

Received: 12.03.2007

Accepted: 16.03.2007

Published: 31.03.2007

Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w psychiatrii

Applications of transcranial magnetic stimulation in psychiatry

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska

Correspondence to: Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 77 27, faks: 042 675 77 29, e-mail: r.magierski@csk.umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation*; TMS) stanowi przykład szybko doskonalonej techniki służącej badaniu mózgu. Obecnie TMS jest obiektem zainteresowania zarówno badaczy zajmujących się naukami podstawowymi, jak i klinicystów. Pod wpływem TMS dochodzi do zmian czynnościowych w OUN. W zależności od stosowanej częstotliwości stymulacji jest to pobudzenie bądź hamowanie aktywności kory w stymulowanym obszarze, co znajduje zastosowanie w terapii. Skuteczność TMS w leczeniu była oceniana w badaniach nad chorobami neurologicznymi oraz neuropsychiatrycznymi, a ostatnio zwłaszcza chorobami afektywnymi. Oceniano między innymi TMS jako potencjalnie alternatywną metodę dla terapii elektrowstrząsowej w leczeniu depresji lekoopornej. W publikacji omówiono podstawy teoretyczne i techniczne stymulacji magnetycznej. Zostały także przedstawione wyniki badań nad skutecznością leczenia z wykorzystaniem TMS w schizofrenii, chorobach afektywnych i zaburzeniach lękowych. W końcowej części pracy dyskutowane są kwestie bezpieczeństwa i potencjalnych objawów niepożądanych oraz kierunki przyszłych badań.

SŁOWA KLUCZOWE: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, leczenie biologiczne, psychiatria, depresja, schizofrenia

Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is rapidly developing as a powerful, non-invasive tool for studying the human brain. TMS is currently a target of interest of both basic science investigators and clinicians. In this procedure a pulsed magnetic field generated extracranially induces focal intracranial electrical discharges that can temporarily excite or inhibit specific brain areas. In this way there is possible to alter the functioning of the brain beyond the time of stimulation, offering potential for therapy. TMS has been used in the investigation of neurological and neuropsychiatric disorders, and more recently has emerged as a tool in the study and treatment of depressed mood. TMS is being evaluated as a possible alternative to electroconvulsive therapy for the treatment of refractory depression. This review examines the basic principles underlying transcranial magnetic stimulation. Published studies in this field are summarized and paper reviews TMS as an investigational and treatment tool in schizophrenia, affective disorders and anxiety disorders. It concludes by discussing safety issues, limitations, and directions for future research.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation, biological treatment, psychiatry, depression, schizophrenia

WSTĘP

Od wieków istniał pogląd o wpływie magnetyzmu na ludzkie zachowanie, który znajdował także odbicie w ówczesnej nauce⁽¹⁾. Franz Anton Mesmer (1734-1815) był twórcą koncepcji magnetyzmu zwierzęcego, lecz jego działalność i głoszone teorie budziły kontrowersje już jemu współczesnych i dzisiaj stanowią doskonały przykład pseudonauki. Pierwsze naukowe próby oddziaływania na aktywność mózgu za pomocą pola magnetycznego datuje się na przełom XIX i XX wieku. W 1898 r. Jaques-Arsene d'Arsonval (1851-1940), a następnie w 1910 r. Silvanus Phillips Thompson (1851-1916) wykazali, iż za pomocą przyrządów do stymulacji magnetycznej można aktywować komórki siatkówki. Osoby uczestniczące w eksperymentach doświadczały błysków świetlnych, jednak generowane pole magnetyczne było zbyt słabe, by wpływać na aktywność OUN⁽²⁾. W 1980 r. Merton i Morton opisali możliwość oddziaływania na korę ruchową z użyciem przezczaszkowej stymulacji elektrycznej (*transcranial electrical stimulation, TES*)⁽³⁾, natomiast w 1985 r. Barker i wsp. przedstawili nieinwazyjną metodę stymulacji OUN z zastosowaniem pola magnetycznego⁽⁴⁾. W ciągu ostatnich dwóch dekad podjęto intensywne badania nad przezczaszkową stymulacją magnetyczną (*transcranial magnetic stimulation, TMS*) oraz udoskonalono stosowane oprzyrządowanie i wprowadzono nowe rozwiązania techniczne. Obecnie technika TMS stanowi obiekt zainteresowania badaczy zajmujących się naukami podstawowymi oraz klinicystów. Poza licznymi zastosowaniami w badaniach i terapii w neurologii, TMS znalazła zastosowanie także w psychiatrii. W prezentowanej pracy przedstawiono podstawowe informacje dotyczące techniki TMS oraz omówiono wyniki badań nad skutecznością przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu depresji, schizofrenii oraz innych zaburzeń psychicznych.

PRZECZASZKOWA STYMULACJA MAGNETYCZNA

Idea TMS opiera się na prawie Faradaya opisującym zjawisko indukcji elektromagnetycznej. Indukcja elektromagnetyczna polega na powstawaniu indukcyjnego prądu elektrycznego w zamkniętym obwodzie pod wpływem zewnętrznego źródła pola magnetycznego. Przy konstrukcji urządzeń do stymulacji magnetycznej wykorzystano jedną z trzech możliwych sytuacji fizycznych opisanych prawem Faradaya. Mianowicie, obiekt, w którym zachodzi zjawisko indukcji, oraz źródło pola magnetycznego pozostają nieruchome względem siebie, natomiast zmienia się prąd, który jest źródłem pola magnetycznego. W technice TMS zmienny prąd elektryczny przepływa przez cewkę elektryczną umieszczoną w głowicy stymulującej (*coil*). Głowica podłączona jest do urządzenia stymulującego, którego zasadniczymi elemen-

tami są kondensatory oraz układy sterujące. Kondensatory charakteryzuje znaczna pojemność elektryczna oraz zdolność do szybkiego gromadzenia i oddawania ładunku elektrycznego. Głowice do stymulacji magnetycznej różnią się wielkością (średnicą) oraz kształtem. W praktyce najczęściej wykorzystywane są głowice o kształcie pierścienia (*circular coil*) oraz dwu połączonych pierścieni (*figure-eight-shaped coil*). Właściwości generowanego pola magnetycznego oraz sposób oddziaływania na tkankę mózgową różnią się w zależności od średnicy i kształtu oraz innych parametrów głowicy, możliwości urządzenia stymulującego, parametrów prądu stymulującego, położenia głowicy względem czaszki. Uważa się, iż głowica o kształcie pierścienia jest źródłem silniejszego pola magnetycznego, natomiast drugi z wymienionych typów głowic generuje pole bardziej zogniskowane. Można przyjąć, że zastosowanie niewielkiej głowicy w kształcie cyfry osiem powoduje stymulację obszaru kory mózgowej o średnicy około 3 cm² i do 2 cm, licząc od powierzchni mózgowia⁽⁵⁾, chociaż rozległość aktywacji nie jest precyzyjnie określona i uzależniona jest głównie od siły stymulacji. Kolejnymi zmiennymi opisującymi charakter i efekt stymulacji są typ impulsu magnetycznego generowanego przez cewkę oraz typ stymulatora⁽⁶⁾. Urządzenia dostępne na rynku wytwarzają dwa podstawowe typy impulsów: jednofazowy (*monophasic*) oraz dwufazowy (sinusoidalny, *biphasic*). Najpowszechniej używanym typem stymulatora, głównie w naukach podstawowych, jest urządzenie generujące impulsy o częstotliwości poniżej 1 Hz (*single-pulse device*). Przełomem w zastosowaniach klinicznych TMS było wprowadzenie techniki stymulacji (*rapid-rate device, rTMS*) pozwalającej na wytwarzanie powtarzających się impulsów o częstotliwości do 50 Hz. Powszechnie w literaturze ten typ stymulacji nazywany jest *repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)* i w tym znaczeniu będzie używany w dalszej części tekstu. Dodatkową zmienną kontrolowaną w trakcie stymulacji magnetycznej jest intensywność stymulacji. Intensywność stymulacji jest określana względem parametru nazwanego progiem pobudzenia ruchowego (*motor threshold, MT*) i najczęściej wyrażona jest w procentach (np. 10% of MT). Próg pobudzenia ruchowego definiuje się jako najniższą intensywność stymulacji powodującą charakterystyczną reakcję ruchową mięśnia (skurecz), w co najmniej 5 z 10 prób, w wyniku pobudzenia odpowiedniego obszaru kory mózgowej⁽⁷⁾.

Dla potrzeb badań naukowych skonstruowano specjalne głowice, umożliwiające między innymi stymulowanie mózgu zwierząt laboratoryjnych. W badaniach klinicznych w celu minimalizacji efektu placebo wykorzystuje się głowicę naśladującą działanie głowicy stymulującej (*sham coil*). Możliwe jest również uzyskanie efektu placebo z użyciem zwykłej głowicy stymulującej poprzez zmianę jej położenia (kąta względem powierzchni czaszki)⁽⁶⁾. Szerokie omówienie podstaw fizycznych i technicz-

nych TMS przedstawiono w opracowaniu pod redakcją Hallett i Chokroverty⁽⁸⁾.

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECZASZKOWEJ STYMULACJI MAGNETYCZNEJ

Pomimo dwóch dekad badań mechanizm działania przeczaszkowej stymulacji magnetycznej nie został jednoznacznie określony. Wiadomo, że prąd przepływający w cewce głowicy umieszczonej w bliskiej odległości i stycznej do powierzchni czaszki powoduje powstanie pola magnetycznego prostopadłego do powierzchni głowicy (oraz czaszki). Pole magnetyczne indukuje przepływ prądu w przewodniku, którym jest tkanka mózgowa, w płaszczyźnie równoległej do głowicy. Oddziaływanie pola magnetycznego i elektrycznego na tkankę mózgową wymusza przesunięcia ładunków zarówno w przestrzeni wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowej. Błony komórkowe neuronów, znajdujące się w obszarze działania wspomnianych pól, stanowią barierę dla swobodnego przemieszczania się ładunków, co prowadzi do depolaryzacji lub hiperpolaryzacji komórek. Jeżeli depolaryzacja ma odpowiednio duże nasilenie doprowadza do propagacji depolaryzacji lub powstania potencjału czynnościowego. Aktywacja neuronów zależy od natężenia zastosowanej stymulacji, ale także od warunków lokalnych: ułożenia neuronów względem przyłożonego pola, kształtu neuronów i ich przebiegu⁽⁶⁾. Istnieją również dowody, iż do pobudzenia neuronów dochodzi głównie pośrednio poprzez aktywację synaps⁽⁹⁾. Pomimo kilkunastu lat badań nad mechanizmem aktywacji neuronów aktualne zrozumienie zjawiska jest nadal raczej jakościowe.

W wyniku działania TMS dochodzi do zmian czynnościowych w OUN. W zależności od stosowanej częstotliwości stymulacji zostaje pobudzona bądź hamowana aktywność kory w stymulowanym obszarze. Stymulacja o niskiej częstotliwości (<1 Hz), trwająca około 15 minut, prowadzi do przejściowego zahamowania aktywności kory mózgowej⁽¹⁰⁾, natomiast stymulacja o częstotliwości >1 Hz pobudza aktywność kory⁽¹¹⁾. Zmiany pobudliwości kory zachodzą zarówno w miejscu stymulacji, jak i w odległych obszarach mózgowia⁽¹²⁾. W badaniach obrazowych wykonanych u chorych z depresją przed i po TMS nie stwierdzono zmian strukturalnych spowodowanych działaniem pola magnetycznego⁽¹³⁾. W badaniach czynnościowych wykazano, iż poprawa stanu psychicznego u chorych z depresją była związana ze zmianą w przepływie krwi w korze przedczołowej i strukturach paralimbicznych⁽¹⁴⁾. Ponadto, odpowiedź lub jej brak na leczenie z zastosowaniem TMS u pacjentów z rozpoznaniem depresji nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne były związane ze zmianami wykazanymi za pomocą SPECT⁽¹⁵⁾. W badaniach wśród ochotników, chorych z depresją i w modelach zwierzęcych wykazano,

że TMS powoduje zmiany w neuroprzebieżności⁽¹⁶⁾, aktywności receptorów^(17,18), efekty metaboliczne i endokrynologiczne⁽¹⁹⁻²²⁾, wywiera także wpływ na procesy neuroplastyczności i neurogenety⁽²³⁻²⁵⁾.

Podsumowując, należy stwierdzić, że w zależności od rodzaju użytej głowicy, częstotliwości stymulacji, parametrów impulsów, intensywności stymulacji oraz obszaru stymulacji można uzyskać odmienne właściwości stymulacji i odpowiedź OUN, dzięki czemu TMS znajduje zastosowanie w licznych wskazaniach w neurologii i psychiatrii.

ROLA I MIEJSCE PRZECZASZKOWEJ STYMULACJI MAGNETYCZNEJ W PSYCHIATRII

Zrozumienie złożonej patofizjologii zaburzeń psychicznych, podobnie jak i mechanizmów leżących u podłoża działania i skuteczności biologicznych metod leczenia, nie jest jeszcze pełne. Pomimo poczynionego ogromnego postępu, nadal nie do końca wyjaśniono mechanizm poprawy stanu psychicznego w wyniku leczenia z użyciem elektrowstrząsów (*electroconvulsive therapy*, ECT). Niezmiennie od lat, terapia elektrowstrząsowa pozostaje najskuteczniejszą metodą leczenia, zwłaszcza depresji lekoopornych. Poprzez analogię uznano, że TMS może stać się równie skutecznym, a z uwagi na właściwości i parametry stymulacji, bezpieczniejszym, mniej inwazyjnym, niedrgawkowym sposobem leczenia, alternatywną dla ECT. Właściwie od samego początku stosowania technik stymulacji magnetycznej w warunkach klinicznych było oczywiste, iż w pierwszej kolejności zostaną podjęte próby leczenia zaburzeń nastroju, zwłaszcza lekoopornych. Większość badań, w których oceniano skuteczność kliniczną TMS, przeprowadzono, opierając się na środkach pochodzących z fundacji lub dotacji rządowych⁽²⁶⁾. W efekcie badane grupy zazwyczaj liczyły poniżej 100 osób, w przeciwieństwie do badań leków sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny, w których badane grupy są o wiele liczniejsze.

ZABURZENIA AFEKTYWNE

Jak dotąd przeprowadzono wiele badań, w których poddawano ocenie skuteczność TMS jako potencjalnej terapii przeciwdepresyjnej. W literaturze dostępne są nie tylko opisy pojedynczych przypadków, ale także badania otwarte i coraz liczniejsze badania randomizowane, kontrolowane placebo (*sham stimulation*). Co więcej, rosnąca liczba prac pozwoliła na dokonanie metaanaliz. Liczba prac oraz założenia niniejszego opracowania uniemożliwiają omówienie poszczególnych publikacji dotyczących TMS w leczeniu depresji. Poniżej zostaną przedstawione wyniki metaanaliz. Burt i wsp. dokonali przeglądu potencjalnych zastosowań TMS w zespołach neuropsychiatrycznych oraz

przedstawili rozważania metodologiczne na temat zastosowania TMS w badaniach klinicznych⁽²⁷⁾. Najistotniejszy element pracy to jednak zestawienie i omówienie badań z wykorzystaniem TMS w leczeniu depresji, zarówno prób otwartych (n=9), jak i randomizowanych (kontrolowanych placebo lub vs leczenie farmakologiczne; n=23) oraz badań randomizowanych, w których dokonano porównania skuteczności TMS i ECT (n=3). Na podstawie analizy wyników badań otwartych wykazano istotny statystycznie efekt (*weighted effect size*, Cohen's d = 1,37), natomiast zmiana w stanie klinicznym chorych była raczej niewielka. Można przyjąć, że potwierdzono działanie przeciwdepresyjne TMS, lecz bez jednoznacznego określenia znaczenia klinicznego obserwowanych zmian w stanie pacjentów pod wpływem leczenia. Po porównaniu wyników badań randomizowanych stwierdzono umiarkowane do dużego działanie przeciwdepresyjne TMS (*combined effect size*, Cohen's d = 0,67). Jeszcze wyższą skuteczność TMS wykazano po zestawieniu wyników prac, w których oceniano efekt TMS vs ECT. Najprawdopodobniej wyniki związane były z doбором grup (*selection bias*), gdyż według autorów, z przeprowadzonych analiz wynikało, że szczególnie podatni na poprawę stanu psychicznego w wyniku stymulacji byli chorzy, którzy z uwagi na obraz kliniczny byłiby kandydatami do leczenia z użyciem elektrowstrząsów. Także Kozel i George, na podstawie analizy 12 prac (n=230), wykazali działanie przeciwdepresyjne stymulacji magnetycznej (*cumulative effect size* 0,53; 95% CI 0,24-0,82)⁽²⁸⁾. McNamara i wsp. podjęli się próby określenia wskaźnika NNT (*number needed to treat*) dla stymulacji magnetycznej w leczeniu depresji⁽²⁹⁾. Na podstawie analizy 5 włączonych prac (n=81) wartość wskaźnika NNT wyniosła 2-3 (95% CI 1,6-4,0). W innej metaanalizie sprawdzano skuteczność TMS w leczeniu depresji ocenianej za pomocą zmiany wyniku w skali Hamiltona⁽³⁰⁾. Do analizy włączono 12 prac i stwierdzono, że rTMS jest skuteczniejsze od stymulacji typu *sham* (*weighted mean effect size* 0,81; 95% CI 0,42-1,20; p<0,001). Chociaż wyliczone różnice okazały się istotne statystycznie na poziomie od umiarkowanego do znacznego, to znaczenie kliniczne obserwowanej poprawy nie było do końca jasne. Mianowicie, stwierdzono, że w żadnym z włączonych badań nie udało się badaczom wykazać spadku wyniku w skali Hamiltona o więcej niż 50%, a liczba osób odpowiadających na leczenie nie była wyraźnie wyższa niż w przypadku stymulacji typu placebo (odpowiednio 13% vs 7,9%). Podsumowując wyniki wzmiankowanych metaanaliz, należy uznać, że we wszystkich wykazano działanie przeciwdepresyjne stymulacji magnetycznej, chociaż do każdej z analiz włączono inne prace oryginalne i zastosowano odmienne metody statystyczne.

W przeciwieństwie do wyżej wspomnianych opracowań, Martin i wsp. na podstawie oceny 14 badań opublikowali pracę, w której zakwestionowali skuteczność TMS

w leczeniu depresji^(31,32). Podkreślili, że pomimo obserwowanej poprawy po 2 tygodniach leczenia, efekt nie utrzymuje się po kolejnych 2 tygodniach obserwacji. Zwrócili także uwagę na niską jakość badań włączonych do analizy oraz wątpliwe dowody na rekomendowanie TMS jako metody leczenia w depresji. Także Couturier przedstawił wątpliwości dotyczące efektywności leczenia z zastosowaniem TMS w depresji⁽³³⁾. Autor, ściśle zawężając kryteria włączenia, z 19 badań, w których oceniano skuteczność w dużym epizodzie depresji, wybrał 6 spełniających restrykcyjne kryteria. Na podstawie analizy dostępnych wyników stwierdził, iż brak dowodów na skuteczność TMS w depresji. Wśród potencjalnie możliwych przyczyn wpływających na brak efektu badacz wymienił odmienne parametry stymulacji użyte w analizowanych pracach. Ponadto podkreślił, że nie ma dowodów na to, by okolica grzbietowo-boczna kory przedczołowej była optymalnym miejscem stymulacji, co założono w większości prac. Odniósł się także do samej stymulacji kontrolnej (*sham*) i jej wpływu na uzyskiwane efekty, a także niewielką siłą statystyczną wyników włączonych do analizy.

W piśmiennictwie dostępne są również opisy zastosowania TMS w leczeniu manii, począwszy od opisów przypadków⁽³⁴⁾, na badaniach kontrolowanych kończąc⁽³⁵⁾.

Można znaleźć publikacje na temat wystąpienia manii jako efektu niepożądanego w trakcie leczenia z użyciem TMS z innych wskazań⁽³⁶⁻³⁹⁾, jak również opisy epizodu mieszanego u chorej leczonej z powodu lekoopornej depresji terapią skojarzoną TMS i farmakoterapią⁽⁴⁰⁾.

SCHIZOFRENIA

W badaniach podstawowych nad schizofrenią przezczaszkowa stymulacja magnetyczna jest wykorzystywana między innymi do oceny złożonych procesów neurofizjologicznych^(41,42) oraz wpływu leczenia przeciwpsychotycznego^(43,44). Drugim obszarem zainteresowania badaczy jest potencjalna skuteczność TMS w usuwaniu objawów psychozy. W badaniach klinicznych z użyciem TMS stosuje się inną strategię niż w badaniach farmakologicznych. Wychodząc z założenia, że za powstanie tak odmiennych objawów, jak doznania słuchowe, urojenia paranoidalne czy błady i niedostosowany afekt odpowiedzialne są zmiany w aktywności różnych struktur OUN, należy odpowiednio zmodyfikować protokół badania⁽²⁶⁾. W związku z powyższym zauważa się tendencję do włączania do badań chorych z podobnym obrazem klinicznym (jednym wyraźnie wyrażonym objawem, np. omamami słuchowymi)⁽⁴⁵⁾. Jak dotąd najbardziej obiecujące i zachęcające wyniki uzyskano w badaniach, do których włączano chorych halucynujących słuchowo⁽⁴⁶⁾. Lee i wsp. w badaniu obejmującym także grupę kontrolną (*sham stimulation*) porównali skuteczność stymulacji o niskiej częstotliwości (1 Hz) okolicy płatów skroniowych po stronie lewej oraz prawej w grupie chorych z opornymi na lecze-

nie omamami słuchowymi⁽⁴⁷⁾. W badaniu dowiedziono, że stymulacja płatów skroniowych, zwłaszcza po stronie prawej, znacząco redukuje nasilenie omamów w porównaniu z grupą kontrolną. Dla odmiany znaczną przewagę w skuteczności usuwania omamów słuchowych stymulacji o niskiej częstotliwości w porównaniu ze stymulacją nieaktywną wykazano w badaniu, w którym TSM poddawano okolicę skroniowo-ciemienną po stronie lewej⁽⁴⁸⁾.

Skuteczność TMS w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii wymaga potwierdzenia, gdyż w dotychczas przeprowadzonych badaniach często uzyskiwano sprzeczne wyniki. Novak i wsp. nie dowiedli skuteczności TMS w leczeniu chorych z dominującymi objawami negatywnymi⁽⁴⁹⁾, chociaż w innej pracy odnotowano większą skuteczność TMS w leczeniu objawów negatywnych niż pozytywnych schizofrenii⁽⁵⁰⁾. Zaproponowano, aby stosować indywidualizację podejścia i dobrać parametry stymulacji inne dla każdego pacjenta, w zależności od zapisu EEG⁽⁵¹⁾. Dostępne są zaledwie pojedyncze doniesienia o zastosowaniu TMS w leczeniu chorych z katatonią. Grisar i wsp. przedstawili opis 24-letniej chorej przyjętej do szpitala w stanie ciężkiej katatonii. Zastosowano leczenie haloperidolem w dawce 3 mg/d z uwagi na objawy niepożądane występujące przy próbie podniesienia dawki oraz poprawę po podaniu takiej dawki leku w poprzednim epizodzie psychicznym, który wystąpił przed rokiem. W trakcie 15 dni farmakoterapii nie odnotowano poprawy i zdecydowano o zastosowaniu TMS. Odpowiedź kliniczną uzyskano w pierwszym dniu stymulacji, w kolejnych 9 dniach obserwowano dalszą stopniową poprawę stanu pacjentki. Następnie kontynuowano leczenie haloperidolem (3 mg/d)⁽⁵²⁾. Saba i wsp. opisali ustąpienie objawów katatonicznych w trakcie 14 dni (10 sesji) leczenia z użyciem rTMS u 18-letniej chorej. Po uzyskaniu poprawy postawiono rozpoznanie schizofrenii, a następnie włączono leczenie amisulprydem (600 mg/d)⁽⁵³⁾.

ZABURZENIA OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Jak dotąd opublikowano opisy kilku prób zastosowania TMS u chorych z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym (*obsessive-compulsive disorder*, OCD). Podobnie do wcześniejszej obserwacji dotyczącej zespołu Tourette'a wykazano zaburzenia czynności kory mózgowej w OCD, polegające na znaczącym zmniejszeniu wewnątrzkorowego hamowania (*intracortical inhibition*, ICI) oraz zmniejszoną wartość progu pobudzenia ruchowego (*motor threshold*), co dowodzi wzmożonej pobudliwości kory i wskazuje na podobne mechanizmy w obu jednostkach klinicznych⁽⁵⁴⁾. W badaniu podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo (*sham stimulation*), w którym oceniano skuteczność stymulacji kory przedczołowej u chorych z OCD, stwierdzono, iż rTMS o małej częstotliwości (1 Hz) przyniosła poprawę stanu

klinicznego zaledwie u 3 z 10 leczonych. Nie udało się także wykazać przewagi stymulacji w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną (n=8)⁽⁵⁵⁾. W innym badaniu udało się dowieść zmniejszenia nasilenia kompulsji na około 8 godzin po pojedynczej sesji rTMS (20 Hz). Efekt uzyskiwano po stymulacji kory przedczołowej po stronie prawej, natomiast stymulacja kory przedczołowej po stronie lewej skutkowałą jedynie krótką (30 minut) i umiarkowaną redukcją nasilenia kompulsji⁽⁵⁶⁾. Odnotowano także przemijającą poprawę nastroju, lecz bez wpływu na nasilenie obsesji i lęku. Znaczniejszą i trwalszą poprawę po TMS w OCD udało się wykazać w badaniu Sadchev i wsp.⁽⁵⁷⁾ Autorzy uzyskali poprawę dotyczącą obsesji, kompulsji oraz ogólnej oceny w skali Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Poprawa utrzymywała się po 2 i 4 tygodniach od zakończenia leczenia. Z uwagi na małą jak dotąd liczbę badań nad TMS w OCD autorom metaanalizy nie udało się wyciągnąć jednoznacznych wniosków z istniejących danych⁽⁵⁸⁾. Wnioskowanie utrudnia również fakt, iż w opublikowanych pracach stosowano odmienne parametry stymulacji.

W bieżącym roku ukazała się praca, w której opisano poprawę stanu klinicznego chorych utrzymującą się również po 3-miesięcznym okresie obserwacji, uzyskaną w wyniku stymulacji prawej półkuli (*supplementary motor area*, SMA) z wykorzystaniem rTMS o częstotliwości stymulacji 1 Hz⁽⁵⁹⁾. Natomiast zastosowanie rTMS o częstotliwości stymulacji 1 Hz, lecz w okolicy kory przedczołowej po stronie lewej, nie pozwoliło wykazać różnic w porównaniu z grupą kontrolną (*sham stimulation*)⁽⁶⁰⁾. W związku z powyższym, w chwili obecnej wyrokowanie o skuteczności rTMS w OCD lub jej braku wydaje się być przedwczesne.

Podejmowano także próby zastosowania TMS w innych niż OCD zaburzeniach lękowych. Najwięcej prac dotyczy zaburzenia lękowego pourazowego (*post-traumatic stress disorder*, PTSD). Stymulację stosowano zarówno w celu zrozumienia patomechanizmów zaburzenia⁽⁶¹⁾, jak i z pozytywnym skutkiem w celach terapeutycznych^(62,63). Opisano także wystąpienie manii związanej z zastosowaniem TMS u osób leczonych z powodu PTSD⁽⁶⁴⁾.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE TMS

Przeznaczszkwa stymulacja magnetyczna uważana jest za procedurę bezpieczną. W prospektywnych badaniach ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa TMS nie wykazano szkodliwego wpływu stymulacji na zapis EEG, ciśnienie krwi, częstość akcji serca, poziom osoczowego kortyzolu i prolaktyny, przepływ mózgowy krwi, pamięć i funkcje poznawcze⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Najpoważniejszym objawem niepożądanym występującym głównie w trakcie rTMS o wysokich częstotliwościach były napady drgawkowe. Od czasu opublikowania standardów postępowania⁽⁶⁸⁾ napady drgawkowe indukowane stymulacją prak-

tycznie nie występują⁽⁶⁹⁾. Autorzy podzielają zdanie wyrażone przez Gijsman, iż wspomniane wcześniej epizody manii indukowane u osób leczonych z powodu PTSD również należy uznać za poważne objawy niepożądane⁽³⁶⁾ i nie tak rzadkie, jak by się mogło wydawać, zważywszy na dostępne dane z literatury⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾. Najczęściej odnotowywanymi skargami są bóle głowy oraz uczucie dyskomfortu związanego ze stymulacją nerwów i skurczami mięśni na powierzchni czaszki. Standardowym i skutecznym postępowaniem w tej sytuacji jest podanie leków przeciwbólowych. Kolejnym zagadnieniem są doznania akustyczne wynikające z pracy głowicy. Uczucie dyskomfortu z tym związane łatwo eliminuje się poprzez zastosowanie zatyczek do uszu. Co istotne, nie obserwowano trwałych uszkodzeń słuchu mających związek z TMS⁽⁷⁵⁾. Należy pamiętać, że w trakcie stymulacji przepływ prądu o znacznym natężeniu prowadzi do wzrostu temperatury głowicy. W zależności od typu sprzętu stosowane są systemy chłodzące lub inne zabezpieczenia minimalizujące ryzyko oparzenia (czujniki temperatury). Kolejną istotną kwestią bezpieczeństwa jest możliwość zastosowania pola magnetycznego w szczególnych populacjach chorych. Natężenie pola magnetycznego generowanego przez aparaty do TMS osiąga wartość 2 T, czyli porównywalne z wykorzystywanym w urządzeniach obrazowania z użyciem rezonansu magnetycznego. W związku z powyższym należy zachować podobne środki ostrożności u osób z metalowymi implantami w obrębie ciała, a zwłaszcza rozrusznikami serca⁽⁷⁶⁾.

PODSUMOWANIE

Przeznaczona stymulacja magnetyczna stanowi niewątpliwie nowe pole zarówno dla badań teoretycznych, jak i prób klinicznych. Tak jak każda nowa technika budzi dość liczne kontrowersje, zwłaszcza w związku z niewielką jeszcze liczbą dowodów na praktyczne zastosowanie. Nie bez znaczenia pozostają kwestie bezpieczeństwa i potencjalnych działań niepożądanych. Wydaje się, iż rosnąca liczba publikacji dotyczących bezpieczeństwa, ale też efektywności TMS w rozmaitych wskazaniach klinicznych pozwoli ugruntować rolę i miejsce techniki w psychiatrii.

Obecnie najbardziej zachęcające wyniki dotyczą zastosowania TMS w chorobach afektywnych, chociaż, jak wspomniano, dostępne są także metaanalizy, w których zaskwestionowano skuteczność tej metody. Istotną kwestię stanowi aspekt bezpieczeństwa każdej terapii. W przypadku TMS, wraz z rozwojem wiedzy zminimalizowano ryzyko potencjalnych poważnych działań niepożądanych. W tej sytuacji należy oczekiwać kolejnych publikacji dotyczących skuteczności TMS w neuropsychiatrii, co zresztą postulują autorzy licznych publikacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. Basford J.R.: A historical perspective of the popular use of electric and magnetic therapy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82: 1261-1269.
2. Hasey G., Joffe R., Ivanski C.: Managing neuropsychiatric disease with transcranial magnetic stimulation. *CMAJ* 2000; 162: 79-80.
3. Merton P.A., Morton H.B.: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
4. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
5. Barker A.T.: The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 1999; 51: 3-21.
6. Ruohonen J., Ilmoniemi R.J.: Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. W: Hallett M., Chokroverty S. (red.): *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Elsevier Inc., Philadelphia, USA 2005.
7. Kammer T., Beck S., Thielscher A. i wsp.: Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 250-258.
8. Hallett M., Chokroverty S. (red.): *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Elsevier Inc., Philadelphia, USA 2005.
9. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P. i wsp.: Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109: 397-401.
10. Chen R., Classen J., Gerloff C. i wsp.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
11. Siebner H.R., Peller M., Wiloeh F. i wsp.: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 2000; 54: 956-963.
12. Wassermann E.M., Wedegaertner F.R., Ziemann U. i wsp.: Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci. Lett.* 1998; 250: 141-144.
13. Nahas Z., DeBrux C., Chandler V. i wsp.: Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT* 2000; 16: 380-390.
14. Teneback C.C., Nahas Z., Speer A.M. i wsp.: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11: 426-435.
15. Nadeau S.E., McCoy K.J., Crucian G.P. i wsp.: Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2002; 15: 159-175.
16. Ben-Shachar D., Belmaker R.H., Grisaru N. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J. Neural. Transm.* 1997; 104: 191-197.
17. Ben-Shachar D., Gazawi H., Riboyad-Levin J. i wsp.: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 1999; 816: 78-83.
18. Gur E., Lerer B., Dremencov E. i wsp.: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport.* 2000; 11: 2925-2929.
19. Michael N., Gosling M., Reutemann M. i wsp.: Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17: 2462-2468.
20. George M.S., Wassermann E.M., Williams W.A. i wsp.: Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996; 8: 172-180.
 21. Szuba M.P., O'Reardon J.P., Rai A.S. i wsp.: Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 22-27.
 22. Reid P.D., Pridmore S.: Dexamethasone suppression test reversal in rapid transcranial magnetic stimulation-treated depression. *Aust. N.Z. J. Psychiatry* 1999; 33: 274-277.
 23. Fujiki M., Steward O.: High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 44: 301-308.
 24. Hausmann A., Weis C., Marksteiner J. i wsp.: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 76: 355-362.
 25. Ji R.R., Schlaepfer T.E., Aizenman C.D. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 15635-15640.
 26. George M.S., Nahas Z., Kozel F.A. i wsp.: Potential Therapeutic Uses of TMS in Psychiatric Disorders. W: Hallett M., Chokroverty S. (red.): *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Elsevier Inc., Philadelphia, USA 2005.
 27. Burt T., Lisanby S.H., Sackeim H.A.: Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: 73-103.
 28. Kozel F.A., George M.S.: Metaanalysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J. Psychiatr. Pract.* 2002; 8: 270-275.
 29. McNamara B., Ray J.L., Arthurs O.J. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol. Med.* 2001; 31: 1141-1146.
 30. Holtzheimer P.E. 3rd, Russo J., Avery D.H.: A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol. Bull.* 2001; 35: 149-169.
 31. Martin J.L., Barbanj M.J., Schlaepfer T.E. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD003493.
 32. Martin J.L., Barbanj M.J., Schlaepfer T.E. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 2003; 182: 480-491.
 33. Couturier J.L.: Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30: 83-90.
 34. Saba G., Rocamora J.F., Kalalou K. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Res.* 2004; 128: 199-202.
 35. Grisaru N., Chudakov B., Yaroslavsky Y. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1608-1610.
 36. Gijsman H.J.: Mania after transcranial magnetic stimulation in PTSD. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 398.
 37. Hausmann A., Kramer-Reinstadler K., Lechner-Schoner T. i wsp.: Can bilateral prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induce mania? A case report. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1575-1576.
 38. Sakkas P., Mihalopoulou P., Mourtzouhou P. i wsp.: Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur. Psychiatry* 2003; 18: 196-198.
 39. Huang C.C., Su T.P., Shan I.K.: A case report of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced mania. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 444-445.
 40. Rachid F., Golaz J., Bondolfi G. i wsp.: Induction of a mixed depressive episode during rTMS treatment in a patient with refractory major depression. *World J. Biol. Psychiatry* 2006; 7: 261-264.
 41. Oxley T., Fitzgerald P.B., Brown T.L. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 628-633.
 42. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Marston N.A. i wsp.: Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr. Res.* 2004; 71: 17-26.
 43. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis J.Z. i wsp.: A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 2002; 162: 74-81.
 44. Davey N.J., Puri B.K., Lewis H.S. i wsp.: Effects of antipsychotic medication on electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 468-473.
 45. Fitzgerald P.B., Benitez J., Daskalakis J.Z. i wsp.: The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J. Biol. Psychiatry* 2006; 7: 119-122.
 46. Hoffman R.E., Boutros N.N., Berman R.M. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 130-132.
 47. Lee S.H., Kim W., Chung Y.C. i wsp.: A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci. Lett.* 2005; 376: 177-181.
 48. Poulet E., Brunelin J., Bediou B. i wsp.: Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 188-191.
 49. Novak T., Horacek J., Mohr P. i wsp.: The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2006; 27: 209-213.
 50. Sachdev P., Loo C., Mitchell P. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 59: 354-357.
 51. Jin Y., Potkin S.G., Kemp A.S. i wsp.: Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006; 32: 556-561.
 52. Grisaru N., Chudakov B., Yaroslavsky Y. i wsp.: Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation (letter). *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1630.
 53. Saba G., Rocamora J.F., Kalalou K. i wsp.: Catatonia and transcranial magnetic stimulation. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1794.
 54. Greenberg B.D., Ziemann U., Cora-Locatelli G. i wsp.: Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54: 142-147.
 55. Alonso P., Pujol J., Cardoner N. i wsp.: Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-

- compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 1143-1145.
56. Greenberg B.D., George M.S., Martin J.D. i wsp.: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 867-869.
 57. Sachdev P.S., McBride R., Loo C.K. i wsp.: Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 981-984.
 58. Martin J.L., Barbanj M.J., Perez V. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003387.
 59. Mantovani A., Lisanby S.H., Pieraccini F. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006; 9: 95-100.
 60. Prasko J., Paskova B., Zalesky R. i wsp.: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2006; 27: 327-332.
 61. Centonze D., Palmieri M.G., Boffa L. i wsp.: Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30: 127-132.
 62. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 515-524.
 63. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 14: 270-276.
 64. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M. i wsp.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 515-524.
 65. Cohen L.G., Hallett M.: Cortical stimulation does not cause short-term changes in the electroencephalogram. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 512-513.
 66. Ferbert A., Mussmann N., Menne A. i wsp.: Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1991; 241: 135-138.
 67. Bridgers S.L.: The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 1991; 43: 170-179.
 68. Wassermann E.M.: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108: 1-16.
 69. Eitan R., Lerer B.: Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8: 241-258.
 70. Ella R., Zwanzger P., Stampfer R. i wsp.: Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex (letter). *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 249.
 71. Garcia-Toro M.: Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression (letter). *Br. J. Psychiatry* 1999; 175: 491.
 72. Dolberg O.T., Schreiber S., Grunhaus L.: Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol. Psychiatry* 2001; 49: 468-470.
 73. Sakkas P., Mihalopoulou P., Mourzouhou P. i wsp.: Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur. Psychiatry* 2003; 18: 196-198.
 74. Nedjat S., Folkerts H.W.: Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe. *J. ECT* 1999; 15: 166-168.
 75. Pascual-Leone A., Cohen L.G., Shotland L.I. i wsp.: No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 647-651.
 76. Daskalakis Z.J., Christensen B.K., Fitzgerald P.B. i wsp.: Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 14: 406-415.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.