

Nove spoznaje u liječenju depresije transkranijalnom magnetskom stimulacijom

/ New Insights into Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Treatment of Depression

Željko Milovac, Strahimir Sučić, Tomislav Gajšak, Vjekoslav Aljinović, Sandra Zečević Penić, Ena Ivezić, Igor Filipčić^{1,2}

Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“, Zagreb, ¹Medicinski fakultet Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

/ „Sveti Ivan“ Psychiatric Hospital, Zagreb, School of Medicine, University Josip Juraj Strossmayer in Osijek, Osijek, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) je neinvazivni postupak modulacije moždane aktivnosti. Magnetsko polje nastalo u elektromagnetskoj zavojnici inducira električnu aktivnost u korteksu mozga. TMS je učinkovit u tretmanu depresivnog poremećaja koji je vodeći svjetski uzrok invaliditeta i glavni poremećaj na ljestvici opterećenja svim bolestima. Više od 30 % bolesnika liječenih zbog depresivnog poremećaja su rezistentni na farmakološke tretmane. U radu ćemo predstaviti nove spoznaje u liječenju depresivnog poremećaja transkranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS-om).

Broj centara koji koriste TMS za liječenje depresivnog poremećaja je u porastu širom svijeta. Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“ je prva bolnica u Hrvatskoj u kojoj se provodi liječenje transkranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS-om). Od 2016. godine provodimo liječenje repetitivnom transkranijalnom magnetskom stimulacijom (rTMS-om) i dubokom transkranijalnom magnetskom stimulacijom (dTMS-om).

/ Transcranial magnetic stimulation TMS is a non-invasive brain modulation procedure. Magnetic field pulses created in the electromagnetic coil produce electrical activity in the brain. TMS is effective treatment for depression which is the leading cause of disability worldwide and it is a major contributor to the overall global burden of disease. More than 30% of patients treated for depression are resistant to pharmacological treatments. Hereby we present the new insights into transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression. Worldwide, the number of centers using TMS to treat depression is increasing. In Psychiatric Hospital „Sveti Ivan“ patients are treated with transcranial magnetic stimulation (rTMS) from the beginning of 2016. We also provide deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) treatment and we are the first hospital in Croatia to provide patients with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to treat depression.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Željko Milovac, dr. med.
Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“
Jankomir 11
10090, Zagreb, Hrvatska
E-pošta: Zeljko.Milovac@pbsvi.hr

KLJUČNE RIJEČI/ KEY WORDS:

Transkranijalna magnetska stimulacija / *Transcranial magnetic stimulation*
Depresija / *Depression*
Depresija rezistentna na liječenje / *Treatment resistant depression*

Depresija je učestali psihički poremećaj i procjenjuje se da 350 milijuna ljudi globalno boluje od depresije. Globalna prevalencija depresije je od 8 % do 12 % i veća je kod žena nego kod muškaraca (1). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji depresija je vodeći svjetski uzrok invaliditeta i glavni poremećaj na ljestvici opterećenja svim bolestima (2). Depresivni poremećaj se klasificira prema psihijatrijskoj klasifikaciji MKB-10 u blagi, umjereni i teški, sa psihotičnim simptomima ili bez njih. Glavni simptomi depresivnog poremećaja su depresivno raspoloženje, gubitak interesa u uobičajenim aktivnostima i smanjena životna energija. Drugi uobičajeni simptomi su smanjena koncentracija i pažnja, smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, poremećaj spavanja i apetita, sumorni pogledi na budućnost i ideje o samoozljeđivanju i suicidu (MKB-10).

Iako postoje učinkoviti načini liječenja depresije, čak i liječenjem po smjernicama najkompetentnijih stručnjaka u više od 30 % bolesnika ne može se postići klinički odgovor antidepressivnom psihofarmakoterapijom ili psihoterapijom (3). Takvi bolesnici spadaju u kategoriju bolesnika rezistentnih na liječenje i njihova je bolest veliki teret njima i njihovim obiteljima. Liječenje depresivnog poremećaja rezistentnog na farmakoterapiju (TRD-a) postalo je jednim od najvažnijih problema u psihijatriji. Povećanje prevalencije depresivnog poremećaja i otpornost na psihofarmakoterapiju ukazuju na potrebu alternativnih tretmana depresije. Postoji više mogućnosti liječenja TRD-a, elektrostimulativnom terapijom (EST), transkranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS) i transkranijalnom stimulacijom istosmjernom strujom (tDCS). Među ovim metodama EST je najstarija i najučinkovitija metoda no može imati negativne posljedice u smislu indukcije napadaja ili kognitivnih nuspojava (4,5), a bolesnici koji su bili u tretmanu EST-om često se moraju suočiti sa stigmom te metode.

Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“ je prva bolnica u Hrvatskoj u kojoj se provodi liječenje transkranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS-om). Od 2016. godine provodimo liječenje repetitivnom transkranijalnom magnetskom stimulacijom (rTMS-om) i dubokom transkranijalnom magnetskom stimulacijom (dTMS-om). U timu koji provodi liječenje TMS-om su psihijatri, neurolog, medicinska sestra i tehničar. Liječenje depresivnog poremećaja rTMS-om se provodi prema protokolu rTMS-a visoke frekvencije (10Hz 4 sekunde), na 120 % motoričkog praga i 3000 impulsa po dnevnom tretmanu. Liječenje depresivnog poremećaja *deep* TMS-om provodimo frekvencijom 18 Hz tijekom 2 sekunde, na 120 % motoričkog praga i 1980 impulsa po dnevnom tretmanu.

RTMS

TMS se bazira na principu elektromagnetske indukcije, tj. TMS uređaj preko zavojnice modulira električnu aktivnost mozga pomoću magnetskog polja koje neometano prolazi kroz kožu i lubanju. RTMS tretman za depresivni poremećaj najčešće uključuje jedan od tri protokola: protokol visoke frekvencije rTMS-a (HF rTMS) koji se primjenjuje na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC), protokol niske frekvencije rTMS-a (LF rTMS) koji se primjenjuje na desnom DLPFC-u te bilateralni HF/LF rTMS.

Prije primjene terapije rTMS-om obavlja se lociranje DLPFC-a, a najčešća metoda lociranja bez pomoći neuronavigacije je „metoda 5 centimetara“. Magnetskom zavojnicom se prvo locira motoričko područje mozga koje stimulira mišić abduktor policis brevis ruke suprotne strane od stimulirane strane mozga, a onda se zavojnica pomiče 5 cm anteriorno duž površine vlasišta kako bi se locirao DLPFC. Prema više istraživanja ovaj postupak locira DLPFC previše posteriorno te se sve više počinje s lociranjem DLPFC-a na 6 do 7 cm anteriorno od lokacije motoričkog korteksa (6).

Razlozi za primjenu rTMS-a preko prefrontalnog korteksa za liječenje depresije proizlaze iz hipoteze o neuravnoteženom odnosu između prefrontalnog kortikalnog područja i limbičkog područja u podlozi poremećaja raspoloženja.

Izbor DLPFC-a (dorzolateralnog prefrontalnog korteksa) kao mjesta primjene rTMS-a temelji se na patofiziološkim promjenama. Funkcionalne slike mozga kod depresivnih bolesnika pokazale su smanjenje kortikalnog krvnog protoka kao i potrošnje glukoze i kisika u lijevom frontalnom području (7), što odražava hipometaboličko stanje, a popraćeno je hipermetabolizmom desnog prefrontalnog područja (8). Regija DLPFC-a je lako dostupna primjeni TMS-a i sinaptički je povezana s limbičkim sustavom koji sudjeluje u regulaciji raspoloženja (striatum, talamus i prednji cingularni korteks) (9). Smatra se da rTMS preko DLPFC-a modulira moždane mreže uključene u regulaciju raspoloženja te može utjecati na razne neurotransmitere.

Lan i sur. (2016) su opisali strukturne promjene mozga (volumen sive tvari porastao je 3,5-11,2 %) u bolesnika s depresivnim poremećajem tijekom liječenja rTMS-om (10). Če-

tiri regije u kojima su se uočile ove promjene bile su: lijevi prednji cingularni korteks, lijeva insula, lijevi superiorni temporalni girus i desni angularni girus. Povećanje volumena lijevog prednjeg cingularnog korteksa korelira s poboljšanjem simptoma depresije.

Prvi pokušaji liječenja depresivnog poremećaja rTMS-om prikazani su u studiji Georga i sur. iz 1999. nakon čega su objavljeni mnogobrojni radovi o liječenju depresivnog poremećaja (11).

PubMed pretragom (ključne riječi: rTMS i depresija) dobija se 870 objavljenih radova, među kojima 60 originalnih placebo kontroliranih studija s najmanje 10 bolesnika s depresivnim poremećajem koji su primali aktivnu stimulaciju „klasičnim“ rTMS-om (bez TBS-a i dTMS-a) (tablica 1). Među ovim istraživanjima, 40 istraživanja ispituju učinkovitost HF rTMS-a lijevog DLPFC-a; 6 koristi LF rTMS na desnom DLPFC-u; 5 uspoređuje lijevu i desnu stimulaciju rTMS-om; a 6 odnos jednostrane i bilateralne stimulacije DLPFC-a (podatci su prikazani u tablici 1. koja je modificirana i nadopunjena po uzoru na tablicu meta analize Lefauchera i sur. iz 2014. godine (12)).

TABLICA 1: Klinička istraživanja primjene rTMS-a na dorzolateralnom prefrontalnom korteksu

Znanstveni rad	Broj bolesnika	Frekvencija stimulacije i intenzitet	Broj impulsa i broj seansi	Rezultati
LF rTMS primijenjen na desni DLPFC				
Klein i sur. (1999.) (51)	70 (aktivni: 36; kontrola: 34)	1 Hz, 110 % MT	120 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (49 % klinički odgovor, 47 % poboljšanje)
Januel i sur. (2006.) (52)	27 (aktivni: 11; kontrola: 16)	1 Hz, 90 % MT	120 impulsa, 16 seansi	Pozitivni (64 % klinički odgovor, 54 % poboljšanje)
Fitzgerald i sur. (2008.) (53)	60	1 Hz (6 Hz priprema), 110 % MT	900 impulsa, 20 seansi	Pozitivni (30 % kliničkog odgovora za one prethodno stimulirane sa 6 Hz rTMS-om; 11 % za one koji nisu bili prethodno stimulirani)
Bares i sur. (2009.) (54)	60 (aktivni: 29; kontrola: 31)	1 Hz, 100 % MT	600 impulsa, 20 seansi	Nema razlike u učinkovitosti između rTMS-a (33 % klinički odgovor) i venlafaksina (39 % klinički odgovor)
Aguirre i sur. (2011.) (55)	34 (aktivni: 19; kontrola: 15)	1 Hz, 110 % MT	1200 impulsa, 20 seansi	Nema razlike u učinkovitosti između aktivne i placebo rTMS skupine, osim za bolesnike mlađe od 45 godina
Brunelin i sur. (2016.) (35)	170 (aktivni: 55/60, kontrola: 55)	1Hz, 120 % MT	360 impulsa, 30 seansi	Aktivni rTMS jednako učinkovit kao venlafaksin i kao kombinacija oba tretmana

TABLICA 1: Klinička istraživanja primjene rTMS-a na dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (*nastavak*)

Znanstveni rad	Broj bolesnika	Frekvencija stimulacije i intenzitet	Broj impulsa i broj seansi	Rezultati
HF rTMS primijenjen na lijevi DLPFC				
Pascual-Leone i sur. (1996.) (56)	17	10 Hz, 90% MT	2000 impulsa, 5 seansi	Pozitivni (24 % kliničkog odgovora, 48 % poboljšanje)
George i sur. (1997.) (57)	12	20 Hz, 80 % MT	800 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (8 % klinički odgovor, 16 % poboljšanje)
Loo i sur. (1999.) (58)	18	10 Hz, 110 % MT	1500 impulsa, 10 seansi	Negativni (0 % klinički odgovor, 23 % poboljšanje)
Padberg i sur. (1999.) (59)	18 (aktivni: 12; kontrola: 6)	90 % MT	250 impulsa, 5 seansi	Negativni (6 % poboljšanje sa 10 Hz, 19 % s 0.3 Hz)
Berman i sur. (2000.) (60)	20 (aktivni: 10; kontrola:10)	20 Hz, 80 % MT 800 impulsa	800 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (10 % odgovor, 35 % poboljšanje)
George i sur. (2000.) (61)	30 (aktivni: 20; kontrola: 10)	20/5 Hz, 100 % MT	1600 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (20 Hz: 30 % klinički odgovor, 28 % poboljšanje; 5 Hz: 60 % klinički odgovor, 48 % poboljšanje)
García-Toro i sur. (2001a) (62)	35 (aktivni: 17; kontrola: 18)	20 Hz, 90 % MT	1200 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (29 % klinički odgovor, 30 % poboljšanje)
García-Toro i sur. (2001b) (63)	22 (aktivni: 11; kontrola: 11)	20 Hz, 90 % MT	1200 impulsa, 10 seansi	Negativni u usporedbi sa sertralinom (36 % klinički odgovor, 38 % poboljšanje)
Manes i sur. (2001) (64)	20 (aktivni: 10; kontrola: 10)	20 Hz, 80 % MT	800 impulsa, 5 seansi	Negativni (30 % klinički odgovor, 37 % poboljšanje)
Boutros i sur. (2002.) (65)	21 (aktivni: 12; kontrola: 9)	20 Hz, 90 % MT	800 impulsa, 10 seansi	Negativni (25 % klinički odgovor, 29 % poboljšanje)
Padberg i sur. (2002.) (66)	31 (aktivni: 20; kontrola: 10)	10 Hz, 90-100 % MT	1500 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (20-30 % klinički odgovor, 15-30 % poboljšanje)
Nahas i sur. (2003.) (67)	23 (aktivni: 11; kontrola: 12)	5 Hz, 110 % MT	1600 impulsa, 10 seansi	Negativni (36 % klinički odgovor, 25 % poboljšanje)
Fregni i sur. (2004.) (68)	42 (aktivni: 21; kontrola: 21)	15 Hz, 110 % MT	3000 impulsa, 10 seansi	Negativni usporedbi s fluoksetinom (43 % klinički odgovor, 38 % poboljšanje)
Hausmann i sur. (2004a) (69)	25 (aktivni: 12; kontrola:13)	20 Hz, 100% MT	2000 impulsa, 10 seansi	Negativni (46 % poboljšanje)
Jorge i sur. (2004.) (70)	20 (aktivni: 10; kontrola: 10)	10 Hz, 100 % MT	1000 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (30 % klinički odgovor, 38 % poboljšanje)
Koerselman i sur. (2004.) (71)	52 (aktivni: 26; kontrola:26)	20 Hz, 80 % MT	800 impulsa, 10 seansi	Negativni (19 % poboljšanje)
Mosimann i sur. (2004.) (72)	24 (aktivni: 15; kontrola: 9)	20 Hz, 100 % MT	1600 impulsa, 10 seansi	Negativni (6 % klinički odgovor, 20 % poboljšanje)
Rossini i sur. (2005a)(73)	54 (aktivni: 37; kontrola: 17)	15 Hz, 80–100 % MT	600 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (80 % MT: 28 % klinički odgovor; 100 % MT: 61 %)
Rossini i sur. (2005b) (74)	99 (aktivni: 50; kontrola: 49)	15 Hz, 100 % MT	900 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (51 % klinički odgovor u drugom tjednu; 80 % u 5 tjednu)
Rumi i sur. (2005.) (75)	46 (aktivni: 22; kontrola: 24)	5 Hz, 120 % MT	1250 impulsa, 20 seansi	Pozitivni (95 % klinički odgovor, 57 % poboljšanje)
Su i sur. (2005.) (76)	30 (aktivni: 20; kontrola: 10)	20/5 Hz, 100% MT	1600 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (20 Hz: 60 % klinički odgovor, 58 % poboljšanje; 5 Hz: 60 % klinički odgovor, 54 % poboljšanje)
Avery i sur. (2006.) (77)	68 (aktivni: 35; kontrola: 33)	10 Hz, 110 % MT	1600 impulsa, 15 seansi	Pozitivni (20 % klinički odgovor kod aktivne skupine, placebo 3 % klinički odgovor)
Herbsman i sur. (2009.) (78)	44	10 Hz	15 seansi	Pozitivni (28.3 % klinički odgovor između aktivnog i placebo rTMS-a)

TABLICA 1: Klinička istraživanja primjene rTMS-a na dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (*nastavak*)

Znanstveni rad	Broj bolesnika	Frekvencija stimulacije i intenzitet	Broj impulsa i broj seansi	Rezultati
Anderson i sur. (2007.) (79)	29 (aktivni: 13; kontrola: 16)	10 Hz, 110 % MT	1000 impulsa, 20-30 seansi	Pozitivni (43 % klinički odgovor, 55 % poboljšanje)
Bortolomasi i sur. (2007.) (80)	19 (aktivni: 12; kontrola: 7)	20 Hz, 90 % MT	800 impulsa, 5 seansi	Pozitivni (značajno smanjenje HAMD i BECK ljestvica tijekom 1–4 tjedna)
Herwig i sur. (2007.) (81)	127 (aktivni: 62; kontrola: 65)	10 Hz, 110 % MT	2000 impulsa, 10 seansi	Negativni (31 % klinički odgovor)
Loo i sur. (2007.) (82)	38 (aktivni: 19; kontrola: 19)	10 Hz, 110 % MT	1500 impulsa, 20 seansi (dva puta/dan)	Pozitivni (MADRS u 2. tjednu i u 6. tjednu)
O'Reardon i sur. (2007.) (23)	301 (aktivni: 155; kontrola: 146)	10 Hz, 120 % MT	3000 impulsa, 10–30 seansi	Pozitivni (23 % klinički odgovor)
Bretlau i sur. (2008.) (83)	45 (aktivni: 22; kontrola: 23)	8 Hz, 90 % MT	1289 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (33 % klinički odgovor)
Jorge i sur. (2008.) (84)	92 (aktivni: 48; kontrola: 44)	10 Hz, 110 % MT	1200 impulsa, 10–15 seansi	Pozitivni (39 % klinički odgovor, 7 % klinički odgovor s placebo rTMS-om)
Mogg i sur. (2008.) (85)	59 (aktivni: 29; kontrola: 30)	10 Hz, 110 % MT	1000 impulsa, 10 seansi	Negativni (32 % klinički odgovor)
Lisanby i sur. (2009.) (50)	301 (aktivni: 155; kontrola: 146)	10 Hz, 120 % MT	3000 impulsa, 20 seansi	Pozitivni (MADRS rezultat pada)
George i sur. (2010.) (24)	190 (aktivni: 92; kontrola: 98)	10 Hz, 120 % MT	3000 impulsa, 10–30 seansi	Pozitivni
Paillère Martinot i sur. (2010.) (86)	48 (aktivni: 34; kontrola: 14)	10 Hz, 90 % MT	1600 impulsa, 10 seansi	Pozitivni
Ray i sur. (2011.) (87)	40 (aktivni: 20; kontrola: 20)	10 Hz, 90 % MT	1200 impulsa, 10 seansi	Pozitivni (BPRS pada u psihotičnom i nepsihotičnom depresivnom poremećaju)
Ulrich i sur. (2012.) (88)	49	30 Hz	15 seansi	Poboljšanje
Zheng i sur. (2015.) (89)	32 (aktivni: 14, kontrola: 14)	15 Hz	3000 impulsa, 20 seansi	11/18 odgovor u aktivnoj skupini, 1/14 odgovor u placebo skupini
Baeken i sur. (2013., 2014.) (90,91)	20	20 Hz, 110 % MT	1560 impulsa, 20 seansi	Pozitivni (35 % klinički odgovor u aktivnoj nasuprot 0 % placebo rTMS).
Baeken i sur. (2015.) (92)	20	20 Hz, 110 % MT	1560 impulsa	Pozitivni (40 % klinički odgovor)
Studije koje uspoređuju HF rTMS lijevog DLPFC-a i LF rTMS desnog DLPFC-a				
Fitzgerald i sur. (2003.) (93)	60 (lijevo: 20; desno: 20; kontrola: 20)	10/1 Hz, 100% MT	1000 impulsa (10 Hz)/300 impulsa (1 Hz), 10 seansi	Nema razlike između 10 Hz i 1 Hz
Höppner i sur. (2003) (94)	30 (lijevo: 10; desno: 10; kontrola: 10)	20/1 Hz, 90%/110 % MT	800 impulsa (20 Hz)/120 impulsa (1 Hz), 10 seansi	Nema razlike između 20 Hz i 1 Hz
Chistyakov i sur. (2005.) (95)	59 (aktivni: 43; kontrola: 16)	10/3 Hz, 100/110% MT	450 impulsa, 10 seansi	Nema razlike između 10 Hz i 3 Hz
Stern i sur. (2007.) (96)	45 (lijevo 10 Hz: 10; lijevo 1 Hz: 10; desno 1 Hz: 10; kontrola: 15)	10/1 Hz, 110 % MT	1600 impulsa, 10 seansi	Nema razlike između 10 Hz i 1 Hz. Pozitivni (60/60 % klinički odgovor)
Triggs i sur. (2010.) (97)	48 (lijevo: 16; desno 18; kontrola: 14)	5 Hz, 100 % MT	2000 impulsa, 10 seansi	Aktivni rTMS je bio učinkovitiji od placebo rTMS-a samo na lijevoj strani, sveukupno desni rTMS (placebo ili aktivni rTMS) je bio učinkovitiji na lijevoj strani

TABLICA 1: Klinička istraživanja primjene rTMS-a na dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (*nastavak*)

Znanstveni rad	Broj bolesnika	Frekvencija stimulacije i intenzitet	Broj impulsa i broj seansi	Rezultati
Studije koje proučavaju bilateralni rTMS ili uspoređuju bilateralni rTMS s HF rTMS lijevog DLPFC-a ili LF rTMS desnog DLPFC-a				
Hausmann i sur. (2004b) (98)	38 (aktivni lijevi ili bilateralni:25; kontrola: 13)	20 Hz pa 1 Hz, 100%/120 % MT	2000 impulsa (10 Hz) ili 2000 (10 Hz) + 600 (1 Hz) impulsa, 10 seansi	Nema razlike između bilateralnog rTMS-a i lijevog unilateralnog HF rTMS-a i nema aditivnog antidepresivnog učinka u usporedbi s placebo rTMS-om
Fitzgerald i sur. (2006.) (99)	50 (aktivni bilateralni: 25; kontrola: 25)	1 Hz pa 10 Hz, 110 % MT	140 (1 Hz) + 750 (10 Hz) impulsa, 10 do 30 seansi	Positivni (44 % klinički odgovor s aktivnim rTMS-om, 8 % klinički odgovor s placebo rTMS-om)
Garcia-Toro i sur. (2006.) (100)	30 (aktivni: 20; kontrola:10)	10 Hz pa 1 Hz, 110 % MT	1200 impulsa (10 Hz) + 1800 impulsa (1 Hz), 10 seansi	Positivni (20 % klinički odgovor s aktivnim rTMS-om, 0 % klinički odgovor s placebo rTMS-om)
McDonald i sur. (2006.) (101)	62 (aktivni: 50; kontrola:12)	1 Hz i 10 Hz (randomizirano), 110 % MT	1000 impulsa (10 Hz) + 600 impulsa (1 Hz), 10 seansi	Negativni (20 % klinički odgovor s bilateralnim aktivnim rTMS-om, 8 % klinički odgovor s placebo rTMS-om, bolja učinkovitost kada je lijevi HF rTMS primjenjivan prvi)
Pallanti i sur. (2010.) (102)	60 (aktivni desno: 20; aktivni bilateralni: 20; kontrola bilateralno: 20)	1 Hz pa 10 Hz, 110 % MT	420 (1 Hz) + 1000 (placebo) ili 420 (1 Hz) + 1000 (10 Hz) impulsa, 15–30 seansi	Desni LF rTMS, a ne bilateralni rTMS je bio učinkovitiji od placebo rTMS-a (30 % klinički odgovor za aktivni unilateralni, 5 % bilateralni, 10 % placebo rTMS)
Fitzgerald i sur. (2012.) (103)	66 (aktivni lijevo: 24; aktivni bilateralno: 22; kontrola: 20)	1 Hz pa 10 Hz, 120 % MT	1500 (10 Hz) + 900 (placebo) impulsa ili 900 (1 Hz) + 1500 (10 Hz) impulsa, 15–30 seansi	Lijevo HF rTMS učinkovitiji od bilateralnog rTMS-a i placebo rTMS-a (45/17 % klinički odgovor između aktivnog unilateralnog i bilateralnog rTMS-a)

Hz - Herc, MT - motorički prag, LF - niska frekvencija, HF - visoka frekvencija, rTMS - repetitivna transkranijalna magnetska stimulacija, DLPFC - dorzolateralni prefrontalni korteks

Od ostalih originalnih rTMS studija 4 randomizirane studije koje su uspoređivale učinkovitost HF i LF rTMS-a nisu uzete u obzir, jer nisu postojale placebo kontrolirane skupine (13-16), a zbog istog razloga nisu razmatrane 3 randomizirane studije koje su ispitivale antidepresivni učinak bilateralnog rTMS-a u odnosu na HF rTMS lijevog DLPFC-a ili LF rTMS-a DLPFC-a (17-19). Nekoliko novijih randomiziranih studija nije uzeto u obzir zbog malog broja bolesnika koji su aktivno stimulirani (20-22).

Učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja HF rTMS-om preko lijevog DLPFC-a je defini-

tivna (preporuka razine A), dok je učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja LF rTMS-om preko desnog DLPFC-a vjerojatna (preporuka razine B) (12). Pretpostavka da su oba pristupa jednako učinkovita može se preporučiti razinom B. U slučajevima individualnog liječenja bolesnika oni bolesnici koji ne reagiraju na HF rTMS lijevog DLPFC-a mogu se nastaviti liječiti LF rTMS-om preko desnog DLPFC-a i obrnuto (12). Definitivne preporuke vezano za liječenje bilateralnim rTMS-om nema (12).

Među najvećim studijama koje se bile multicentrične i uključivale su veliki broj bolesnika

uključenih u studiju (301 i 199 bolesnika) bile su studije O'Reardona i sur. 2007. godine (23) i Georgea i sur. 2010. godine (24).

O'Reardon i sur. su 2007. godine objavili rezultate randomizirane kontrolirane studije u kojoj je 301 bolesnik s depresivnim poremećajem rezistentnim na terapiju podvrgnuto aktivnom ili placebo rTMS-u preko lijevog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC-a). Bolesnici nisu primali psihofarmakoterapiju za vrijeme studije i primali su terapiju rTMS-om pet puta tjedno 4 do 6 tjedana. Nakon 6 tjedana bolesnici u aktivnoj TMS skupini su oko dva puta vjerojatnije postizali remisiju u usporedbi s bolesnicima placebo TMS skupine (MADRS: 14,2 % nasuprot 5,2 %, HAMD 17: 15,5 % nasuprot 7,1 %, HAMD 24: 17,4 % nasuprot 8,2 %). U listopadu 2008. godine, uz potporu ovog i drugih sličnih istraživanja firma Neuronetics je dobila prvo FDA (*Food and Drug Administration*) odobrenje za kliničko liječenje TRD-a (rezistentnog depresivnog poremećaja) pomoću TMS uređaja.

Druga multicentrična studija koja je uključivala veći broj bolesnika bila je studija Georgea i sur. iz 2010. godine koja je provedena na 190 bolesnika s depresivnim poremećajem, koji nisu uzimali psihofarmakoterapiju, uz protokol od 10 Hz na lijevom prefrontalnom korteksu s motoričkim pragom na 120 % (3000 impulsa po seansi) tijekom tri tjedna svakodnevnog tretmana. Remisija je postignuta kod 14,1 % bolesnika aktivne skupine nasuprot 5,1 % kod placebo skupine.

U meta-analizi (Berlim i sur., 2014.) u kojem su proučavali klinički odgovor, remisiju i stopu prekida liječenja tijekom liječenja rTMS-om visoke frekvencije i u kojoj su bili uključeni podatci iz 29 randomiziranih kontroliranih ispitivanja s ukupno 1371 bolesnika dobiveni su rezultati kako se nakon prosječno 13 seansi dolazi do 29,3 % kliničkog odgovora i 18,6 % remisije, trostruko više nego kod onih koji su primali placebo terapiju (25).

Prema meta-analizi (Gaynes i sur., 2014) koja uključuje 18 studija (N=1970) zaključeno je kako je TMS monoterapija statistički i klinički učinkovitija od placebo u poboljšanju simptoma depresije. Smanjenje HAMD ljestvice bilo je za 4,53 boda, klinički odgovor bio je tri puta vjerojatniji s aktivnim rTMS-om, a stopa remisije pet puta veća kod aktivne nego kod placebo skupine (26).

U meta-analizi u kojoj se istraživala učinkovitost augmentacije TRD-a rTMS-om koju su proveli Liu i sur. (2014.) bilo je uključeno sedam randomiziranih kontroliranih studija (RCT-a) (27). Ukupna veličina uzorka je bila 279 bolesnika, 171 u aktivnoj i 108 u placebo skupini. Odgovor na terapiju i remisija zajedno za aktivnu grupu bili su 46,6 %, a za placebo skupinu 22,1 %. rTMS skupina ostvarila je značajno smanjenje HAMD bodova. Odustajanje od terapije u obje skupine bilo je relativno nisko, što ukazuje na visoku prihvatljivost rTMS-a. Za bolesnike koji su liječeni zbog rezistentne depresije (TRD-a), augmentativni rTMS nakon neuspjeha lijekova značajno povećava učinak antidepresiva. rTMS može biti dio terapije s relativno niskim stopama odustajanja sugerirajući kako je augmentativni rTMS učinkovita intervencija za TRD.

Osim u liječenju TRD-a rTMS je pokazao učinkovitost u augmentaciji liječenja prve depresivne epizode. U dvostruko slijepoj RCT studiji koja je uključivala 60 bolesnika u prvoj epizodi depresivnog poremećaja koji su u početnoj fazi liječenja osim citalopramom liječeni i rTMS-om zaključeno je kako je rTMS ubrzao antidepresivni učinak kod aktivne rTMS skupine (28).

U studiji Janicaka i sur. iz 2010. godine koja je pratila 99 bolesnika koji su imali barem 25 % smanjenje HAMD ljestvice nakon akutnog TMS tretmana postupno je ukidana terapija TMS-om tijekom 3 tjedna, a antidepresivna terapija se titrirala (29). Nakon toga je tijekom 6 mjeseci praćena trajnost terapije rTMS-om. Ako su u bilo koje vrijeme tijekom narednih 6

mjeseci zabilježeni znakovi relapsa depresije (promjena za jedan bod na ljestvici CGI tijekom dva uzastopna tjedna), ponovno je provedena terapija rTMS-om. Na kraju studije relaps je imalo 10 bolesnika (13 %), a kod 38 bolesnika (38 %) koji su imali pogoršanje simptoma provedeno je liječenje rTMS-om i od te skupine kod 32 bolesnika (84 %) je ponovno postignuto stabilno raspoloženje. Ovo pokazuje da su terapijski učinci rTMS-a trajniji i da se TMS može uspješno koristiti i kao intermitentnu strategiju pomoći kako bi se spriječio prijeteci relaps.

U studiji koju su provodili Mantovani i sur. 50 bolesnika kod kojih je postignuta remisija tijekom akutnog tretmana rTMS-om praćeno je tijekom tri mjeseca (30). Nakon terapije rTMS-om nastavljena je farmakoterapija ili naturalističko praćenje, 29 (58 %) bolesnika je ostalo u remisiji, 2 (4 %) su zadržala djelomični odgovor, a jedan (2 %) je imao relaps.

U studiji održavanja (Philip i sur., 2016.) 67 bolesnika s rezistentnom depresijom koji nisu uzimali psihofarmake završilo je početni tretman TMS-om (31). Četrdeset sedam bolesnika koji su imali terapijski odgovor bili su randomizirani u jednogodišnjoj studiji praćenja s mjesečnom terapijom TMS-om ili bez te terapije. Svi bolesnici su mogli dobiti ponovno TMS terapiju, ako su zadovoljili kriterije za simptomatsko pogoršanje. Na kraju studije obje skupine imale su sličan ishod. Broj bolesnika koji nisu zahtijevali ponovno provođenje TMS-a je bio 39 % u skupini s dogovorenim mjesečnim seansama nasuprot 35 % u skupini koja nije imala dogovorene TMS seanse. Iako nije zabilježena razlika između skupina, zaključeno je kako akutna terapija i terapija održavanja TMS-om mogu biti dobre opcije.

Dugoročna studija pratila je 257 bolesnika s rezistentnom depresijom jednu godinu nakon što su imali dobar odgovor na terapiju TMS-om (32). Kod 96 bolesnika (36,2 %) bilo je potrebno ponovno provođenje rTMS terapije, a

75 od 120 (62,5 %) bolesnika koji su u početku imali pozitivan odgovor na liječenje zadržali su takvo stanje. Autori studije su zaključili da je TMS pokazao statistički i klinički značajnu trajnost terapijskog učinka.

Prema meta-analizi Berlina i sur. iz 2013. godine u kojoj je pretražena literatura randomiziranih, dvostruko slijepih i placebo kontroliranih ispitivanja (RCT) o bilateralnom rTMS-u za depresivni poremećaj od 1995. do srpnja 2012. godine, praćena je ukupna učinkovitost rTMS-a s obzirom na terapijski odgovor, remisiju i stopu prekida liječenja (33). Podatci su dobiveni iz sedam RCT-a s ukupno 279 bolesnika. U studiji nisu nađene značajne razlike učinkovitosti i prihvatljivosti između aktivnih bilateralnih i unilateralnih tretmana rTMS-om na kraju studija i autori su zaključili da je bilateralni rTMS obećavajući tretman za depresivni poremećaj te se može usporediti s onima standardnih antidepresiva i jednostranog rTMS-a.

TMS se pokazao sigurnim i učinkovitim za liječenje TRD-a, ali zahtijeva svakodnevno liječenje tijekom 4 do 6 tjedana. U studiji Holzheimer i sur. iz 2010. proučavan je utjecaj akceleriranog rTMS-a kada bi se sveukupni tretman provodio nekoliko dana (34). Sveukupni tretman se sastojao od 15 rTMS seansi tijekom 2 dana. Praćeno je 14 bolesnika s depresivnim poremećajem koji nisu imali klinički odgovor na barem jedan antidepresivni lijek. Praćeni su učinci na depresiju, anksioznost i kogniciju dan nakon tretmana te nakon tri i šest tjedana. Dva bolesnika nisu završila sveukupni tretman, a 36 % nije završio sveukupnu studiju. Depresija i anksioznost su se značajno smanjili i poboljšanje je trajalo 3 i 6 tjedana kasnije. Klinički odgovor odmah poslije tretmana rTMS-om te nakon 3 i 6 tjedana bio je 43 %, 36 % i 36 %. Remisija u istim vremenskim razmacima bila je 29 %, 36 % i 29 %. Autori su zaključili da je akcelerirani TMS pokazao izvrstan sigurnosni profil i učinkovitost us-

poredivu s primjenom uobičajenog tretmana rTMS-om u drugim ispitivanjima.

Brunelin i sur. su 2014. godine objavili veliko multicentrično ispitivanje za procjenu učinkovitosti i sigurnosti rTMS-a niske frekvencije (LF rTMS) u liječenje rezistentne depresije (35). Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi je li je kombinacija LF rTMS-a i venlafaksina učinkovita i sigurna za liječenje rezistentne unipolarne depresije (TRD). U studiju je bilo uključeno 170 bolesnika koji su bili podijeljeni u tri skupine: aktivni rTMS u kombinaciji s aktivnim venlafaksinom (n=55), aktivni rTMS u kombinaciji s placebo venlafaksinom (n=60) ili placebo rTMS u kombinaciji s aktivnim venlafaksinom (n=55). RTMS frekvencije 1 Hz primjenjivan je na desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (360 impulsa/dan na 120 % MT-a) dva do šest tjedana. Primarni ishod bio je broj bolesnika koji su postigli remisiju, što je definirano kao HAMD 17 rezultat <8. Sličan značajan antidepresivni učinak bio je u sve 3 skupine (28 % u kombinacijskoj skupini, 41 % u rTMS skupini i 43 % u skupini liječenoj samo venlafaksinom).

Liječenje rTMS-om niske frekvencije je jednako učinkovito kao venlafaksin ili kao kombinacija oba tretmana za TRD. Zbog kratkog trajanja seanse (trajanje jedne seanse je 8,5 minuta) i njegove sigurnosti, LF rTMS može biti korisna alternativa za liječenje bolesnika s TRD-om.

Fitzgerald i sur. (2016.) završili su meta-analizu s podacima iz 11 kliničkih ispitivanja u kojima su proučavali stopu kliničkog odgovora i remisije te demografske i kliničke predikto-re odgovora na rTMS (36). Studija je pokazala stopu remisije od 31 %, a stopa kliničkog odgovora bila je 46 %. Kao i u prethodnim studijama, odgovor je bio uočljiviji kod bolesnika s manje teškom depresivnom epizodom i kraćim trajanjem aktualne epizode, a viši intenzitet stimulacije bio je povezan s višim stopama odgovora.

Rezultati više kliničkih studija potvrdili su sigurnost rTMS-a. Izazivanje epileptičkog napadaja je najteži oblik nuspojave primjenom ove metode, no s obzirom na mali broj slučajeva napadaja izazvanih rTMS-om jasno je kako je rizik iznimno nizak. Češće su manje nuspojave u smislu nelagode tijekom stimulacije, lokalne boli, boli u vratu, prolaznih promjena sluha i glavobolja nakon stimulacije (37).

RTMS u usporedbi s elektrostimulativnom terapijom (EST-om)

U usporedbi ovih dviju metoda postoji metodološki problem zbog nedostatka placebo kontroliranih studija. Prema meta-analizi u koju je uključeno 9 randomiziranih kontroliranih studija koje su izravno uspoređivale rTMS i EST s ukupno 425 bolesnika (Ren i sur., 2014.) kod bolesnika s nepsihotičnom depresijom rTMS je jednako učinkovit kao EST, ali podatci su nedovoljni za procjenu dugoročne učinkovitosti (38). Prema drugim dvjema meta-analizama (39,40) rTMS ima nižu učinkovitost od EST-a.

U meta-analizi Micallef-Trigona iz 2014. zaključuje se kako je u tri od devet uključenih studija antidepresivni učinak EST-a značajno veći od rTMS-a, dok druge uključene studije nisu evidentirale značajne razlike između obje skupine (41).

TBS (Theta burst stimulacija)

Modificiranje rTMS parametara kao što su frekvencija i trajanje stimulacije može biti jedan od načina povećanja učinkovitosti TMS-a (42). Konvencionalni rTMS visoke frekvencije isporučuje 3000 impulsa na 10 Hz tijekom 37,5 minuta, a alternativni pristup je TBS u kojem se tri impulsa u frekvenciji 50 Hz isporučuju u frekvenciji 5 Hz tijekom 3-6 minuta. Intermitentni TBS (iTBS) ima aktivirajući učinak, a kontinuirani TBS (cTBS) inhibirajući učinak na DLPFC (42).

U studiji koju su objavili Li i sur. (2014.) dokazano je kako je intermitentni TBS primijenjen na lijevi frontalni korteks ili kombinacija intermitentnog i kontinuiranog TBS-a primijenjenog na lijevi i desni dorzolateralni prefrontalni korteks značajno učinkovitija od kontinuiranog TBS-a ili placebo TBS-a u rezistentnoj depresiji (43). Stope kliničkog odgovora nakon 10 seansi od 40 % za intermitentni TBS i 66,7 % za kombinaciju intermitentnog i kontinuiranog TBS-a značajno su više nego one iz studija u kojima se proučavao učinak rTMS-a visoke frekvencije (42). Ova studija pokazuje da intermitentni TBS može biti primijenjen sigurno i učinkovito u mnogo kraćem razdoblju (10 minuta naspram 40 minuta koristeći tradicionalni pristup). Ovom metodom smanjuju se troškovi i omogućuje liječenje većeg broja bolesnika u usporedbi s klasičnim rTMS-om. Ove spoznaje mogu dovesti do široke upotrebe TBS-a (42).

Prema studiji Bakker i sur. 2015. g. u kojoj je 185 bolesnika s rezistentnim depresivnim poremećajem liječeno rTMS-om na DMPFC-u tijekom 20 do 30 seansi (10 Hz, n=98; iTBS, n=87) u razdoblju od 2011. do 2014. godine zaključeno je kako su oba protokola sigurna i podnošljiva na 120 % motoričkog praga. Učinkovitost šestominutnog protokola iTBS-a i protokola rTMS-om od 10 Hz je usporediva (44).

Utvrđeno je da je akcelerirani intermitentni TBS u depresivnih suicidalnih bolesnika siguran i dobro podnošljiv te može izrazito smanjiti suicidalne misli (45).

U studiji u kojoj je depresivni poremećaj liječen bilateralnim TBS-om (randomizirana kontrolirana studija (Plewnia i sur., 2014.)), dokazano je kako je liječenje depresivnog poremećaja iTBS-om na lijevoj i cTBS-om na desnoj strani DLPFC tijekom šest tjedana sigurna, izvediva i superiornija metoda od placebo stimulacije, a kao dodatak farmakološkom i psihoterapijskom tretmanu (46).

Učinkovitost intermitentnog TBS-a u rezistentnoj depresiji treba replicirati u većim kliničkim ispitivanjima. U tijeku su klinička istraživanja izravne usporedbe TBS-a i rTMS-a (42).

DUBOKA TRANSKRANIJALNA MAGNETSKA STIMULACIJA (dTMS)

Duboka transkranijalna magnetska stimulacija (dTMS) je nova tehnologija koja omogućuje nekiruršku stimulaciju relativno dubokih područja mozga. Terapija dTMS-om provodi se pomoću uređaja opremljenog H zavojnicom koja je dizajnirana kako bi stimulirala područja dubokog prefrontalnog korteksa koja uključuju neuronske putove povezane s moždanim sustavom za nagradu.

Prva dvostruka slijepo randomizirana kontrolirana multicentrična studija koja ocjenjuje učinkovitosti i sigurnosti dTMS-a kod depresivnog poremećaja objavljena je 2015. godine. Sudjelovalo je 212 bolesnika s depresivnim poremećajem u dobi od 22 do 68 godina koji su bili rezistentni na farmakoterapiju (jedan do četiri antidepresiva) ili nisu podnosili najmanje dva antidepresiva tijekom trenutne depresivne epizode. Oni su randomizirani u aktivnu ili kontrolnu placebo dTMS skupinu. Dvadeset seansi dTMS-a (primjena 18 Hz na lijevi prefrontalni korteks) primjenjivane su svakodnevno tijekom 4 tjedna te zatim dva puta tjedno tijekom 12 tjedana.

HAMD 21 se smanjio za 6,39 boda kod aktivnog dTMS-a i za 3,28 boda kod placebo skupine. Klinički odgovor u aktivnoj skupini bio je 38,4 % nasuprot 21,4 % u placebo skupini, a remisija je bila 32,6 % nasuprot 14,6 % u istim skupinama. Razlike između aktivnih i placebo skupina bile su stabilne za vrijeme faze održavanja od 12 tjedana. Prilikom primjene dTMS evidentirano je nekoliko manjih nuspojava, osim jednog epileptičkog napadaja u bolesni-

ka kod kojeg je došlo do povrede protokola. Ovi rezultati ukazuju kako je dTMS nova učinkovita i sigurna metoda liječenja bolesnika s teškom depresivnom epizodom (47).

S obzirom da je ovo jedina dvostruko slijepo randomizirana kontrolirana multicentrična studija koja ocjenjuje učinkovitosti i sigurnosti dTMS, jasno je da postojeći znanstveni dokazi za dTMS terapiju u liječenju depresije nisu dovoljni i da će studije koje su u tijeku unaprijediti znanstvene dokaze (48).

ZAKLJUČAK

Na temelju nekoliko velikih multicentričnih studija i meta-analiza jasno je kako je terapija rTMS-om učinkovita u liječenju depresivnog poremećaja. Stope remisije su oko 30 %, a stope kliničkog odgovora oko 40 % (49). Kliničari mogu sigurno primjenjivati rTMS visoke frekvencije na 120 % MT-a i 3000 impulsa po seansi (49). Antidepresivni učinci rTMS-a su

manje izraženi u bolesnika s višim razinama depresije rezistentne na psihofarmake (50).

Ubrzani protokoli i theta burst stimulacija potencijalno mogu postići slične rezultate uz kraće razdoblje. Duboki TMS također može biti izbor u liječenju TRD-a (47).

Istraživački naponi su usmjereni na poboljšanje remisije te smanjenje vremena i troškova liječenja.

Jedan od ciljeva budućih istraživanja bit će identifikacija pouzdanih karakteristika za odabir optimalnih parametara tretmana i predviđanje ishoda liječenja. Takva istraživanja će pomoći u uspostavi rTMS-a kao sigurnog, učinkovitog i pristupačnog tretmana za sve veći broj bolesnika oboljelih od depresivnog poremećaja (49).

Opisane spoznaje daju uvid u dio dosadašnjih istraživanja i terapijskih mogućnosti liječenja depresije TMS-om i poticaj su za uključivanje bolesnika koji boluju od depresivnog poremećaja u liječenje TMS-om.

LITERATURA

1. Andrade L, Caraveo-A, Berglund P i sur., Epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12: 3-21.
2. World Health Organization 2016. Depression: Fact Sheet Number 369. Dostupno sa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (datum pristupa stranici 27.8.2016.)
3. Rush AJ, Trivedi M, Fava M: Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 237.
4. Fraser LM, O'Carroll RE, Ebmeier KP. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *J ECT* 2008; 24: 10-17.
5. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 2003; 326(7403): 1363.
6. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F i sur. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1643-52.
7. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 467-75.
8. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995; 25: 247-61.
9. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1405-11.
10. Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis. *Brain Stimul* 2016; 9: 577-83.
11. George MS, Wassermann EM, Williams WA i sur. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-56.
12. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A i sur. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206.
13. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis i sur. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 358-62.

14. Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 488-92.
15. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the antidepressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2009; 26: 229-34.
16. Rossini D, Lucca A, Magri L i sur. A symptom specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 91-7.
17. Conca A, Di Pauli J, Beraus W i sur. Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 353-6.
18. Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R i sur. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2011; 41: 1187-96.
19. Fitzgerald PB, Hoy KE, Singh A i sur. Equivalent beneficial effects of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in a large randomized trial in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1975-84.
20. Tor PC, Gálvez V, Goldstein J, George D, Loo CK. Pilot Study of Accelerated Low-Frequency Right-Sided Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *J ECT* 2016 ; 32: 180-2.
21. Krstić J, Buzadžić I, Milanović SD, Ilić NV, Pajić S, Ilić TV. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the right prefrontal cortex combined with partial sleep deprivation in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial. *J ECT* 2014; 30: 325-31.
22. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. *Brain Stimul* 2014; 7: 36-41.
23. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG i sur. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-16.
24. George MS, Lisanby SH, Avery D i sur. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-16.
25. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and shamcontrolled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 225-39.
26. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 477-89.
27. Liu B, Zhang Y, Zhang L i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 342.
28. Huang ML, Luo BY, Hu JB i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 257-64.
29. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH i sur. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul*. 2010; 3: 187-99.
30. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D i sur. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2012; 29(10): 883-90.
31. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM i sur. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016; 9: 251-57.
32. Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA i sur. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1394-401.
33. Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 11: 1-9.
34. Holtzheimer III PE, McDonald WM, Mufti M i sur. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (aTMS) for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2010; 27: 960-63.
35. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B i sur. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014; 7: 855-63.
36. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016; 33: 746-53.
37. Dell'osso B, Camuri G, Castellano F i sur. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7:167-77.
38. Ren J, Li H, Palaniyappan L i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51: 181-9.
39. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. 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* 2010; 71: 873-84.
40. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. 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. *Depress Anxiety* 2013; 30: 614-23.
41. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat* 2014; 2014: 135049.
42. Daskalakis ZJ. Theta-burst transcranial magnetic stimulation in depression: when less may be more. *Brain* 2014; 137: 1860-62.
43. Li CT, Juan CH, Huang HH i sur. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 2014; 137: 2088-98.

44. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P i sur. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul* 2015; 8: 208-15.
45. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, van Heeringen K. The acute effects of accelerated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. *Psychiatr Danub* 2014; 26: 48-52.
46. Plewnia C, Pasqualetti P, Große S i sur. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014; 156: 219-23.
47. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F i sur. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multi-center randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015; 14: 64-73.
48. Nordenskjöld A, Mårtensson B, Pettersson A, Heintz E, Landén M. Effects of Hesel-coil deep transcranial magnetic stimulation for depression - a systematic review. *Nord J Psychiatry* 2016; 70: 492-7.
49. Vila-Rodriguez F, Downar J, Blumberger DM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Changing Landscape. *Psychiatr Times*. [Internet]. 2013. Dostupno sa: <http://www.psychiatrictimes.com/depression/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-depression-changing-landscape> (datum pristupa stranici 27.8.2016.)
50. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB i sur. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 522-34.
51. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A i sur. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 315-20.
52. Januel D, Dumortier G, Verdun CM i sur. A doubleblind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 126-30.
53. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S i sur. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 52-8.
54. Bares M, Kopecek M, Novak T i sur. 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. *J Affect Disord* 2009; 118: 94-100.
55. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O i sur. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord* 2011; 130: 466-9.
56. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
57. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA i sur. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1752-6.
58. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 946-8.
59. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapyrefractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88: 163-71.
60. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G i sur. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 332-7.
61. George MS, Nahas Z, Molloy M i sur. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962-70.
62. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H i sur. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medicationresistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64: 271-5.
63. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M i sur. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 546-8.
64. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 225-31.
65. Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002; 113: 245-54.
66. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638-45.
67. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5: 40-7.
68. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1171-4.
69. Hausmann A, Kemmler G, Walpöth M i sur. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled add on trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004a; 75: 320-2.
70. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55: 398-405.
71. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1323-8.
72. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD i sur. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004; 126: 123-33.
73. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005; 137: 1-10.

74. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1569-75.
75. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP i sur. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 162-6.
76. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 930-7.
77. Avery DH, Holtzheimer 3rd PE, Fawaz W i sur. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 187-94.
78. Herbsman T, Avery D, Ramsey D i sur. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 509-15.
79. Anderson IM, Delvai NA, Ashim B i sur. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 533-4.
80. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G i sur. Longlasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2007; 150: 181-6.
81. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J i sur. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 441-8.
82. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF i sur. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007; 37: 341-9.
83. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Unden M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 41-7.
84. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 268-76.
85. Mogg A, Pluck G, Eranti SV i sur. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008; 38: 323-33.
86. Paillère Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D i sur. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a ((18)F)-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 45-59.
87. Ray S, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK, Mishra BR, Zia-ul-Haq M. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2011; 128: 153-9.
88. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology*. 2012; 66: 141-8.
89. Zheng H, Jia F, Guo G. Abnormal Anterior Cingulate N-Acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 ; 18: pyv059.
90. Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J i sur. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord* 2013; 151: 625-31.
91. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR i sur. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 286-97.
92. Baeken C, Marinazzo D, Everaert H i sur. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. *Brain Stimul*. 2015; 8(4): 808-15.
93. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-8.
94. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 103-9.
95. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O i sur. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 223-33.
96. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 179-86.
97. Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE i sur. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010; 178: 467-74.
98. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G i sur. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004b; 65: 772-82.
99. Fitzgerald PB, Benítez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 88-94.
100. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J i sur. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2006; 146: 53-7.
101. McDonald WM, Easley K, Byrd EH i sur. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 85-94.
102. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 2010; 167: 323-8.
103. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE i sur. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* 2012; 139: 193-8.