

Stymulacja prędczaszkowa w depresji

Charlotte Allan, Ukwuori-Gisela Kalu, Claire E. Sexton, Klaus P. Ebmeier

The British Journal of Psychiatry (2012), 200, 10–11.

Można przyjąć, że po publikacji wyników dużego badania klinicznego prędczaszkowa stymulacja stałoprądowa zostanie uznana za interwencję leczniczą. W artykule autorzy dokonują przeglądu dotychczasowych metod stymulacji prędczaszkowej, ich skuteczności i doświadczeń w rutynowej praktyce National Health Service (NHS). Stosowanie ich w ramach NHS u osób, które nie reagują na leczenie farmakologiczne lub go nie tolerują, powinno być na bieżąco oceniane w badaniach naturalistycznych.

Depresja oporna na leczenie farmakologiczne jest dla lekarza problemem niemającym prostego rozwiązania. Potwierdzają to coraz nowsze metody neurostymulacji. Najskuteczniejszą i najszerzej stosowaną z nich pozostaje jak dotąd terapia elektrowstrząsowa (EW) – zarówno w stanach zagrażających życiu, jak i w przypadkach lekooporności. Metoda ta ma jednak ograniczenia – przede wszystkim w postaci objawów obejmujących funkcje poznawcze; problemem jest również zła sława, którą się ona cieszy. Ideałem byłaby metoda terapeutyczna o skuteczności porównywalnej do EW, ale lepiej tolerowana, związana z minimalną inwazyjnością (najlepiej bez konieczności znieczulenia ogólnego) i pozbawiona poważnych działań niepożądanych, w tym niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze. Niektóre metody – na przykład stymulacja nerwu błędnego czy głęboka stymulacja mózgu – jeszcze długo nie będą powszechnie stosowane w praktyce psychiatrycznej. Obie są bardziej inwazyjne od EW i obciążone ryzykiem poważnych działań niepożądanych.¹ Ani jedna, ani druga nie jest rutynowo stosowana w praktyce klinicznej i obie znajdują się na dość wczesnym etapie eksperymentalnym. Natomiast prędczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) i prędczaszkowa stymulacja prądem stałym (transcranial direct current stimulation, tDCS) wydają się dobrze tolerowane i obciążone minimalną inwazyjnością. W tym artykule ponownie oceniono dowody kliniczne dotyczące obu tych metod leczenia depresji i spróbowano odpowiedzieć na pytanie, czy realne jest ich przejście z etapu badań do rutynowej praktyki klinicznej?

Prędczaszkowa stymulacja magnetyczna

Prędczaszkowa stymulacja magnetyczna wykorzystuje zjawisko indukcji elektromagnetycznej, czyli powstawanie pola magnetycznego wskutek przepływu prądu przemiennego przez cewkę. Kiedy cewkę umieści się nad głową chorego, pole magnetyczne indukuje prąd elektryczny powodujący depolaryzację neuronów w określonych rejonach mózgu. Wiąże się z tym pewna liczba zmiennych wpływających na leczenie, np. konstrukcja cewki, jej lokalizacja oraz intensywność i częstotliwość stymulacji. W leczeniu depresji cewkę najczęściej umieszcza się tak, aby oddziaływała na grzbietowo-boczną część kory przedczołowej lewej półkuli mózgu. Intensywność stymulacji na ogół wynosi 80-120% progu pobudliwości korowej, a częstotliwość – 5-20 Hz (stymulacja o dużej mocy). Skuteczność leczenia zależy również od częstości sesji, ich liczby oraz czasu trwania.

W metaanalizie 31 randomizowanych dotyczących TMS badań kontrolowanych za pomocą pozorowanej sesji TMS (prowadzonych w latach 1996-2008), która objęła 815 chorych leczonych TMS i 716 badanych poddanych zabiegom pozorowanym, stwierdzono, że efekt terapeutyczny TMS był istotny statystycznie (współczynnik *g* Hedgesa = 0,64, 95% przedział ufności (PU) 0,50-0,79); NNT wyniosła 4 (95% PU 3-6).² Wielkość efektu między zmiennymi okazała się istotna statystycznie – choć umiarkowana – i pod tym względem cytowana metaanaliza jest zgodna z inną, sporządzoną z danych współczesnych.³ Te rezultaty należy jednak interpretować z ostrożnością – ze względu na znaczną zmienność wyników poszczególnych badań, prawdopodobnie związaną z brakiem ustaleń co do optymalnego sposobu aplikacji leczenia (umieszczenia

Charlotte Allan, BA, MB, ChB Hons, Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford; Ukwuori-Gisela Kalu, BSc, MSc, Russell Cairns Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford; Claire E. Sexton, BSc Hons, DPhil Oxon, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, University of Oxford, Oxford; Klaus P. Ebmeier, MD, Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, Wielka Brytania

Adres do korespondencji: Professor Klaus P. Ebmeier, University Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford OX3 7JX, Wielka Brytania; e-mail: klaus.ebmeier@psych.ox.ac.uk

Konflikt interesów: K.P.E. otrzymał od firm Dantec i Magstim wsparcie w naturze i pokrycie kosztów podróży.

cewki, częstotliwości bodźców itd.). Różnorodność ta utrudnia nie tylko porównanie wyników badań, ale i stawia kolejną barierę na drodze przełożenia ich na praktykę kliniczną.

Te trudności udało się w pewnej mierze przezwyciężyć w nowszych i większych badaniach. Na przykład w wieloosrodkowym randomizowanym badaniu z 2007 r. w grupie 301 pacjentów, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą porównano aktywną i pozorowaną TMS z umieszczeniem cewki nad grzbietowoboczną częścią kory przedczołowej lewej półkuli mózgu.⁴ Cykl leczenia obejmował 20 sesji (10 Hz, próg pobudliwości korowej 120%, 3000 pulsów na sesję). Nie udało się potwierdzić skuteczności aktywnego leczenia TMS po 4 tygodniach w kategoriach statystycznie istotnej zmiany w wynikach na skali oceny depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) ($p=0,06$), jednak wielkość efektu różnic w wynikach MADRS w obu grupach po 4 tygodniach terapii (g Hedgesa) wyniosła 0,26 (95% PU 0,03-0,49). W innym badaniu użyto podobnych parametrów, chociaż liczbę sesji ograniczono do 15,⁵ Autorzy tego badania stwierdzili, że wśród 199 osób z zaburzeniem depresyjnym jednobiegowym remisja była statystycznie istotnie częstsza w grupie poddanej aktywnej TMS (14,1% dla aktywnej i 5,1% dla pozorowanej TMS; $p=0,02$). Wielkość efektu (g Hedgesa) po 3 tygodniu leczenia wyniosła 0,47 (95% PU 0,17-0,78).

Jeśli leczenie ostrej fazy depresji kończyło się powodzeniem, chorego kwalifikowano do 24-tygodniowego badania katamnesticznego, w którym stwierdzono, że efekt terapeutyczny stymulacji magnetycznej jest trwały, a sama metoda może skutecznie zapobiegać nawrotom choroby.⁶ Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo odpowiedzi terapeutycznej na TMS u chorych na depresję zalicza się przede wszystkim krótszy czas trwania zaburzeń oraz brak współwystępującego zaburzenia lękowego. Gorszą odpowiedź wykazano u pacjentów, u których w trakcie aktualnego epizodu nieskuteczna okazała się przynajmniej jedna właściwie przeprowadzona próba leczenia farmakologicznego.⁷

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna na ogół jest przez chorych dobrze tolerowana. Cechuje ją też rzadkie występowanie niewielkich działań niepożądanych.⁸ Do tych ostatnich zalicza się najczęściej podrażnienie i bolesność skóry głowy. Istnieje też pewne ryzyko napadu drgawkowego, przy czym warto zauważyć, że to ryzyko wykorzystano w opracowaniu terapii drgawkowej indukowanej magnetycznie (magnetic seizure therapy, MST).⁹ Wyniki wstępnych badań sugerują, że profil działań niepożądanych ze strony funkcji poznawczych jest korzystniejszy w przypadku TMS niż EW – w przypadku niektórych czynności stwierdzono wręcz poprawę, na przykład w zakresie pamięci autobiograficznej i operacyjnej oraz funkcji wykonawczych.¹⁰ W niektórych opisach przypadków można spotkać się z nagłą zmianą fazy na maniacką – w szczególności u osób z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegowego. Jest to jednak działanie niepożądane na tyle rzadkie, że w badaniach z udziałem większych

grup takich chorych – także w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegową – go nie stwierdzono.

Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym

W ostatnim dziesięcioleciu zachęcające wyniki badań klinicznych stymulacji magnetycznej mózgu przyczyniły się do odrodzenia zainteresowania stymulacją stałoprądową (tDCS). Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym jest techniką nieinwazyjną i niezwiązaną z napadami drgawkowymi, a polega na tym, że przez elektrody umieszczone na skórze głowy nad korą mózgową przykładana się stały prąd o niewielkim natężeniu (1-2 mA). W zależności od biegunowości elektrody skutkiem tDCS może być modulacja pobudliwości i wynikająca z niej samoistna aktywność neuronów korowych.¹¹ W badaniach klinicznych tej metody nad grzbietowoboczną częścią kory przedczołowej lewej półkuli mózgu umieszcza się anodę. Zabieg ten powoduje przesunięcie potencjału spoczynkowego błony komórkowej w stronę depolaryzacji, tym samym zwiększając pobudliwość komórek kory i częstość ich wyładowań. Katodę umieszcza się po stronie przeciwnej – nad okolicą nadoczodołową albo grzbietowoboczną częścią kory przedczołowej. Ta elektroda wydaje się powodować przesunięcie potencjału błonowego w stronę hiperpolaryzacji i wynikającego zeń obniżenia pobudliwości i zmniejszenia częstości wyładowań neuronów. Skutek ten może się utrzymywać do godziny po zakończeniu stymulacji.¹¹

W niedawno opublikowanej metaanalizie randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania tDCS w depresji, które opublikowano od 2000 r., stwierdzono statystycznie istotny związek aktywnej tDCS z redukcją objawów w porównaniu do tDCS pozorowanej (g Hedgesa w przybliżeniu 0,7, 95% PU – w przybliżeniu 0,2-1,2; $n=165$) (szczegóły dostępne u autorów). Statystycznie istotne były także parametry heterogeniczności ($Q=13,7$, d.f.=6, $p=0,03$). Przyczyna różnic między poszczególnymi badaniami może tkwić w czynnikach metodologicznych: jak dotąd nie wyjaśniono, które parametry stymulacji (rozmieszczenie elektrod, preferowanie siły bodźca o natężeniu 2 mA zamiast 1 mA) i proceduralne (większa częstość i dłuższy czas trwania sesji leczniczych) są w leczeniu depresji optymalne. W najnowszym i największym jak dotąd badaniu, autorstwa Loo,¹² uczestniczyły 64 osoby z epizodem depresji o nasileniu ≥ 20 punktów w skali MADRS. Wykonano u nich serię sesji tDCS – w formie aktywnej bądź pozorowanej. Nad korą przedczołową lewej półkuli mózgu umieszczano anodę (2 mA, czas trwania sesji 15-20 minut, okres leczenia 3 tygodnie).¹³ Jednocześnie kontynuowano podawanie dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych w dawkach stałych od 4 tygodni przed włączeniem stymulacji. Współczynnik g Hedgesa po leczeniu wyniósł 0,52 (95% PU 0,01-1,03).¹²

Objawy niepożądane tDCS są najczęściej łagodne i zalicza się do nich przede wszystkim ból głowy oraz podrażnienie skóry w miejscu przyłożenia elektrod. W jednym z badań nad

stosowaniem natężenia 2 mA zgłoszono również uszkodzenia skóry w lokalizacji elektrod. Na ogół jednak tDCS – w przeciwieństwie do TMS – jest bezbolesna i jak dotąd nie pojawiły się doniesienia o występowaniu napadów drgawkowych. Podobnie jednak jak przypadku stymulacji magnetycznej, istnieją opisy przypadków, w których stwierdzono zmianę fazy i wystąpienie przejściowego epizodu hipomanii po leczeniu. Wśród niekorzystnych następstw pogorszenie funkcji poznawczych stwierdza się sporadycznie. W niektórych badaniach stwierdzono wręcz istotną poprawę pamięci operacyjnej w grupie otrzymującej aktywne leczenie tDCS w porównaniu z grupą, w której stosowano sesje pozorowane.^{13,14} Przeciwwskazania są właściwie identyczne jak dla wszystkich technik stymulacji przeczaszkowej i obejmują padaczkę, obecność implantów metalowych i wyprysk kontaktowy w pobliżu lokalizacji elektrod.

Podsumowanie

Przeczaszkową stymulację magnetyczną od 15 lat stosuje się w leczeniu depresji. Badania nad jej zastosowaniem u pacjentów z opornością wobec przynajmniej jednego leku przeciwdepresyjnego stale dostarczają wyników o niewielkiej lub średniej wielkości efektu między podstawowymi zmiennymi. Skoro tak jest, to dlaczego nie została wprowadzona do szerszej praktyki klinicznej? Okazuje się, że została – w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii i niektórych krajach Europy. W Wielkiej Brytanii TMS wskutek różnych działań NHS powodujących ograniczenie specjalistycznych usług psychiatrycznych i stopniowe zmniejszanie zakresu umiejętności psychiatrów wymaganych w placówkach publicznych dostępna jest przede wszystkim w placówkach prywatnych – psychiatrycznych, neurologicznych i badawczych. Tak naprawdę stosowanie TMS wymaga od lekarza wiedzy z zakresu neurofizjologii, w tym na przykład umiejętności lokalizacji pierwotnej kory ruchowej i ustalenia progu pobudliwości korowej do kalibracji mocy bodźca. Wymaga też obecności wykwalifikowanego operatora aparatu przy każdej sesji.

Po uwzględnieniu tego wszystkiego tDCS mogłaby okazać się metodą nie tylko tańszą, ale i bardziej praktyczną, ponieważ nie wymaga kwalifikacji o wiele większych niż potrzebne do wykonywania zabiegów EW. Rozmieszczenie elektrod odbywa się według standardów, a natężenie prądu reguluje procedura. Aparat potrzebny do wykonania sesji stymulacji stało-

prądowej ma rozmiary pozwalające na jego przenoszenie, co umożliwiłoby także prowadzenie leczenia w domu pacjenta. Przy założeniu, że metoda pomyślnie przejdzie ocenę w kontrolowanych badaniach naturalistycznych w ramach NHS, może się okazać, że idealnie pasuje do przyszłego obrazu psychiatrycznego leczenia środowiskowego.

From the British Journal of Psychiatry (2012); 200: 10–11. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression—advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 279–87.
- Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP. The use of transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 163–9.
- 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.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. 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.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507–16.
- Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason H, Sampson SM, McDonald WM, et al. 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.
- Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. 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.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. 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.
- Kayser S, Bewernick BH, Grubert C, Hadrysiewicz BL, Axmacher N, Schlaepfer TE. Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 569–76.
- Moreines JL, McClintock SM, Holtzheimer PE. Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: a review. *Brain Stimul* 2011; 4: 17–27.
- Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 2009; 219: 14–9.
- Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 52–59.
- Palm U, Keiser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2008; 1: 386–7.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 482–4.

KOMENTARZ

**Lek. Anna Poleszczyk,
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski**

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie

Depresja lekooporna jest ważnym problemem klinicznym. Tylko około 50% chorych na depresję reaguje na pierwszą terapię lekiem przeciwdepresyjnym w danym epizodzie.¹ W grupie osób chorujących od wielu lat, z licznymi nawrotami, leczonych różnymi lekami przeciwdepresyjnymi odsetek ten jest jeszcze mniejszy. Depresja lekooporna, definiowana jako brak reakcji na terapię dwoma kolejnymi lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do różnych grup (we właściwej dawce i przez odpowiednio długi czas), występuje u około 15% chorych.²

U chorych na depresję lekooporną stosuje się różne farmakologiczne metody potencjalizacji leczenia, które mogą wiązać się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi. Alternatywę w tej sytuacji stanowią metody neuromodulacyjne do których m.in. należy terapia elektrowstrząsowa (EW), przeczaskowa stymulacja magnetyczna serią impulsów (repetitive TMS, rTMS) i przeczaskowa stymulacja stałoprądowa (transcranial direct current stimulation, tDCS).

Terapia elektrowstrząsowa pozostająca najskuteczniejszą metodą postępowania u chorych na depresję lekooporną,³ zwykle jest dobrze tolerowana i bezpieczna, chociaż u pewnego odsetka chorych mogą występować objawy niepożądane o niewielkim nasileniu. Negatywny odbiór społeczny i występowanie zaburzeń pamięci powoduje, że część chorych nie akceptuje tego leczenia.

Nowe techniki neuromodulacyjne o charakterze nie-drgawkowym, takie jak rTMS i tDCS, wprowadzono aby poprawić wyniki leczenia chorych na depresję lekooporną przy mniejszym obciążeniu działaniami niepożądanymi.

W komentowanym artykule zwięźle przedstawiono podstawowe informacje i rezultaty badań nad skutecznością rTMS i tDCS. Pierwsze wyniki świadczące o skuteczności rTMS w depresji pojawiły się w 1995 r.⁴ W 2008 r. Food and Drug Administration zatwierdziła tę metodę w leczeniu nawracających zaburzeń depresyjnych u dorosłych, u których nie nastąpiła satysfakcjonująca poprawa po zastosowaniu jednego leku przeciwdepresyjnego zgodnie z obowiązującym standardem leczenia.⁵ W artykule wymieniono liczne

państwa, w których metoda ta została zaakceptowana, jednak w Polsce pozostaje nadal eksperymentem medycznym. W nielicznych publikacjach polskich (Zyss i wsp.) nie wykazano, by rTMS wykazywała istotne działanie przeciwdepresyjne.⁶

Trwają badania nad optymalizacją parametrów rTMS, by uzyskać większą skuteczność. Dotyczą one m.in. sekwencyjnej stymulacji obustronnej,^{7,8,9} a przy nieskuteczności stosowania stymulacji lewostronnej wykorzystanie stymulacji prawostronnej,^{9,10} terapię o dłuższym czasie trwania niż proponowana standardowo,^{9,10,11} stosowanie terapii o większej liczbie impulsów pola magnetycznego w trakcie sesji,^{9,12,13} terapię podtrzymującą^{9,14} i neuronawigacyjne metody lokalizacji miejsca stymulacji.

Badania nad tDCS są mniej zaawansowane, a zainteresowanie tą metodą ponownie wzrosło od 2000 r., kiedy standardowo zaczęto stosować w badaniach natężenie prądu 1-2 mA.¹⁵ Od tego czasu zaczęły się pojawiać wyniki badań świadczące o przeciwdepresyjnym działaniu tej metody.^{15,16,17,18} W najnowszej metaanalizie badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną poddaną terapii pozorowanej (sham) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między aktywnym leczeniem a terapią pozorowaną.¹⁹ Brano przy tym pod uwagę reakcję na leczenie i wystąpienie remisji, w przeciwieństwie do wcześniejszej metaanalizy Kalu i wsp. Autorzy ci wykazali bowiem, że aktywne leczenie istotnie statystycznie przewyższa terapię pozorowaną, ale brali przy tym pod uwagę zmniejszenie nasilenia objawów depresji w standardowych skalach, a nie poprzednio wspomniane kategorie kliniczne.²⁰ Uważa się, że niezbędne jest dalsze poszukiwanie optymalnych parametrów stymulacji (np. nie odnaleziono istotnej różnicy w działaniu przeciwdepresyjnym zależnie od natężenia stosowanego prądu [1 lub 2 mA] czy liczby sesji tDCS [≤ 5 lub ≥ 10]).¹⁹ Zmiany te mogą obejmować natężenie prądu, rodzaj i umiejscowienie elektrod, miejsce stymulacji, wykorzystanie neuroobrazowania.¹⁹

Kolejnym istotnym zagadnieniem w ocenie skuteczności rTMS i tDCS jest równoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych. W przypadku obydwu metod stwierdzono większą poprawę, gdy techniki te stosowane są w monoterapii.^{19,21} Ponadto mało jest danych dotyczących populacji chorych na depresję w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Nie ma także badań, w których porównywano by te dwie metody neuromodulacji. Zaletą obydwu metod jest ich bezpieczeństwo, brak konieczności stosowania znieczulenia ogólnego oraz stosunkowa łatwość stosowania, podkreślana szczególnie w odniesieniu do tDCS.

Reasumując, obydwie metody pozostają nadal w dużej mierze w sferze eksperymentów, choć rTMS ma znacznie bardziej ugruntowaną pozycję. Wymagają dalszych badań, przede wszystkim w zakresie mechanizmu ich działania, poszukiwania możliwości zwiększenia ich skuteczności i określenia populacji osób, dla których będą najkorzystniejsze. Obecnie dostępne badania często obejmują nieliczne grupy chorych, w szczególności jest tak w przypadku tDCS, i stosuje się w nich różne parametry stymulacji, co utrudnia porównywanie ich wyników. W przyszłości ważne będzie określenie miejsca dla tych metod neuromodulacji w algorytmie leczenia osób cierpiących na depresję w przebiegu zaburzeń afektywnych.

Piśmiennictwo

1. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. What did STAR*D Teach Us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services* 2009; 60: 1439-1445.
2. Berlin MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52(1): 46-54.
3. Khalid N, Atkins M, Tredget J, et al. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT* 2008; 24(2): 141-5.
4. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6(14): 1853-6.
5. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/K083538.pdf 2009-01-07.
6. Zyss T, Zięba A, Dudek D, et al. Badania drugiej fazy nad skutecznością i bezpieczeństwem długotrwałej powtarzalnej szybkoczęstotliwościowej przeczaszkowej stymulacji magnetycznej w terapii depresji. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica* 2011; 4 (17): 301-307.
7. Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, et al. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Medicine* 2010; 7: 1-10.
8. Fitzgerald PB, Hoy K, Herring SE, et al. 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: 193-198.
9. Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA et al. Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice Post-FDA Approval in the United States: Results Observed With the First 100 Consecutive Cases of Depression at an Academic Medical Center. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(4): e567-e573.
10. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 2011; 28:973-980.
11. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:441-451.
12. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. Safety, Tolerability, and Effectiveness of High Doses of Adjunctive Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in a Clinical Setting. *J ECT* 2011; 27: 18-25.
13. Holzheimer 3rd PE, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2010; 10: 960-963.
14. Fitzgerald PB, Grace N, Hoy KE, et al. An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression. *Brain Stimulation* 2012 (in press).
15. Loo CK, Alonzo A, Martin D, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *BJP* 2012; 200: 52-59.
16. Fregni F, Boggio PS, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8: 203-204.
17. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacology* 2008; 11: 249-254.
18. Loo CK, Sachdev P, Martin D, et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacology* 2010; 13: 61-9.
19. Berlin MT, Van den Eyde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2012; 1-7 (in press).
20. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, et al. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 2012; 42: 1791-1800.
21. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. 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: 873-884.