembam, kot so: vzdražljivost možganske skorje, možganska aktivnost in plastičnost. Pacienti s PB imajo poleg značilnih motoričnih simptomov, kot so tremor, rigor, bradikinezija in motnje hoje, tudi druge simptome, kot so motnje čustvovanja, spanja in pozornosti (Jankovic, 2008).

Čeprav se je zdravljenje z TMS izkazalo za učinkovito pri lajšanju veliko simptomov PB, sta visoka cena in njena invazivna narava povzročili, da so raziskovalci začeli iskati stimulacijske alternative (Rotenberg et al., 2014). Ugotovljeno je bilo, da se pri zdravih osebah med draženjem M1 sprošča dopamin v subkortikalnih področjih. V napredovalnem obdobju bolezni je možganska aktivnost zvečana v lateralnih področjih, v M1. Spremembe možganske aktivnosti v poteku PB so povezane z motoričnimi simptomi, bradikinezijo in diskinezijo (Goljar & Globokar, 2013). Glede na to je večina študij do danes opazovala učinke TMS na motorične simptome PB in kot za tarčno mesto stimulacije vzela ravno M1 regijo. Pri ostalih parametrih stimulacije, kot sta intenziteta in trajanje stimulacije, so si bile študije precej neenotne in prav zato je pri njih težko posploševati zaključke glede učinkovitosti (Rotenberg et al., 2014). Fregni (2005) je s sodelavci preko metaanalize odkril statistično pomembno (čeprav skromno) učinkovitost učinka TMS nad M1. Vendar v svojih zaključkih opozarja, da je bilo podatke zaradi neenotnosti težko sintetizirati in na tem mestu tako še vedno obstajajo odprta vprašanja. Je pa nedvomno ugotovil, da stimulacija nad DLPFC ni imela statistično pomembnega učinka na motorične simptome PB, ne glede na intenziteto.

5 STRANSKI UČINKI, VARNOST IN ETIKA PRI UPORABI TMS

Zagotavljanje varnosti pacientov in udeležencev med TMS je ključnega pomena. V tem poglavju bomo obravnavali nekaj vprašanj o varnosti in prisotnosti (v literaturi omenjenih) stranskih učinkov.

TMS je neinvazivna nevromodulatorna in nevrostimulacijska tehnika, ki se jo vedno več uporablja v klinikah in raziskovalnih laboratorijih po svetu. Ravno njena neinvazivna narava ji daje prednost pred drugimi tehnikami, kot so na primer EKT ali GMS (kljub manjši učinkovitosti).

Leta 2008 so se preko konferenc oblikovale smernice o varni uporabi tako za klinično, kot tudi akademsko TMS (Rossi et al., 2009).

5.1 Varnost

Kadar govorimo o varnosti pri uporabi TMS, je govora predvsem o pregrevanju naprave, magnetizaciji, inducirani napetosti in vsajenih elektrodah.

Izkazalo se je, da se temperatura možganskega tkiva s TMS spremeni največ za $0,1^{\circ}\text{C}$. Za primerjavo lahko vzamemo približno segrevanje tkiva okrog elektrod GMS, ki doseže tudi do $0,8^{\circ}\text{C}$. Kadar uporabljamo TMS v sodelovanju s slikovnimi tehnikami oz. kadar uporabljamo elektrode, je priporočljivo, da so uporabljene nizkoprevodne plastične elektrode (Rotenberg et al., 2014). Glede na to, da TMS generira magnetno polje, je priporočeno, da so vsi predmeti, ki so občutljivi na magnetno polje, tudi odstranjeni. Enako velja za elektronske naprave, ki se nahajajo blizu praznjenja tuljave (Rossi et al., 2009). Ko je govora o vgrajenih elektrodah, se preko različnih študij zdi, da je TMS varna za uporabo pri pacientih, ki imajo vgrajene stimulatorje, dokler ta sistem ni v neposredni bližini TMS tuljave. Natančen parameter za oddaljenost teh dveh sistemov namreč še ni bil strogo določen (Rotenberg et al., 2014).

5.2 Stranski učinki

Stranske učinke TMS delimo na pogoste in redke. Najpogosteje poročana stranska učinka sta *glavobol* in *bolečina v vratu* (slika 5.01). O njih poroča 20-40 % preiskovancev, ki se zdravijo s TMS. Jakost bolečine se razlikuje med posamezniki, odvisno od posameznikove občutljivosti, oblike tuljave, mesta stimulacije, intenzivnosti in frekvence. Občutki bolečine v vratu in glavoboli naj bi bili produkt krčenja mišic, ravno zaradi stimulacije same ali drže telesa v enem položaju med daljšimi protokoli (Machii, Cohen, Ramos-Estebanez, & Pascual-Leone, 2006). Migrenski glavobol ni bil nikoli opisan kot stranski učinek TMS, niti pri pacientih z migreno. Poročano je tudi, da je lokalna bolečina prefrontalne rTMS upadala z vsako seanso. Prav zato so nekateri raziskovalci začeli z nižjo intenziteto stimulacije in jo vsak dan postopoma višali (Rotenberg et al., 2014).

Glede na to, da TMS tuljava med samim praznjenjem proizvede glasen klikajoč zvok (120 – 149 dB), lahko pride do *akutne akustične travme*. Čeprav je to lahko precej pogost stranski učinek, je lahko rešljiv. Da bi preprečili te možne stranske učinke, je priporočljivo,

da pacienti in operaterji nosijo zamaške za ušesa med celotnim trajanjem zdravljenja (Rotenberg et al., 2014).

Čeprav izredno redek, vendar zelo resen stranski učinek, epileptični napad predstavlja resno skrb pri uporabi TMS. Do napada lahko pride kadar se rTMS impulzi uporabljajo pri razmeroma visokih frekvencah in kratkimi ITI. Od več tisoč TMS študij je bilo do leta 2008 prijavljenih skupno 16 napadov (Rossi et al., 2009). Od leta 2008 pa do leta 2014 so bili omenjeni še dodatni 4. Glede na te podatke je tveganje za indukcijo epileptičnega napada 1 proti 1000. V primeru napada je z zdravljenje potrebno takoj prekiniti in pacientu nuditi primerno zdravniško pomoč (v skladu z zdravljenjem epileptičnega napada). Poleg epileptičnega napada se kot redke stranske učinke v literaturi omenja še sinkopo (omedlevica), akutne spremembe razpoloženja in zobobol. Do teh omenjenih stranskih učinkov pride še redkeje kot do epileptičnega napada (Rotenberg et al., 2014).

Glede na to, da ima TMS širok spekter uporabe pri različnih patoloških stanjih, je za vsakega izmed njih potrebno oblikovati različno vrsto terapije. Definitivno bomo oblikovali terapijo drugače za pacienta z vstavljenimi kranialnimi elektrodami, za pacienta z epilepsijo, pacienta, odvisnega od drog, nosečnico ali otroka. Ko se seznanimo s subjektivno komponento pacienta, lahko prilagodimo zdravljenje in se tako izognemo večini potencialnih stranskih učinkov. Poleg tega je pomembno, da determinirani parametri zdravljenja ostanejo v okviru priporočenih varnostnih mej in da se stanje pacienta ocenjuje pred in po vsakem zdravljenju.

Side effect	Single-pulse	Paired-pulse	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta-burst
Transient headache/ neck pain	Possible/rare	Not reported	20-40 %	20-40 %	Possible
Transient hearing change	Possible	Not reported	Possible	Possible	Not reported
Seizure induction	Rare	Not reported	Rare	< 1 % in healthy subjects	1 reported
Syncope	Possible as epiphenomenon	Possible as epiphenomenon	Possible as epiphenomenon	Possible as epiphenomenon	Not reported
Transient hypomania	No	No	Rare	Possible (following left PPC stimulation)	Not reported
Transient cognitive changes	Not reported	Not reported	Rare/negligible	Rare/negligible	Transient WM impairment reported
Induced current in electrical circuits	Theoretically possible	Theoretically possible	Theoretically possible	Theoretically possible	Theoretically possible

Slika 5.01. Možni stranski učinki TMS glede na določen protokol (Rotenberg et al., 2014).

5.3 Etika

Glavni etični načeli, ki veljata pri uporabi TMS pri pacientih, sta: *obveščeno soglasje* in *razmerje med tveganjem in koristnostjo*.

Obveščeno soglasje: pacienti morajo dobiti vse informacije v zvezi s postopkom, tveganji, morebitnimi neugodji, povezanimi z zdravljenjem, morajo pa tudi soglašati in podpisati, da so jim bile vse informacije na voljo. Te informacije morajo biti predstavljene na enostaven, razumljiv in nedvoumen način (Horvath, Perez, Forrow, Fregni, & Pascual-Leone, 2011).

Razmerje med tveganjem in koristnostjo: pri odločanju o možnostih zdravljenja obveščeno soglasje ne predstavlja zadostnega razloga za izbiro tovrstnega zdravljenja. Poleg tega je pomembno vedeti o možnih koristih zdravljenja in pokazati, da jasno prevladujejo nad možnim tveganjem (Horvath et al., 2011).

6 OMEJITVE TMS

Ker se klinična in raziskovalna uporaba TMS povečuje, je potrebno obravnavati vprašanja o smernicah zdravljenja in o omejitvah TMS. Kakšni kriteriji bi morali veljati pred priporočilom TMS kot možne terapevtske metode za zdravljenje depresije ali drugih nevropsiholoških bolezni?

Seveda morajo biti vse ustrezne informacije – o majhnih do srednjih jakostih učinka pri TMS poskusih, varnostnih podatkih, alternativnih zdravljenjih, tudi potencialnih prihodnjih učinkih – v celoti razkrite pacientu. Potrebno je izrecno poudariti, kaj TMS lahko in česa ne more ponuditi (Horvath et al., 2011). Eden večjih problemov in omejitev TMS študij se skriva ravno v heterogenosti uporabljene metodologije. Morda bi bilo zato koristno ustvariti enostavno in lahko dostopno spletno stran, ki bi na enem mestu zbrala vse posodobljene informacije glede TMS, ki bi jih seveda črpala iz objektivnih in verodostojnih virov.

Po prebiranju literature lahko vidimo, da je TMS precej specifična, kar se tiče mesta stimulacije. Območje možganov, na katerega lahko TMS vpliva, je relativno majhno, in ker tuljava in glava obstajata v 3D prostoru, se to območje hitro lahko spremeni s premikom tuljave po površini glave (tudi če je tuljava postavljena nad istim predelom glave, je lahko zapestje malce drugače obrnjeno, tuljava bo tako obrnjena v drugo smer in zato bo mogoče stimulirala drugačen predel možganov). Ravno zaradi tega lahko pride do heterogenosti rezultatov različnih študij, ki v teoriji stimulirajo isto mesto, v praksi pa je to mesto lahko zgrešeno. V prejšnjih poglavjih smo sicer omenili, da lahko s pomočjo nevronavigacije izboljšamo natančnost in ponovljivost študij, vendar še vedno obstajajo različne finančne in časovne ovire. Čeprav gre razvoj TMS tudi v smer globlje prodornosti, se TMS trenutno uporablja v večji meri za stimulacijo korteksa. Torej, večina regij, ki se nahajajo v globini (cingulatni korteks, subkortikalne strukture, mali možgani in možgansko deblo) za TMS niso dostopne.

Pri pomembnih omejitvah TMS moramo poudariti, da ker so možgani izredno kompleksni in je lahko ena regija povezana z mnogimi drugimi, ima lahko stimuliranje enega predela možganov posredni učinek na druge predele. Čeprav se neposredno manipuliranje funkcij možganskih regij v teoriji odlično sliši, ne moremo zagotovo vedeti, ali je bila sprememba v vedenju posledica naše TMS.

Omeniti je treba, da je sama terapija odvisna tudi od izkušenega zdravnika, ki terapijo izvaja z ustrežno populacijo bolnikov. Pri tem se nam pojavi več vprašanj, kot na primer, kdo naj bi izvajal TMS? Kako naj se zagotovi, da izvajalec uporablja TMS pravilno in varno? Na koncu to zahteva razvoj univerzalnih smernic usposabljanja in zahtev za akreditacijo TMS zdravnikov. Trenutno zahtev glede usposabljanja s TMS ni, čeprav je priporočljivo, da so izvajalci dobro seznanjeni z osnovami možganske fiziologije in TMS mehanizmov, protokolov in varnostnih meril (Horvath et al., 2011).

7 SKLEPI

Razloga za uporabo neinvazivne stimulacije možganov v klinični praksi sta zagotavljanje koristi, ki presega običajno terapijo, in ponujen drugačen pristop ranljivi populaciji pacientov, ki so izključeni iz kirurških posegov (zaradi takšnih ali drugačnih razlogov) ali so odporni na zdravljenje. TMS se je izkazala kot zelo obetavna metoda neinvazivne stimulacije pri mnogih patoloških stanjih.

Lefaucheur (2014) je s sodelavci oblikoval povzetek potencialnih terapevtskih aplikacij rTMS pri nevroloških in psihiatričnih boleznih in to predstavil v tabeli. Glede na njihovo sintezo obstaja zadostna stopnja dokazov za priporočilo specifičnih rTMS protokolov v klinični praksi (prikazano v sliki 7.01), obstajajo dokazi za terapevtsko učinkovitost pri zdravljenju unipolarne depresije, odporne na zdravljenje (HF-rTMS nad levim DLPFC), malo manj pa je dokazov o nevrološki bolečini (LF-rTMS nad kontralateralnim M1). Dokazi pri obeh patologijah kažejo na gotovo učinkovitost (stopnja A priporočila). Njihov pregled je izpostavil verjetno učinkovitost (stopnja B) za Parkinsonovo bolezen, motorične deficite pri možganski kapi in negativne simptome pri shizofreniji in možno učinkovitost (stopnja C) za slušne halucinacije pri shizofreniji in žariščni epilepsiji. Pri migreni rTMS ni učinkovita, je pa »single-pulse« TMS med avro učinkovita za preprečitev migrene.

Neuropathic pain	Definite analgesic effect of HF rTMS of M1 contralateral to pain side (Level A) LF rTMS of M1 contralateral to pain side is probably ineffective (Level B) No recommendation for cortical targets other than M1 contralateral to pain side
Migraine	No recommendation for HF rTMS of the left M1 or DLPFC
Parkinson's disease	Possible antiparkinsonian effect of HF rTMS of bilateral (multiple) M1 regions (Level C) No recommendation for LF or HF rTMS of unilateral M1 representation of the hand No recommendation for rTMS of M1 and DLPFC using a non-focal coil or iTBS No recommendation for LF or HF rTMS of SMA or dPMC No recommendation for LF or HF rTMS of SMA, M1, or DLPFC or for cTBS of the cerebellum in levodopa-induced dyskinesia of PD patients Probable antidepressant effect of HF rTMS of the left DLPFC in PD patients (Level B)
Motor stroke	Possible effect of LF rTMS of the contralesional motor cortex in (post-)acute motor stroke (Level C) and probable effect in chronic motor stroke (Level B) Possible effect of HF rTMS of the ipsilesional motor cortex in (post-)acute and chronic motor stroke (Level C) No recommendation for cTBS of the contralesional motor cortex or iTBS of the ipsilesional motor cortex
Epilepsy	Possible antiepileptic effect of focal LF rTMS of the epileptic focus (Level C) No recommendation for non-focal LF rTMS at the vertex
Depression	Definite antidepressant effect of HF rTMS of the left DLPFC (Level A) Probable antidepressant effect of LF rTMS of the right DLPFC (Level B) and probably no differential antidepressant effect between right LF rTMS and left HF rTMS (Level B) No recommendation for bilateral rTMS combining HF rTMS of the left DLPFC and LF rTMS of the right DLPFC Definite antidepressant effect of rTMS of DLPFC in unipolar depression (Level A), but no recommendation for bipolar depression Antidepressant effect of rTMS of DLPFC is probably additive to the efficacy of antidepressant drugs (Level B) and possibly potentiating (Level C) No recommendation for the overall respective antidepressant efficacy of rTMS of DLPFC compared to ECT
Auditory hallucinations	Possible effect of LF rTMS of the left TPC (Level C) No recommendation for HF rTMS or cTBS of the left TPC
Negative symptom of schizophrenia	Probable effect of HF rTMS of the left DLPFC (Level B)

Slika 7.01. Povzetek priporočil/učinkovitosti potencialnih terapevtskih aplikacij rTMS glede na klinično indikacijo (Lefaucheur et al., 2014).

Ogromna rast števila poskusov odraža močno zanimanje za iskanje terapevtskih aplikacij TMS. Večje kontrolirane študije bodo zagotovile boljše dokaze za opredelitev in morebitno razširitev sedanjih priporočil (Sohn et al., 2017). V nadaljnjih študijah bo nujno potrebno: (i) uporabiti ustrezno velikost vzorca, ker večina sedanjih rTMS terapevtskih študij trpi zaradi nezadostne moči; (ii) natančno anatomsko in funkcionalno določiti stimulacijsko mesto, da bi pravilno raziskali potencial posamezne stimulacije pri izboljšanju odzivnosti v primerjavi s standardnimi protokoli brez nevronavigacije; (iii) raziskati možnosti novih kortikalnih tarčnih mest stimulacije; (iv) uporabiti dovolj velike odmerke TMS impulzov v kombinaciji z novimi, pospešenimi protokoli; (v) realno placebo nadzorovanje in dvojno slepe študije; (vi) jasno opredeljene in klinično veljavne meritve, uporaba dodatnih

statističnih metod za vključitev individualnih razlik pri terapevtskem odzivu (Lefaucheur et al., 2014).

Kljub poročilom o terapevtskem potencialu se moramo zavedati, da so klinični/terapevtski učinki pogosto majhni in zanemarljivi glede funkcionalne neodvisnosti (Sohn et al., 2017).

Potek razvoja pri terapiji s TMS v naslednjih letih je torej viden predvsem v interdisciplinarnem sodelovanju različnih strok. Potrebne so spremembe in napredek v tehnološki smeri (boljša in zmogljivejša oprema in software), v optimizaciji obstoječih in učinkovitih protokolov, inovaciji novih protokolov (za globljo in natančnejšo stimulacijo), v razumevanju dolgoročnih učinkov TMS in sodelovanju TMS z drugimi funkcijskimi slikanji in visoko resolucijsko EEG (za individualno oblikovanje TMS terapije) in v sodelovanju TMS terapije z drugimi vrstami terapij, kot so na primer različne vrste psihoterapije ali fizioterapije pri različnih nevroloških motoričnih deficitih, z namenom pospeševanja učinkovitosti učinkov terapij (se že uporablja, npr. pri depresiji – kombinacija farmakologije in rTMS ali pri možganski kapi). Zdi se, da je takšna kombinacija pristopov primerna zlasti za spodbujanje procesov kortikalne plastičnosti in da ta kombinacija znatno poveča in stabilizira terapevtski učinek rTMS (Lefaucheur et al., 2014). Najverjetneje se bodo ravno v okviru te vrste interdisciplinarnega sodelovanja v bližnji prihodnosti razvijale aplikacije rTMS za izboljšanje zdravljenja in rehabilitacije pacientov z različnimi nevrološkiimi in psihiatričnimi motnjami.

Do tega pa lahko pride le z boljšim poznavanjem nevrofiziologije in mehanizmov delovanja TMS. Terapevtski vidik TMS je torej tesno povezan z raziskovalnim, diagnostičnim vidikom TMS. Trdnejši kot so temelji (poznavanje mehanizmov delovanja TMS), lažje se na njih gradi in oblikuje boljše in učinkovitejša terapije.

8 LITERATURA IN VIRI

- Aarre, T. F., Dahl, A. A., Johansen, J. B., Kjønniksen, I., & Neckelmann, D. (2003). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A review of the evidence. *Nordic Journal of Psychiatry*, 57(3), 227–232.
- Allan, C. L., Herrmann, L. L., & Ebmeier, K. P. (2011). Transcranial Magnetic Stimulation in the Management of Mood Disorders. *Neuropsychobiology*, 64(3), 163–169.
- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., Cracco, J. B., Rudell, A., & Eberle, L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, (74), 458–462.
- American Psychiatric Association. (2013). Chapter 2 - Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. V *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9781585624836.jb02>
- American Psychiatric Association. (2013). Depressive Disorders. V *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04>
- Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., Brunov, M., Höschl, C. (2009). Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 94–100.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Barker, A. T., & Shields, K. (2016). Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. Pridobljeno maja 2017 na <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13002/full>
- Becker, R. O., & Marino, A. A. (1982). *Electromagnetism and life*. State University of New York Press Albany, NY. Pridobljeno maja 2017 na <http://www.naturalheightgrowth.com/wp-content/uploads/2013/12/Electromagnetism-and-Life.pdf>
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological Medicine*, 43(11), 2245–2254.
- Berlim, Marcelo T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013a). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 543–551.
- Berlim, Marcelo T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013b). Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and Anxiety*, 30(7), 614–623.

- Bestmann, S. (2008). The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 81–83.
- Brazier, M. A., & Aminoff, M. J. (2012). *The emergence of electrophysiology as an aid to neurology* (Vol. 6). Elsevier. Pridobljeno maja 2017 na <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=bPYDhpOiZaMC&oi=fnd&pg=PA3&dq=%22first+of+these%20%94observation+of+its+application%20%94had%22+%22Stephen+Gray,+7+who+died+in+1736,+discovered%22+%22this+field+until+vitalism+finally+gave+way+to%22+%22author+is%22+%22was+not+yet%22+&ots=7KLnbK-9Pw&sig=55783XhuS2pjl59mUF0oMOQdVu8>
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 73–103.
- Chen, R., & Seitz, R. J. (2001). Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology*, 57(3), 379–380.
- Conca, A., Di Pauli, J., Beraus, W., Hausmann, A., Peschina, W., Schneider, H., König, P., Hinterhuber, H. (2002). Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17(7), 353–356.
- Couturier, J. L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 30(2), 83.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual Review of Medicine*, 49(1), 341–361.
- Fava, M., & Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 19(2), 179–200.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A. U., Daskalakis, Z. J., de Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 60(10), 1002.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., Gunewardene, R., Slack, C., Ibrahim, S., Bailey, M., & Daskalakis, Z. J. (2011). A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychological Medicine*, 41(06), 1187–1196.
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 117(12), 2584–2596.
- Fitzgerald, P. B. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australasian Psychiatry*, 12(3), 234–238.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., & Kulkarni, J. (2002). A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 114(1), 11–22.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2011). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Review of Medical Devices*, 8(1), 85–95.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Pridobljeno maja 2017 na <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-36467-9>

- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., Daskalakis, Z. J., & Kulkarni, J. (2009). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 26(3), 229–234.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z. J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1255–1262.
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2(4), 234–237.
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 148(1), 33–45.
- Fregni, F., Santos, C., Myczkowski, M., Rigolino, R., Gallucci-Neto, J., Barbosa, E., Valente, K., Pascual-Leone, A., Marcolin, M. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(8), 1171–1174.
- Fregni, F., Simon, D. K., Wu, A., & Pascual-Leone, A. (2005). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), 1614–1623.
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 11–24.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 204(2), 181–187.
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*, 37, 71–79.
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2, 59–72.
- Gershon, A. A., Dannon, P. N., & Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 835–845.
- Goljar, N., & Globokar, D. (2013). Neinvazivna Stimulacija Možganov. *Rehabilitacija*, 12(1). Pridobljeno maja 2017 na http://ibmi.mf.uni-lj.si/rehabilitacija/vsebina/Rehabilitacija_2013_S1_p096-103.pdf
- GreenBrook TMS NeuroHealth Centers. (2011). *A history of Transcranial Magnetic Stimulation*, Pridobljeno maja 2017 na <http://tmsneuro.com/medical-articles/a-history-of-transcranial-magnetic-stimulation/>
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(3), 165–173.
- Harel, E. V., Rabany, L., Deutsch, L., Bloch, Y., Zangen, A., & Levkovitz, Y. (2014). H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 298–306.

- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of Abnormal Psychology, 99*(1), 22–31.
- Hermann, L., & Ebmeier, K. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry, 67*, 1870–1876.
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry, 50*(1), 58–61.
- Holtzheimer, P. E., Russo, J., & Avery, D. H. (2001). A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull, 35*, 149–169.
- Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of Medical Ethics, 37*(3), 137–143.
- Hovington, C. L., McGirr, A., Lepage, M., & Berlim, M. T. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses. *Annals of Medicine, 45*(4), 308–321.
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron, 45*(2), 201–206.
- Isenberg, K., Downs, D., Pierce, K., Svarakic, D., Garcia, K., Jarvis, M., North, C., Kormos, T. C. (2005). Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Annals of Clinical Psychiatry, 17*(3), 153–159.
- Iyer, M. B., Schleper, N., & Wassermann, E. M. (2003). Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience, 23*(34), 10867–10872.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79*(4), 368–376.
- Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008). Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 20*(1), 74–80.
- Klein, E., Chistyakov, I., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Kreinin, I., Ben-Shachar, D., Feinsod, M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry, 56*(4), 315–320.
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 58*(4), 208–213.
- Kolbinger, H. M., Höflich, G., Hufnagel, A., Müller, H.-J., & Kasper, S. (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression—a pilot study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 10*(4), 305–310.

- Kozel, F. A., & George, M. S. (2002). Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation to treat depression. *J Psychiatr Pract*, (8), 270–275.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 471, 501.
- Lam, R. W., Chan, P., Wilkins-Ho, M., & Yatham, L. N. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9), 621–631.
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., others. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
- Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Pearlman, S. H., Fischell, R., Ruppel, P., Goadsby, P. J. (2010). Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 9(4), 373–380.
- Loo, C. K., & Mitchell, P. B. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 88(3), 255–267.
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 455–471.
- Muri, R. M., Vermersch, A.-I., Rivaud, S., Gaymard, B., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *Journal of Neurophysiology*, 76(3), 2102–2106.
- Ni, Z., & Chen, R. (2008). Short-interval intracortical inhibition: A complex measure. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2175–2176.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2009). Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*, 6(2), 244–250.
- O’Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane Library*. Pridobljeno maja 2017 na <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008208.pub3/pdf>
- O’Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M., George, M., Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhaiel, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., Möller, H.-J. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*, 27(4), 638–645.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237.

- Pascual-Leone, Alvaro, Tarazona, F., Keenan, J., & Maria, D. C. (1999). Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*, *37*(2), 207–17.
- Paulus, W. (2005). Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron*, *45*(2), 181–183.
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*, *9*(3), 336–346.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 183–206.
- Post, A., & Keck, M. E. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *Journal of Psychiatric Research*, *35*(4), 193–215.
- Pridmore, S. (1999). Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci*, *(53)*, 33–37.
- Ren, J., Li, H., Palaniyappan, L., Liu, H., Wang, J., Li, C., & Rossini, P. M. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *51*, 181–189.
- Rodriguez-Martin, J. L., Barbanoj, J. M., Schlaepfer, T., Clos, S. S., Pérez, V., Kulisevsky, J., & Gironelli, A. (2001). Transcranial magnetic stimulation for treating depression. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Pridobljeno maja 2017 na <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003493>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial magnetic stimulation*. New York: Humana Press : Springer.
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., & Zangen, A. (2007). Three-Dimensional Distribution of the Electric Field Induced in the Brain by Transcranial Magnetic Stimulation Using Figure-8 and Deep H-Coils: *Journal of Clinical Neurophysiology*, *24*(1), 31–38.
- Salvador, R., Miranda, P. C., Roth, Y., & Zangen, A. (2007). High-permeability core coils for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE* (pp. 6652–6655). IEEE. Pridobljeno maja 2017 na <http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/4353885/>
- Schutter, D. J. L. G. (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *39*(01), 65.
- Siebner, H. R., Hartwigsen, G., Kassuba, T., & Rothwell, J. C. (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*, *45*(9), 1035–1042.
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, *71*(7), 873–884.

- Sohn, Y. H., Benninger, D. H., & Hallett, M. (2017). Neuromodulation and Transcranial Magnetic Stimulation. In *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (pp. 391–400). Elsevier.
- Spronk, D., Arns, M., & Fitzgerald, P. B. (2011). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. In *Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications* (pp. 257–291). Elsevier. Pridobljeno maja 2017 na <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012382235200010X>
- Stefan Cohrs, Tergau, F., Reich, S., Kastner, S., Paulus, W., Ziemann, U., Rüter, E., Hajak, G. (1998). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*, (9), 3439–3443.
- Thut, G., Northoff, G., Ives, J. ., Kamitani, Y., Pfennig, A., Kampmann, F., Schomer, D. L., Pascual-Leone, A. (2003). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2071–2080.
- Valss-Solé, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1992). Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85, 355–64.
- Wagle-Shukla, A., Ni, Z., Gunraj, C. A., Bahl, N., & Chen, R. (2009). Effects of short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation on short interval intracortical facilitation in human primary motor cortex: Interactions between intracortical circuits. *The Journal of Physiology*, 587(23), 5665–5678.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., & Ziemann, U. (2008). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford: Oxford University Press.
- Wassermann, E. M. (1998). 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. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(1), 1–16.
- Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1367–1377.
- World Health Organization. (2017). *Depression*, pridobljeno maja 2017 na <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- Ziemann, U., & Rothwell, J. C. (2000). I-waves in motor cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(4), 397–405.