

THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Piotr Danielewski

Angelika Romańska

Justyna Smyrak

Students' Scientific neurophysiologists, Poznan University of Medical Sciences, Poland

ABSTRACT

Introduction

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is being used more and more often as a treatment method in neurological and psychiatric disorders. The effective treatment with conventional methods is difficult because pathomechanism of these diseases is not well known to the end. The mechanism of the rTMS is based on the principle of electromagnetic induction which induces excitatory and/or inhibitory effects in neurons within cortical areas. The safety of therapy was underlined in numerous publications and it encourages undertaking new researches aimed to establishment adequate rTMS parameters for treatment of appropriate diseases.

Aim

The purpose of this study was to present the overview of usage of rTMS in diseases such as tinnitus, migraine, Parkinson's Disease, post-stroke aphasia, anorexia, depression and also in patients with post-stroke rehabilitation.

Method

The review of the researches from international literature reviews presenting results of the application of rTMS in certain diseases.

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE PRZEZCZASZKOWEJ STYMULACJI MAGNETYCZNEJ

Piotr Danielewski

Angelika Romańska

Justyna Smyrak

Studenckie Koło Naukowe Neurofizjologów, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) coraz częściej jest wykorzystywana jako metoda lecznicza w chorobach neurologicznych i psychiatrycznych. Ich patomechanizm, często niedostatecznie poznany, znacznie utrudnia skuteczne leczenie za pomocą konwencjonalnych metod. Mechanizm działania rTMS opiera się na zjawisku indukcji elektromagnetycznej wywołującej zjawiska pobudzenia i/lub hamowania w neuronach ośrodków mózgu. Podkreślane w licznych publikacjach bezpieczeństwo tej terapii zachęca do podejmowania nowych prób badawczych.

Cel

Celem pracy było przedstawienie przeglądu zastosowania rTMS w jednostkach chorobowych takich jak szumy uszne, migrena, choroba Parkinsona, afazja poudarowa, anoreksja, depresja jak również u chorych w rehabilitacji poudarowej.

Metoda

Przegląd wyników badań zaczerpniętych z literatury światowej, przedstawiającej wyniki przeprowadzanych dotychczas aplikacji rTMS w określonych jednostkach chorobowych.

Results

Authors described obtained results of rTMS therapy with certain parameters and the number of applied session which were well tolerated by clinically characterized groups of patients. The positive therapeutic response for applied stimulation in many presented cases were observed.

Conclusions

rTMS is worth considering as a therapeutic method in the described neurological diseases when the effectiveness of conventional therapies is doubtful, or as the complementary method. For long-term therapeutic effect it seems necessary to use rTMS for a long time, what however may cause so far unknown side effects. There are unknown factors influencing the success of therapy. The need to harmonize the use of schedules and additional testing for effectiveness of this therapy has been highlighted in this paper.

Keywords: magnetic stimulation, neurological diseases, mental disorders

Introduction

Neurological diseases with unknown etiology affect numerous part of a world population. The treatment of these diseases is difficult and often requires broader view and unconventional methods. One of the interesting and promising ways of treatment is to employ a transcranial magnetic stimulation and it's option (repetitive TMS, rTMS) used among others in cases of tinnitus, depression, migraine, Parkinson's disease, anorexia or post-stroke rehabilitation (Hallet 2000; Najib et al 2013).

Wyniki

Przytoczono uzyskane rezultaty po zastosowaniu terapii rTMS o określonych parametrach i liczbie aplikowanych sesji, dostosowywanych do charakterystyki klinicznej grup chorych. W wielu prezentowanych przypadkach obserwowano pozytywną odpowiedź terapeutyczną na stosowaną stymulację.

Wnioski

rTMS jest metodą terapeutyczną wartą rozważenia w opisywanych schorzeniach neurologicznych przy nieskuteczności terapii klasycznych lub jako ich uzupełnienie. Dla uzyskania długotrwałego efektu terapeutycznego konieczne wydaje się stosowanie rTMS przez długi czas, co może jednakże wywołać nieznane dotąd działania niepożądane. Co więcej nieznane są czynniki decydujące o powodzeniu terapii. W niniejszej pracy zwrócono uwagę na konieczność ujednoczenia stosowanych schematów i przeprowadzenia dodatkowych badań weryfikujących skuteczność leczenia.

Słowa kluczowe: stymulacja magnetyczna, choroby neurologiczne, choroby psychiatryczne

Wprowadzenie

Choroby neurologiczne o różnej etiologii dotyczą bardzo dużej części populacji światowej. Leczenie tych schorzeń jest trudne, często wymaga szerszego spojrzenia i niekonwencjonalnych metod. Jednym z ciekawych i obiecujących sposobów leczenia jest zastosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) oraz jej wariantu (powtarzalnej TMS) stosowanych w m.in. szumach usznych, depresji, migrenie, chorobie Parkinsona, anoreksji czy w rehabilitacji po udarowej (Hallet 2000; Najib i wsp. 2013).

rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation)

Transcranial magnetic stimulation is a noninvasive method of brain areas stimulation presented in 1985 by Anthony Barker and his colleagues (Barker et al 1985). It's based on law of the magnetic field induction discovered by Michael Faraday in 1838. A pulse of current passes through a coil placed over an examined person's head (with a suitable strength and enough duration), rapidly changing magnetic pulses and generating the impulse through the scalp to reach the brain with a slight attenuation. It induces a secondary ionic current in the brain which causes depolarization of neurons at the certain areas (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). There are a few kinds of coils in use which have got a differ properties of magnetic current spreads what should be undertaken in the interpretation of study results. Coils are different in type of material used to construct them, the biophysical characteristic of the pulse produced and the shape (round, eight-figure, double-cone coil). Introduction the options with repeated session of pulses expanded possibilities of the therapy usage (rTMS). Low-frequency rTMS can suppress (at range of approximately 1Hz) excitability of the cortex whereas high-frequency stimulation (at range of approximately 20Hz) leads to increase in excitability of the brain cortex neurons (Berardelli et al 1998; Maeda et al 2000). It is thought that transcranial magnetic stimulation is a safe method if contraindications and determinated guidelines are respected (Wassermann 1998).

Aim

The purpose of this work is presentation of rTMS application in a therapy of some

rTMS (przecczaszkowa stymulacja magnetyczna)

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna jest nieinwazyjną metodą stymulacji ośrodków mózgu zaprezentowaną w roku 1985 przez Anthony Barkera i jego współpracowników (Barker i wsp. 1985). Opiera się ona na prawie indukcji elektromagnetycznej odkrytej przez Michaela Faradaya w 1838 roku. Przez umieszczoną nad głową badanego cewkę przepływa prąd elektryczny (o odpowiedniej sile i czasie trwania), co wytwarza szybko zmieniający się impuls magnetyczny, przenikający przez skórę głowy i czaszkę, dochodząc z nieistotnym osłabieniem do kory mózgu. Wzbudza on tam wtórny prąd jonowy, który powoduje depolaryzacje neuronów danego regionu (Kobayashi i Pascual-Leone 2003). Stosowane jest kilka rodzajów cewek o odmiennych właściwościach, co powinno być uwzględniane w prowadzonych z ich użyciem badaniach. Różnią się one materiałem użytym do budowy rdzenia cewki, biofizycznymi cechami generowanego impulsu oraz jej kształtem (okrągła, ósemkowa, podwójnie stożkowata). Znacznym poszerzeniem możliwości metody było wprowadzenie wariantu z serią powtarzalnych impulsów (rTMS). Niskie częstotliwości stymulacji rTMS (zakres około 1 Hz) działają hamująco na ośrodki kory ruchowej (Chen i wsp. 1997), natomiast wysokie częstotliwości stymulacji (zakres około 20 Hz) prowadzą do okresowego zwiększenia pobudliwości neuronów kory mózgu (Berardelli i wsp. 1998; Maeda i wsp. 2000). Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna jest uważana za bezpieczną metodę przy przestrzeganiu określonych wytycznych i przeciwwskazań (Wassermann 1998).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie zastosowania metody rTMS w terapii niektórych

neurological disorders. Its usefulness in post-stroke rehabilitation was included as well. Particular attention was paid for potential benefits and critical analysis of presented results is provided.

Tinnitus treatment

Tinnitus is an unpleasant sound experience which occurs in approximately 10% of the adult population. It has got a negative influence on the quality of life in approximately 1% of the whole population (Axelsson and Ringdahl 1989). Tinnitus cannot be only limited to a symptom of 'ringing in the ears'. It is related to sleep disturbance, concentration difficulties, depression and anxiety (Langguth 2011). Treatment of tinnitus by rTMS is safe and reached better results than placebo (Langguth et al 2008). Mennemeier and colleagues in their research noticed that rTMS effects did not depend on which hemisphere is stimulated nor if frequency evokes excitatory or inhibitory effect. They stated that in persons who positively respond to the stimulation, the supportive treatment was safe and might get sustained therapeutic effects (Mennemeier et al 2013). Kim and colleagues in their studies confirmed that daily rTMS stimulation at 1 Hz frequency applied to the temporoparietal area has long-term effects, is safe and the laterality of stimulation is not considered as clinically relevant (Kim et al 2014). Lehner and colleagues (2013) raised the role of functional connection between auditory and non-auditory areas in patients with tinnitus (Schlee et al 2009), and the necessity of rTMS stimulation for all functional coupled neuronal centers. For this purpose, they performed a study where there was stimulated a network of a few cortex areas. They compared obtained results with study that included only auditory cortex stimulation. ANOVAs revealed that the initial result was similar (on 12th

schorzeń neurologicznych. Uwzględniono również jego wykorzystanie w rehabilitacji poudarowej. Zwrócono uwagę na jej potencjalne korzyści oraz krytycznie przeanalizowano zaprezentowane wyniki.

Leczenie szumów usznych

Szumy uszne są to nieprzyjemne doznania dźwiękowe z częstością występowania szacowaną na ok. 10% dorosłej populacji. W przybliżeniu u 1% populacji ma ona negatywny wpływ na jakość życia (Axelsson i Ringdahl 1989). Szumów usznych nie można ograniczać tylko do objawu „dzwońnięcia w uszach”. Są one powiązane z zaburzeniami snu, koncentracji, depresją, niepokojem (Langguth 2011). Leczenie szumów usznych przy pomocy rTMS jest bezpieczne, a osiągnięte rezultaty są lepsze niż placebo (Langguth i wsp. 2008). Mennemeier i współpracownicy w swoim badaniu zauważyli, że efekt stymulacji rTMS nie jest zależny od tego, która półkula mózgu jest stymulowana, ani czy częstotliwość fali wywołuje działanie pobudzające lub hamujące. Stwierdzili oni również, że u osób, które odpowiadają na stymulację, leczenie podtrzymujące jest bezpieczne i pozwala na utrzymanie efektów leczniczych (Mennemeier i wsp. 2013). W swoim badaniu Kim i wsp. potwierdzili, że dzienna stymulacja z częstotliwością 1 Hz w okolicy skroniowo-ciemieniowej przynosi długotrwałe efekty i jest bezpieczna oraz, że to, która półkula jest stymulowana, nie ma znaczenia (Kim i wsp. 2014). Lehner i wsp. (2013) zwrócili uwagę na istniejącą w szumach usznych rolę funkcjonalnie połączonych regionów słuchowych i niesłuchowych mózgu (Schlee i wsp. 2009), a co za tym idzie potrzebę objęcia stymulacją rTMS całej sieci połączonych struktur. W tym celu przeprowadzili badanie, w którym stymulowali kilka regionów kory wchodzącej w skład sieci. Swoje wyniki porównali do badania

day) but multisite stimulation allowed to maintain the longer therapeutic effect (on 90th day of the multistimulation of patients the improvement had been observed whereas in patients who received temporal stimulation results returned to baseline level) (Lehner et al 2013). Although the treatment of tinnitus with rTMS is not the standard medical therapy but method has still being developed and effects are promising.

Treatment of migraine

Despite a great progress which medicine made over the last years, there are still groups of patients that the traditional migraine therapy could not control their attacks of headache and prevent their return. That motivates to consider the opportunities of introduction new, available method of treatments. The use of TMS in migraine therapy is based on hypothesis that pulses delivered to the suitable motor areas could disrupt the cortical depression spreading (Lipton and Pearlman 2010). Mishra and colleagues (2013) have shown that a test group which consisted of 47 patients, showed much better therapeutic results taking into account headache frequency, VAS score and general functionality compared to the sham group. These results are in agreement with the similar descriptions of Clarke and colleagues (2006), Lipton and Pearlman (2010) and Lipton and colleagues (2010). It is important that effect of the method could include not only a short period after the stimulation but for some patients could spread much longer and it is more effective

obejmującego stymulację samej kory słuchowej (lewa okolica skroniowa). Analiza za pomocą metody ANOVA wykazała, że choć obie metody spowodowały początkowo podobny efekt (podobny wynik w 12 dniu) to metoda stymulacji sieci pozwala na utrzymanie dłuższego efektu terapeutycznego (w 90 dniu u pacjentów po stymulacji sieci ciągle widoczna był poprawa, pacjenci po stymulacji samej okolicy skroniowej wrócili do wyników sprzed rozpoczęcia terapii) (Lehner i wsp. 2013). Jak widać metodologia leczenia szumów usznych za pomocą rTMS ciągle jest rozwijana i choć metoda nie jest uznawana jeszcze za standardową dla leczenia tego schorzenia, to jej wstępne efekty zapowiadają się obiecująco.

Leczenie migreny

Pomimo ogromnego postępu jaki zrobiła medycyna na przestrzeni ostatnich lat, wciąż pozostaje grupa chorych, u których tradycyjna terapia migreny nie potrafi opanować napadów bólu głowy oraz zapobiec ich nawrotom. To skłania do rozważenia możliwości wdrożenia nowych, dostępnych metod leczenia. Zastosowanie rTMS w terapii migreny opiera się na hipotezie, że impuls dostarczony do odpowiedniego obszaru kory ruchowej, mógłby przerwać rozprzestrzenianie się fali migreny (Lipton i Pearlman 2010). Mishra i wsp. (2013) wykazali, że grupa chorych, licząca 47 osób wykazała dużo lepsze rezultaty terapeutyczne, biorąc pod uwagę częstość napadów migreny, skalę VAS, ostrość bólu i ogólną sprawność w porównaniu do grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki badania są zgodne z podobnymi opisami Clarke i wsp. (2006), Lipton i Pearlman (2010) oraz Lipton i wsp. (2010). Ważny jest też fakt, że efekt metody może rozciągać się nie tylko na krótki okres po stymulacji, ale u części chorych uwalnia on od migreny na dłużej, a także odnosi

for patients who suffer because of chronic migraine (Brighina et al 2004). Until now it is not confirmed that there is some synergistic effect between pharmaceuticals used in migraine therapy and TMS (Almaraz et al 2010). In all mentioned above studies, there were reported no serious side effects after using the method.

Parkinson's disease treatment

An essential limitation on use of L-DOPA and decreasing the effectiveness on long-term Parkinson's Disease treatment are obligated to look for alternative ways of treatment for this diseases. It is said that rTMS gives many opportunities. Maruo and colleagues (2013) in their studies have shown that HR-stimulation above M1 cortex area decreased problems in motor system (decrease, on average at 5,86 points in UPDRS scale, part III). Despite daily repeated stimulation it was no more effective than a single session of stimulation, probably it would be necessary for maintain the states of health improvement. Obtained results are in agreement to earlier reports (Spagnolo et al 2014). Combination of rTMS and treadmill training (Yang et al 2013) resulted in slight improvement of walking as compared to patients who used only the traditional training. Promising results were also received when rTMS was used for attempt to alleviate the characteristic handwriting in Parkinson's Disease, where letters size gotten smaller and slanting. Stimulation over the promotor cortex increased for a short term their size and alleviated pen pressure (Randhawa et al 2013). Dias and colleagues (2006) in their research focused on attempting the enhancement voice intensity and fundamental frequency and achieved good result although the placebo effect cannot be

on dużo większe sukcesy u chorych, którzy cierpią na przewlekłą postać migreny (Brighina i wsp. 2004). Dotychczas nie potwierdzono, że istnieje synergistyczne działanie pomiędzy środkami farmaceutycznymi mającymi zastosowanie w terapii migreny a rTMS (Almaraz i wsp. 2010). We wszystkich powyższych badaniach, nie wykazano żadnych poważnych działań niepożądanych zastosowanej metody.

Leczenie choroby Parkinsona

Istotne ograniczenia w stosowania L-DOPA oraz jej zmniejszająca się skuteczność w trakcie długoletniej terapii choroby Parkinsona, zmuszają do poszukiwania alternatywnych form leczenia tego schorzenia. Coraz więcej mówi się o możliwościach jakie niesie ze sobą rTMS. Maruo i wsp. (2013) w swoich badaniach wykazali, że stymulacja HR-TMS nad obszarem kory M1 zmniejszyła dolegliwości w układzie ruchowym (spadek średnio o 5,86 punktów w skali UPDRS część III). Pomimo braku wykazania większego efektu w zastosowaniu codziennej terapii w porównaniu z pojedynczą sesją, może okazać się ona niezbędna z uwagi na konieczność utrzymania poprawy stanu zdrowia. Uzyskane rezultaty są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami (Spagnolo i wsp. 2014). Skojarzenie rTMS z ćwiczeniami na bieżni (Yang i wsp. 2013), poskutkowało nieznaczną poprawą chodu u chorych w porównaniu z osobami, którzy stosowali wyłącznie tradycyjny trening. Budzące nadzieje wyniki uzyskano także stosując rTMS w próbie zniwelowania charakterystycznego stylu pisania w chorobie Parkinsona, gdzie litery stawały się coraz mniejsze i pochylone. Stymulacja nad obszarem kory przedruchowej zdołała na krótki okres czasu zwiększyć ich wielkość oraz zmniejszyć nacisk pióra na kartkę (Randhawa i wsp. 2013). Dias i wsp. (2006) w swoich badaniach skupili się na próbie poprawy

excluded. They did not introduce in their study the control group with in regard to stimulated group with rTMS at 5Hz frequency. Attention needs to be paid to a fact that in all of these studies the therapy was safe and there were no serious side effects.

Treatment of post-stroke aphasia

rTMS is also a potential possibility for aphasia treatment, especially in post-stroke patients. It could be effective even in global aphasia patients where a traditional therapy has not brought expected results (Naeser et al 2005). Barwood and colleagues (2012) in group of patients consisted of 7 person who had a stroke from 2 to 6 years earlier, achieved a significant improvement of language ability after 2 weeks of therapy. It should be underlined that no one received an additional speech therapy during this study. The promising result was also obtained in other reports (Barwood et al 2011; Szaflarski et al 2011). It is significant that synchronic combined rTMS with traditional therapy could be more efficient than only speech therapy or using them separately (Wang et al 2014). Heiss and colleagues (2013) studied the method's effectiveness and received interesting results. In the group consisted of 29 people there were 2 left-handers which one was a 'complete' left-handed patient (10/10 in EHI scale). Their results received after therapy was comparable to a sham group. The conclusion from all of this is that left-handed aphasia is not a simple mirror image of right-hand aphasia. On the other hand Seniów and co-workers (2013) studies reached opposite results. After 3-weeks of therapy patients have not shown any improvement in comparison to the sham group. This shows the importance of following

intensywności i częstotliwości wypowiedzianych słów z dobrym efektem, aczkolwiek brak grupy kontrolnej w stosunku do stymulowanej rTMS z częstotliwością 5Hz nie pozwala wykluczyć efektu placebo. Należy zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich powyższych próbach zastosowana terapia była bezpieczna i nie niosła ze sobą poważnych skutków ubocznych.

Leczenie afazji poudarowej

TMS stanowi także potencjalną możliwość leczenia afazji, głównie poudarowej. Może ona okazać się skuteczna nawet u chorych z afazją globalną, u których tradycyjne leczenie nie odniosło spodziewanych efektów (Naeser i wsp. 2005). W badaniach prowadzonych przez Barwood i wsp. (2012) w grupie chorych składającej się z 7 osób u których udar wystąpił od 2 do 6 lat wcześniej, uzyskano znaczącą poprawę funkcji językowych po zakończeniu dwutygodniowej terapii. Należy podkreślić, że żaden z chorych w trakcie aplikacji terapii nie korzystał z ćwiczeń usprawniających mowę. Również dobrze rokujące na przyszłość wyniki uzyskano w innych doniesieniach (Barwood i wsp. 2011; Szaflarski i wsp. 2011). Podkreślenia wymaga fakt, że równoczesne skojarzenie rTMS z tradycyjną terapią może w przyszłości okazać się dużo bardziej skuteczne, aniżeli same ćwiczenia językowe czy ich rozdzielanie w czasie z rTMS (Wang i wsp. 2014). Heiss i wsp. (2013) badając skuteczność metody rTMS, uzyskali interesujące wyniki. W grupie 29 chorych znajdowały się dwie osoby leworęczne, z których jedna charakteryzowała się całkowitą lateralizacją (10/10 w skali EHI). Jej wyniki uzyskane po zastosowaniu terapii były porównywalne do grupy kontrolnej. To nasuwa wniosek, że mechanizm afazji u osób leworęcznych nie jest lustrzanym odbiciem tego zjawiska u osób praworęcznych. Natomiast Seniów i wsp. (2013)

studies in larger groups of patients which would allow to systemize the knowledge and to maximize the rTMS method's effectiveness in speech treatment disorder.

Anorexia treatment

Anorexia is a dysfunction with the highest mortality among psychiatric disorders (van Kuyck et al 2009), which affects people most often in adolescence. This disease significantly influences the proper social functioning and metabolism. The basic therapy of anorexia is a psychotherapeutic treatment but in the last few years it is assisted by neuromodulation techniques (Cohen Kadosh et al 2012). Van den Eynde and colleagues (2013) in a small group of patients noticed an improvement in the range of 'feeling full', anxious, 'feeling fat' after a single session of stimulation rTMS. The assessment was carried out before and after treatment. There were no adverse signs. Despite there was the improvement of mental condition, McClelland and colleagues (2013) did not notice a modification of patient's weight at the end of treatment which was based on 18-20 of rTMS sessions. When rTMS is used in anorexia therapy it should not be forgotten about ethical issues such as person's autonomy (Coman et al 2014).

The post-stroke treatment

A stroke is associated with plenty of risk factors. Despite first aid was administered quickly there was often occurred a lot of

w prowadzonych badaniach osiągnęli wyniki, przeciwne do poprzednich danych. Po zakończeniu trzytygodniowej terapii chory nie uzyskali znaczącej poprawy w stosunku do grupy kontrolnej. Wskazuje to jak istotne są dalsze badania na większej grupie chorych, które pozwoliłyby usystematyzować wiedzę i osiągnąć maksymalną skuteczność metody rTMS w leczeniu zaburzeń mowy.

Leczenie anoreksji

Anoreksja jest zaburzeniem o najwyższym współczynniku umieralności spośród schorzeń psychicznych (van Kuyck i wsp. 2009), dotykającym najczęściej osoby w okresie dojrzewania. Ta jednostka chorobowa w znaczący sposób utrudnia prawidłowe funkcjonowanie w społeczne oraz wpływa na zaburzenia metabolizmu. Podstawowym leczeniem anoreksji jest leczenie psychotherapeutyczne, w ostatnich czasach coraz częściej wspomagane technikami neuromodulacji (Cohen Kadosh i wsp. 2012). Van den Eynde i współpracownicy (2013) w badaniu przeprowadzonym na małej liczbie osób zauważyli poprawę w zakresie uczucia pełności, zaniepokojenia i postrzegania własnej sylwetki po zastosowaniu jednorazowej sesji rTMS. Ocena dokonana została przed i po zastosowanej terapii. Nie stwierdzili oni działań niepożądanych. Pomimo poprawy stanu psychicznego, w swoim badaniu McClelland i wsp. (2013) nie zauważyli zmiany wagi pacjentek w miesiąc po zakończeniu terapii, która polegała na 19-20 sesjach rTMS. Przy zastosowaniu rTMS w terapii anoreksji nie powinno zapominać się o kwestiach etycznych takich jak autonomia jednostki (Coman i wsp. 2014).

Leczenie udaru mózgu

Udar mózgu związany jest z wieloma czynnikami ryzyka. Pomimo szybkiego udzielenia pomocy niejednokrotnie dochodzi do

serious damages to various part of the brain. Therefore the new method is searched which allow returning to state before the stroke accident. This induced researchers to try rTMS also in this area. Lyseniuk and colleagues (2014) proved that rTMS combined with motor evoked potential recordings for evaluation of latency and amplitude parameters is a sensitive quantitative method for assessment of patient's motor functional system with ischemia on acute phase of stroke and during early rehabilitation. Takeuchi et al (2005) observed for 6 months twenty patients with confirmed subcortical stroke. Ten of them underwent rTMS and others were applied a sham stimulation. Researchers studied motor parameters assessments such as acceleration of movement in the affected hand. At the end of therapy it was noticed that patients who were treated with rTMS ameliorate their motor function and there was no improvement in a placebo group. Similarly Brodie et al (2014) proved that rTMS at 5Hz frequency combined with the manual therapy would make learn it easier comparing with the applied sham stimulation. Unfortunately the effect of the therapy was ambiguous so authors tried to found out the differential factors which would be responsible for a response. There was shown a positive correlation of white matter's volume in somatosensory cortex and ability to acquiring the manual skills, especially in treatment with rTMS at 5Hz frequency applied stimulation (Brodie et al 2014). While the next tests were running it was proposed a hypothesis that the hyperactivity of the left, health hemisphere could lead to a crossed inhibition in a right, damaged hemisphere. So also reduction of health hemisphere hyperactivity would probably allow decrease the inhibition in affected hemisphere and would allow returning some function. The reduction of activity of

poważnych uszkodzeń w obrębie struktur mózgowia. W związku z tym poszukiwane są nowe metody, które pozwalałyby na powrót do stanu zdrowia sprzed incydentu udaru. Skłoniło to badaczy do wypróbowania rTMS także w tej dziedzinie. Lyseniuk i wsp. (2014) dowiedli, iż TMS z wyznaczeniem parametrów czasu i amplitudy rejestrowanego potencjału ruchowego, jest czułą metodą ilościowej oceny funkcjonalnego stanu układu motorycznego u chorych z udarem niedokrwiennym w ostrej fazie choroby jak i w trakcie wczesnej rehabilitacji. Takeuchi i wsp. (2005) obserwowali przez 6 miesięcy dwudziestu chorych z potwierdzonym w MRI udarem o lokalizacji podkorowej. Dziesięciu z nich poddanych zostało rTMS, a u pozostałych zastosowano fałszywą stymulację pozorowaną. Badacze dokonywali pomiarów parametrów motorycznych takich jak siła, przyspieszenie ruchów ręki z objawem niedowładu. Po zakończonej terapii odnotowali znaczne polepszenie funkcji motorycznych u pacjentów leczonych rTMS, bez poprawy w grupie placebo. Podobnie Brodie i wsp. (2014) w swoich badaniach wykazali, że rTMS z częstotliwością 5 Hz w połączeniu z wykonywaniem zadań manualnych może ułatwiać ich uczenie się w porównaniu do grupy z aplikowaną stymulacją pozorowaną. Efekt terapii był niestety niejednoznaczny, stąd autorzy próbowali wyznaczyć czynniki różnicujące, które decydowałyby o odpowiedzi. Wykazano pozytywną korelację między objętością istoty białej w korze czuciowo-ruchowej i zdolnością nabywania zdolności manualnych szczególnie w grupie leczonej z aplikacją rTMS o częstotliwości 5 Hz (Brodie i wsp. 2014). W trakcie przeprowadzania kolejnych badań zaproponowano hipotezę, że poudarowa hiperaktywność lewej, nieuszkodzonej półkuli może prowadzić do zjawiska skrzyżowanego hamowania

a health hemisphere was the aim in use of rTMS in six patients suffering from ischemic changes. Each patient underwent two sessions: low frequency rTMS over the left parietal lobe and sham-controlled stimulation. This has resulted in a significant improvement in an attentional tracking task after rTMS application. This effect was not observed in a sham group. The results of above studies suggested that rTMS decreases the inhibition of the right damaged hemisphere, leading to some cognitive recovery (Agosta et al 2014). Due to the observation pointing to complexity of neurological disorder in central nervous system after the stroke, application on a low-frequency rTMS and a high-frequency rTMS was divided. The low-frequency rTMS should be used for healthy hemisphere to reduce its hyperactivity and inhibitory effects on the injured hemisphere and high-frequency rTMS should be administered to improve cortex excitability on the damaged hemisphere (Pinter and Brainin 2013). So having seen this work it should be noted that rTMS using should be considered as the method of treatment which enhances effectiveness of rehabilitation regarding the functional motor reorganization after the stroke (Pinter and Brainin 2013).

Depression treatment

Depression is a mental disorder occurring more and more often of the world's population. It could be a result of the left frontal cortex functional dysfunction

w prawej, uszkodzonej półkuli. Tak więc przypuszczalnie redukcja hiperaktywności zdrowej półkuli umożliwiła zmniejszenie hamowania uszkodzonej półkuli i tym samym umożliwiła przywrócenie niektórych funkcji. W tym celu użyto rTMS do redukcji aktywności zdrowej, lewej półkuli u 6 chorych cierpiących na zmiany zanikowe. Każdy z nich przeszedł dwie sesje rTMS o niskiej częstotliwości nad lewym płatem i kontrolną stymulację pozorowaną. Doprowadziło to do znacznej poprawy wykonania zadania polegającym na uważnym śledzeniu po aplikacji rTMS. Tego efektu nie zaobserwowano w grupie placebo. Wyniki powyższych badań pozwalają przypuszczać, że rTMS zmniejsza hamowanie uszkodzonej udarem prawej półkuli, prowadząc do powrotu pewnych funkcji poznawczych (Agosta i wsp. 2014). W związku z dokonanymi obserwacjami wskazującymi na niejednorodność podłoża zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym po udarze dokonano rozdziału zastosowania rTMS o niskiej i wysokiej częstotliwości. rTMS o niskiej częstotliwości przeznaczone być powinno dla nieuszkodzonej udarem półkuli, aby zmniejszyć jej nadaktywność i hamujący wpływ na uszkodzoną półkulę, natomiast rTMS o wysokiej częstotliwości powinno być aplikowane na uszkodzoną półkulę dla poprawy pobudliwości korowej (Pinter i Brainin 2013). Dokonując analizy dotychczas przeprowadzonych badań należy zauważyć, że rTMS powinno być rozważone jak metoda terapeutyczna zwiększająca skuteczność rehabilitacji w funkcjonalnej reorganizacji motorycznej po udarze (Pinter i Brainin 2013).

Leczenie depresji

Depresja jest zaburzeniem psychicznym coraz częściej występującym w populacji światowej. Może ona być skutkiem niestabilności funkcjonalnej lewego płata

(Cummings 1993). rTMS is one of the possible therapeutic method. In the research performed by Menkes et al (1999), despite the trial was carried out at small control and experimental group, it was shown that the antidepressant effect was observed in patients with DSM-IV clinical criteria, with no effects in healthy persons. The therapy consisted of right frontal lobe rTMS stimulation in eight sessions during 6 weeks. The efficacy assessment was performed with Beck and Hamilton depression rating scales which both revealed decrease of depression exponents (Menkes et al 1999). A chronic pain also could be the cause of depression. For this reason Park et al (2014) decided to investigate the rTMS stimulation efficacy in two female patients with depression and chronic pain. The place of stimulation was the left prefrontal cortex. At the end of the treatment it was noticed a decrease of pain intensity and insomnia and also a reduction of depression symptoms assessed with Beck scale. The most important problem is the pharmacoresistant depression. Also here rTMS was tried. In 257 patients who were included in DSM-IV level not responding for antidepressant pharmacology treatment were administered with intensive rTMS and the efficacy assessment was performed after 52 weeks at the end of treatment (assessment at 3, 6, 9, 12 months). It was noticed a statistically significant reduction of depression symptoms at the end of treatment. In 120 patients it was observed a remission at the end of therapy (according to IDS-SR criterion), 75 patients (62,5%) showed response criteria at 12 months after therapy completed. These findings allow understanding that rTMS could be effective in depression treatment. However access to antidepressant medicine and rTMS in cases of disease remission is important (Dunner et al 2014).

czołowego (Cummings 1993). Jedną z możliwych metod terapeutycznych jest rTMS. Badania przeprowadzone przez Menkes i wsp. (1999), pomimo przeprowadzenia prób na niewielkich liczebnie grupach kontrolnych i badawczych, wykazali u chorych z klinicznymi kryteriami DSM-IV znaczący efekt antydepresyjny, bez wpływu na osoby zdrowe. Zastosowana terapia polegała na przeprowadzeniu przez 6 tygodniu ośmiu sesji stymulacji rTMS w obrębie prawego płata czołowego. Ocena skuteczności była dokonywana za pomocą skal Becka i Hamiltona, które obie wykazały spadek wykładników depresji (Menkes i wsp. 1999). Przewlekły ból również może stać się przyczyną depresji. Z tego oto powodu Park i wsp. (2014) postanowili sprawdzić skuteczność stymulacji rTMS na dwóch chorych płci żeńskiej z depresją i długotrwałym bólem. Miejscem stymulacji była lewa kora przedczołowa. Po zakończeniu terapii odnotowali oni zmniejszenie natężenia bólu i bezsenności, a także spadek wykładników depresji w skali Becka. Najważniejszym jednak problemem jest depresja niepodająca się leczeniu farmakologicznemu. Tutaj również wypróbowano rTMS. U 257 chorych w stadium DSM-IV, nieodpowiadających na antydepresyjne leczenie farmakologiczne zastawano intensywną terapię rTMS z oceną jej skuteczności do 52 tygodni po zakończeniu leczenia (ocena w 3, 6, 9 i 12 miesiącu). Zauważono znaczącą statystycznie redukcję wykładników depresji po zakończonej terapii. Remisję zaraz po zakończonej terapii stwierdzono u 120 chorych według kryterium IDS-SR, z tego u 75 (62,5%) prezentowało kryteria odpowiedzi także po 12 miesiącach od zakończonej terapii. Powyższe wyniki pozwalają wnioskować, iż rTMS może być skuteczne w leczeniu depresji. Ważny jest jednak dostęp do leków antydepresyjnych i rTMS w przypadku remisji choroby (Dunner i wsp. 2014).

During new researches of using rTMS in depression treatment it was tried to find factors which determine its effectiveness. There is thought that a high score of treatment resistance, advanced age, along duration of episode and psychotic symptoms represent the negative predictions. It is not proven relation of rTMS treatment with the profile of depression up to day. Parameters of stimulation associated with effectiveness of rTMS are an intensity of stimulation higher than 100% of the motor threshold, a number of stimulations per sessions superior to 1000 and a full number of days of treatment greater than 10 (Dumas et al 2012). Canali et al (2014) assessed the patients with bipolar depression the respond to rTMS by EEG recording. During each session it was noticed that cortical excitability progressively increased during the antidepressant treatment. Its higher values differentiated responded from non-responded patients. It was considered that cortical excitability could predict response for a treatment. Patients not responding could suffer a persistent impairment in neuroplasticity mechanisms (Canali et al 2014). When the positive influence of rTMS after the therapy in some patients was proved, it was tried to reinforce the effectiveness through connecting various therapeutic methods. Best and Griffin (2014) were performing a combination of treatment consisted of ketamine, an external neuromodulation (rTMS) and a dissociative anesthetic in 23-years-old woman with a history of treatment resistant depression. They pointed out that further investigation of treatment is necessary.

Summary

It is not doubtful the fact is that using of rTMS is an alternative or addition to classic treatment methods of mentioned disorders but its application is not always joined to

W trakcie prowadzonych nowych badań dotyczących stosowania rTMS w leczeniu depresji próbowano znaleźć czynniki decydujące o jego skuteczności. Wysoki stopień oporności na leczenie farmakologiczne, zaawansowany wiek, długi czas trwania epizodu oraz objawy psychiczne uznano za negatywne elementy prognostyczne. Jak dotąd nie udowodniono związku odpowiedzi na leczenie rTMS z rodzajem depresji. Do parametrów związanych z efektywnością rTMS zaliczono intensywność stymulacji większą niż 100% proggu motorycznego, liczbę stymulacji na sesję wyższą niż 1000, ogólną liczbę dni leczenia większą niż 10 (Dumas i wsp. 2012). Canali i wsp. (2014) u chorych z bipolarną depresją oceniali odpowiedź na TMS za pomocą rejestracji EEG. Podczas każdej sesji notowano wykładniki pobudliwości korowej, która progresywnie wzrastała w czasie terapii antydepresyjnej. Jej wyższe wartości rozróżniały pacjentów odpowiadających na leczenie od nieodpowiadających. Uznano, iż stopień pobudliwości korowej pozwala przewidzieć reakcję na leczenie. Pacjenci odpowiadający negatywnie mogą cierpieć na trwałe upośledzenie mechanizmów neuroplastyczności (Canali i wsp. 2014). Po udowodnieniu pozytywnego wpływu u niektórych chorych na leczenie za pomocą rTMS, próbowano zwiększyć jej skuteczność poprzez łączenie różnych metod. Best i Griffin (2014) przeprowadzając u 23-letniej kobiety cierpiącej na oporną na leczenie depresję skojarzoną terapię ketaminą z zewnętrzną neuromodulacją (rTMS) i dysocjacyjnym środkiem znieczulającym, zwrócili uwagę na konieczność nowych badań w tym zakresie.

Podsumowanie

Nie podlega wątpliwości, iż zastosowanie rTMS jest godną rozważenia alternatywą lub uzupełnieniem dla klasycznych metod leczenia opisywanych schorzeń, ponieważ

the desired therapeutic effects. rTMS in majority of described disorders is not treated as the element of standard therapy. There is reason to allow saying that transcranial magnetic stimulation is able to affect positive patient's neurological state with diseases mentioned above. However results are not repeatable and the effectiveness of rTMS is questionable. Attention needs to be paid to maintaining the sustainable therapeutic effect as a result of more frequently applied sessions repeated at specific intervals, which it would require next stimulations for a long time. Moreover, although safety of the method is well-established we do not know possible side effects which emerged from long-term rTMS treatment. The important limitation of rTMS usage is lack of comprehensive knowledge on factors altering the effectiveness. The methodologies of presented researches are different which makes learn a lesson difficult and to draw the objective conclusions. The analysis of studies above also suggests that numerous attempts of rTMS are used in diseases with not completely explained pathogenesis which unable to predict the exact neurophysiological effect. The unified, standardized and well-established treatment protocols are needed because they allow using rTMS method at classical treatment schedule. In addition to the contraindications of rTMS using in cases such as pregnancy, repeated episodes of epilepsy resistant to treatment, extensive cranio-cerebral injuries and ailments of the cardiovascular system, knowledge of side effects is still incomplete (George 2002).

ich stosowanie nie zawsze wiąże się z pożądanym efektem terapeutycznym. rTMS w większości opisywanych jednostek chorobowych nie jest traktowany jako element standardowej terapii. Istnieją liczne przesłanki pozwalające stwierdzić, iż przezczaszkowa magnetyczna stymulacja potrafi pozytywnie wpływać na stan neurologiczny chorych z wymienionymi wyżej jednostkami chorobowymi. Wyniki te nie są jednak powtarzalne, a skuteczność rTMS jest dyskusyjna. Należy również zwrócić uwagę, że utrzymanie trwałego efektu terapeutycznego jest powiązane najczęściej z powtarzaniem sesji w określonych odstępach czasu, co wymagałoby kolejnych stymulacji przez długi okres. Co więcej, choć jest to metoda powszechnie uznana za bezpieczną, nie znamy możliwych działań niepożądanych wynikających z długotrwałego stosowania rTMS. Istotnym ograniczeniem wykorzystywania rTMS jest brak szczegółowej znajomości czynników modyfikujących jego skuteczność. Metodologie badań w przedstawionych pracach są rozbieżne, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych i obiektywnych wniosków. Analiza powyższych prac nasuwa także wniosek o licznych próbach stosowania rTMS w chorobach o tylko częściowo wyjaśnionej patogenezie, co nie pozwala przewidzieć dokładnie neurofizjologicznego efektu jej użycia. Ujednolicone, standaryzowane oraz powszechnie przyjęte protokoły leczenia są niezbędne, ponieważ pozwoliłyby wykorzystywać tę metodę w klasycznych schematach leczenia. Oprócz przeciwwskazań stosowania rTMS w przypadkach takich jak ciąża, powtarzające się epizody epilepsji odpornej na leczenie, rozległe urazy czaszkowo-mózgowe jak i dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego, wiedza na temat efektów ubocznych jest ciągle niekompletna (George 2002).



REFERENCES

- Agosta S., Herpich F., Miceli G., Ferraro F., Battelli L.,** *Contralesional rTMS relieves visual extinction in chronic stroke*, *Neuropsychologia* 2014; 62:269–276.
- Almaraz A. C., Dilli E., Dodick D. W.,** *The Effect of Prophylactic Medications on TMS for Migraine Aura, Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2010; 50:1630–1633.
- Axelsson A., Ringdahl A.,** *Tinnitus-a study of its prevalence and characteristics*, *British Journal of Audiology* 1989; 23:53–62.
- Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L.,** *Non-Invasive magnetic stimulation of human motor cortex*, *The Lancet* 1985; 325: 1106–1107.
- Barwood C. H. S., Murdoch B. E., Whelan B.-M., Lloyd D., Riek S., O’ Sullivan J. D., Coulthard A., Wong A.,** *Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke*, *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2011; 18:935–943.
- Barwood C. H. S., Murdoch B. E., Whelan B.-M., Lloyd D., Riek S., O’Sullivan J. D., Coulthard A., Wong A.,** *Improved receptive and expressive language abilities in nonfluent aphasic stroke patients after application of rTMS: an open protocol case series*, *Brain Stimulation* 2012; 5:274–286.
- Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J. C., Romeo S., Currà A., Gilio F., Modugno N., Manfredi M.,** *Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man*, *Experimental Brain Research* 1998; 122:79–84.
- Best S. R. D., Griffin B.,** *Combination therapy utilizing ketamine and transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a case report*, *The International Journal of Neuroscience* 2014; Early Online:1–3.

PIŚMIENNICTWO

- Agosta S., Herpich F., Miceli G., Ferraro F., Battelli L.,** *Contralesional rTMS relieves visual extinction in chronic stroke*, *Neuropsychologia* 2014; 62:269–276.
- Almaraz A. C., Dilli E., Dodick D. W.,** *The Effect of Prophylactic Medications on TMS for Migraine Aura, Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2010; 50:1630–1633.
- Axelsson A., Ringdahl A.,** *Tinnitus-a study of its prevalence and characteristics*, *British Journal of Audiology* 1989; 23:53–62.
- Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L.,** *Non-Invasive magnetic stimulation of human motor cortex*, *The Lancet* 1985; 325: 1106–1107.
- Barwood C. H. S., Murdoch B. E., Whelan B.-M., Lloyd D., Riek S., O’ Sullivan J. D., Coulthard A., Wong A.,** *Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke*, *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2011; 18:935–943.
- Barwood C. H. S., Murdoch B. E., Whelan B.-M., Lloyd D., Riek S., O’Sullivan J. D., Coulthard A., Wong A.,** *Improved receptive and expressive language abilities in nonfluent aphasic stroke patients after application of rTMS: an open protocol case series*, *Brain Stimulation* 2012; 5:274–286.
- Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J. C., Romeo S., Currà A., Gilio F., Modugno N., Manfredi M.,** *Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man*, *Experimental Brain Research* 1998; 122:79–84.
- Best S. R. D., Griffin B.,** *Combination therapy utilizing ketamine and transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a case report*, *The International Journal of Neuroscience* 2014; Early Online:1–3.

- Brighina F., Piazza A., Vitello G., Aloisio A., Palermo A., Daniele O., Fierro B.,** *rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study*, Journal of the Neurological Sciences 2004; 227:67–71.
- Brodie S. M., Borich M. R., Boyd L. A.,** *Impact of 5-Hz rTMS over the primary sensory cortex is related to white matter volume in individuals with chronic stroke*, The European Journal of Neuroscience 2014; 40:3405–3412.
- Canali P., Sferrazza Papa G., Casali A. G., Schiena G., Fecchio M., Pigorini A., Smeraldi E., Colombo C., Benedetti F.,** *Changes of cortical excitability as markers of antidepressant response in bipolar depression: preliminary data obtained by combining transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalography (EEG)*, Bipolar Disorders 2014; 16:809–819.
- Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E. M., Hallett M., Cohen L. G.,** *Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation*, Neurology 1997; 48:1398–1403.
- Clarke B. M., Upton A. R. M., Kamath M. V., Al-Harbi T., Castellanos C. M.,** *Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects*, The Journal of Headache and Pain 2006; 7:341–346.
- Cohen Kadosh R., Levy N., O’Shea J., Shea N., Savulescu J.,** *The neuroethics of non-invasive brain stimulation*, Current Biology 2012; 22:R108–111.
- Coman A., Skårderud F., Reas D. L., Hofmann B. M.,** *The ethics of neuromodulation for anorexia nervosa: a focus on rTMS*, Journal of Eating Disorders 2014; 2:10.
- Cummings J. L.,** *The neuroanatomy of depression*, The Journal of Clinical Psychiatry 1993; 54 Suppl:14–20.
- Dias A. E., Barbosa E. R., Coracini K., Maia F., Marcolin M. A., Fregni F.,** *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson’s disease*, Acta
- Brighina F., Piazza A., Vitello G., Aloisio A., Palermo A., Daniele O., Fierro B.,** *rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study*, Journal of the Neurological Sciences 2004; 227:67–71.
- Brodie S. M., Borich M. R., Boyd L. A.,** *Impact of 5-Hz rTMS over the primary sensory cortex is related to white matter volume in individuals with chronic stroke*, The European Journal of Neuroscience 2014; 40:3405–3412.
- Canali P., Sferrazza Papa G., Casali A. G., Schiena G., Fecchio M., Pigorini A., Smeraldi E., Colombo C., Benedetti F.,** *Changes of cortical excitability as markers of antidepressant response in bipolar depression: preliminary data obtained by combining transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalography (EEG)*, Bipolar Disorders 2014; 16:809–819.
- Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E. M., Hallett M., Cohen L. G.,** *Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation*, Neurology 1997; 48:1398–1403.
- Clarke B. M., Upton A. R. M., Kamath M. V., Al-Harbi T., Castellanos C. M.,** *Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects*, The Journal of Headache and Pain 2006; 7:341–346.
- Cohen Kadosh R., Levy N., O’Shea J., Shea N., Savulescu J.,** *The neuroethics of non-invasive brain stimulation*, Current Biology 2012; 22:R108–111.
- Coman A., Skårderud F., Reas D. L., Hofmann B. M.,** *The ethics of neuromodulation for anorexia nervosa: a focus on rTMS*, Journal of Eating Disorders 2014; 2:10.
- Cummings J. L.,** *The neuroanatomy of depression*, The Journal of Clinical Psychiatry 1993; 54 Suppl:14–20.
- Dias A. E., Barbosa E. R., Coracini K., Maia F., Marcolin M. A., Fregni F.,** *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson’s disease*, Acta

- Neurologica Scandinavica, 2006; 113:92–99.
- Dumas R., Padovani R., Richieri R., Lançon C.,** *Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor,* *l'Encéphale* 2012; 38:360–368.
- Dunner D. L., Aaronson S. T., Sackeim H. A., Janicak P. G., Carpenter L. L., Boyadjis T., Brock D. G., Bonneh-Barkay D., Cook I. A., Lanocha K., Solvason H. B., Demitrack M. A.,** *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,* *The Journal of Clinical Psychiatry* 2014; 75,12:1394–1401.
- van den Eynde F., Guillaume S., Broadbent H., Campbell I. C., Schmidt U.,** *Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study,* *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 2013; 28:98–101.
- George M. S., Nahas Z., Kozel A., Li X., Denslow S., Yamaka K.,** *Mechanism and state of art of transcranial magnetic stimulation,* *Journal of ECT*, 2002; 18,4:170–181.
- Hallet M.,** *Transcranial magnetic stimulation and the human brain,* *Nature* 2000; 406,147–150.
- Heiss W. D., Hartmann A., Rubi-Fessen I., Anglade C., Kracht L., Kessler J., Weiduschat N., Rommel T., Thiel A.,** *Noninvasive Brain Stimulation for Treatment of Right- and Left-Handed Poststroke Aphasics.,* *Cerebrovascular Diseases* 2013; 36:363–372.
- Kim H. J., Kim D. Y., Kim H. I., Oh H. S., Sim N. S., Moon I. S.,** *Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in unilateral tinnitus,* *The Laryngoscope* 2014; 124:2155–2160.
- Kobayashi M., Pascual-Leone A.,** *Transcranial magnetic stimulation in neurology,* *The Lancet Neurology* 2003; 2:145–156.
- Neurologica Scandinavica, 2006; 113:92–99.
- Dumas R., Padovani R., Richieri R., Lançon C.,** *Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor,* *l'Encéphale* 2012; 38:360–368.
- Dunner D. L., Aaronson S. T., Sackeim H. A., Janicak P. G., Carpenter L. L., Boyadjis T., Brock D. G., Bonneh-Barkay D., Cook I. A., Lanocha K., Solvason H. B., Demitrack M. A.,** *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,* *The Journal of Clinical Psychiatry* 2014; 75,12:1394–1401.
- van den Eynde F., Guillaume S., Broadbent H., Campbell I. C., Schmidt U.,** *Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study,* *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 2013; 28:98–101.
- George M. S., Nahas Z., Kozel A., Li X., Denslow S., Yamaka K.,** *Mechanism and state of art of transcranial magnetic stimulation,* *Journal of ECT*, 2002; 18,4:170–181.
- Hallet M.,** *Transcranial magnetic stimulation and the human brain,* *Nature* 2000; 406,147–150.
- Heiss W. D., Hartmann A., Rubi-Fessen I., Anglade C., Kracht L., Kessler J., Weiduschat N., Rommel T., Thiel A.,** *Noninvasive Brain Stimulation for Treatment of Right- and Left-Handed Poststroke Aphasics.,* *Cerebrovascular Diseases* 2013; 36:363–372.
- Kim H. J., Kim D. Y., Kim H. I., Oh H. S., Sim N. S., Moon I. S.,** *Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in unilateral tinnitus,* *The Laryngoscope* 2014; 124:2155–2160.
- Kobayashi M., Pascual-Leone A.,** *Transcranial magnetic stimulation in neurology,* *The Lancet Neurology* 2003; 2:145–156.

- van Kuyck K., Gérard N., Laere K. V., Caesteels C., Pieters G., Gabriëls L., Nuttin B., *Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: Evidence from functional neuroimaging studies*, Journal of Psychiatric Research 2009; 43:1133–1145.
- Langguth B., *A review of tinnitus symptoms beyond ‘ringing in the ears’: a call to action*, Current Medical Research and Opinion 2011; 27:1635–1643.
- Langguth B., de Ridder D., Dornhoffer J. L., Eichhammer P., Folmer R. L., Frank E., Fregni F., Gerloff C., Khedr E., Kleinjung T., Landgrebe M., Lee S., Lefaucheur J.-P., Londero A., Marcondes R., Moller A. R., Pascual-Leone A., Plewnia C., Rossi S., Sanchez T., Sand P., Schlee W., Pysch D., Steffens T., van de Heyning P., Hajak G., *Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/ transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients?*, Brain Stimulation 2008; 1:192–205.
- Lehner A., Schecklmann M., Poepl T. B., Kreuzer P. M., Vielsmeier V., Rupprecht R., Landgrebe M., Langguth B., *Multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus: stimulation of the cortical tinnitus network—a pilot study*, Brain Topography 2013; 26:501–510.
- Lipton R. B., Dodick D. W., Silberstein S. D., Saper J. R., Aurora S. K., Pearlman S. H., Fischell R. E., Ruppel P. L., Goadsby P. J., *Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial*, The Lancet. Neurology 2010; 9:373–380.
- Lipton R. B., Pearlman S. H., *Transcranial magnetic simulation in the treatment of migraine*, Neurotherapeutics 2010; 7:204–212.
- Lyseniuk V. P., Balitskiĭ A. P., Samosiuk N. I., *The application of transcranial magnetic stimulation for the functional diagnostics of motor disturbances in the patients presenting*
- van Kuyck K., Gérard N., Laere K. V., Caesteels C., Pieters G., Gabriëls L., Nuttin B., *Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: Evidence from functional neuroimaging studies*, Journal of Psychiatric Research 2009; 43:1133–1145.
- Langguth B., *A review of tinnitus symptoms beyond ‘ringing in the ears’: a call to action*, Current Medical Research and Opinion 2011; 27:1635–1643.
- Langguth B., de Ridder D., Dornhoffer J. L., Eichhammer P., Folmer R. L., Frank E., Fregni F., Gerloff C., Khedr E., Kleinjung T., Landgrebe M., Lee S., Lefaucheur J.-P., Londero A., Marcondes R., Moller A. R., Pascual-Leone A., Plewnia C., Rossi S., Sanchez T., Sand P., Schlee W., Pysch D., Steffens T., van de Heyning P., Hajak G., *Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/ transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients?*, Brain Stimulation 2008; 1:192–205.
- Lehner A., Schecklmann M., Poepl T. B., Kreuzer P. M., Vielsmeier V., Rupprecht R., Landgrebe M., Langguth B., *Multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus: stimulation of the cortical tinnitus network—a pilot study*, Brain Topography 2013; 26:501–510.
- Lipton R. B., Dodick D. W., Silberstein S. D., Saper J. R., Aurora S. K., Pearlman S. H., Fischell R. E., Ruppel P. L., Goadsby P. J., *Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial*, The Lancet. Neurology 2010; 9:373–380.
- Lipton R. B., Pearlman S. H., *Transcranial magnetic simulation in the treatment of migraine*, Neurotherapeutics 2010; 7:204–212.
- Lyseniuk V. P., Balitskiĭ A. P., Samosiuk N. I., *The application of transcranial magnetic stimulation for the functional diagnostics of motor disturbances in the patients presenting*

with ischemic stroke, *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoĭ Fizicheskoi Kultury* 2014; 9–14.

Maeda F., Keenan J. P., Tormos J. M., Topka H., Pascual-Leone A., *Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability*, *Experimental Brain Research* 2000; 133:425–430.

Maruo T., Hosomi K., Shimokawa T., Kishima H., Oshino S., Morris S., Kageyama Y., Yokoe M., Yoshimine T., Saitoh Y., *High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Primary Foot Motor Area in Parkinson's Disease*, *Brain Stimulation* 2013; 6:884–891.

McClelland J., Bozhilova N., Nestler S., Campbell I. C., Jacob S., Johnson-Sabine E., Schmidt U., *Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies*, *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association* 2013; 21:500–506.

Menkes D. L., Bodnar P., Ballesteros R. A., Swenson M. R., *Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy*, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999; 67:113–115.

Mennemeier M., Munn T., Allensworth M., Lenow J. K., Brown G., Allen S., Dornhoffer J., Williams D. K., *Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: pilot studies and a review of maintenance treatment*, *Hearing Research* 2013; 295:30–37.

Misra U. K., Kalita J., Bhoi S. K., Highrate *Repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study*, *Journal of Neurology* 2013; 260,11:2793–2801.

with ischemic stroke, *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoĭ Fizicheskoi Kultury* 2014; 9–14.

Maeda F., Keenan J. P., Tormos J. M., Topka H., Pascual-Leone A., *Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability*, *Experimental Brain Research* 2000; 133:425–430.

Maruo T., Hosomi K., Shimokawa T., Kishima H., Oshino S., Morris S., Kageyama Y., Yokoe M., Yoshimine T., Saitoh Y., *High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Primary Foot Motor Area in Parkinson's Disease*, *Brain Stimulation* 2013; 6:884–891.

McClelland J., Bozhilova N., Nestler S., Campbell I. C., Jacob S., Johnson-Sabine E., Schmidt U., *Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies*, *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association* 2013; 21:500–506.

Menkes D. L., Bodnar P., Ballesteros R. A., Swenson M. R., *Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy*, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999; 67:113–115.

Mennemeier M., Munn T., Allensworth M., Lenow J. K., Brown G., Allen S., Dornhoffer J., Williams D. K., *Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: pilot studies and a review of maintenance treatment*, *Hearing Research* 2013; 295:30–37.

Misra U. K., Kalita J., Bhoi S. K., Highrate *Repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study*, *Journal of Neurology* 2013; 260,11:2793–2801.

- Naeser M. A., Martin P. I., Nicholas M., Baker E. H., Seekins H., Helm-Estabrooks N., Cayer-Meade C., Kobayashi M., Theoret H., Fregni F., Tormos J. M., Kurland J., Doron K. W., Pascual-Leone A.,** *Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report, Neurocase* 2005; 11:182–193.
- Najib V., Bashir S., Edwards D., Rotenberg A., Pascual-Leone A.,** *Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions, Neurosurgery Clinics of North America* 2013; 22,2:233–250.
- Park E. J., Lee S. J., Koh D. Y., Han Y. M.,** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Depression and Insomnia with Chronic Low Back Pain, The Korean Journal of Pain* 2014; 27:285–289.
- Pinter M. M., Brainin M.,** *Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation, Frontiers of Neurology and Neuroscience* 2013; 32:112–121.
- Randhawa B. K., Farley B. G., Boyd L. A.,** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Handwriting in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease* 2013; 2013:e751925.
- Schlee W., Hartmann T., Langguth B., Weisz N.,** *Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus, BMC Neuroscience* 2009; 10:11.
- Seniów J., Waldowski K., Leśniak M., Iwański S., Czepiel W., Członkowska A.,** *Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study, Topics in Stroke Rehabilitation* 2013; 20:250–261.
- Spagnolo F., Volonté M. A., Fichera M., Chieffo R., Houdayer E., Bianco M., Coppi E., Nuara A., Straffi L., Di Maggio G., Ferrari L., Dalla Libera D., Velikova S., Comi G., Zangen A., Leocani L.,** *Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open*
- Naeser M. A., Martin P. I., Nicholas M., Baker E. H., Seekins H., Helm-Estabrooks N., Cayer-Meade C., Kobayashi M., Theoret H., Fregni F., Tormos J. M., Kurland J., Doron K. W., Pascual-Leone A.,** *Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report, Neurocase* 2005; 11:182–193.
- Najib V., Bashir S., Edwards D., Rotenberg A., Pascual-Leone A.,** *Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions, Neurosurgery Clinics of North America* 2013; 22,2:233–250.
- Park E. J., Lee S. J., Koh D. Y., Han Y. M.,** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Depression and Insomnia with Chronic Low Back Pain, The Korean Journal of Pain* 2014; 27:285–289.
- Pinter M. M., Brainin M.,** *Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation, Frontiers of Neurology and Neuroscience* 2013; 32:112–121.
- Randhawa B. K., Farley B. G., Boyd L. A.,** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Handwriting in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease* 2013; 2013:e751925.
- Schlee W., Hartmann T., Langguth B., Weisz N.,** *Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus, BMC Neuroscience* 2009; 10:11.
- Seniów J., Waldowski K., Leśniak M., Iwański S., Czepiel W., Członkowska A.,** *Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study, Topics in Stroke Rehabilitation* 2013; 20:250–261.
- Spagnolo F., Volonté M. A., Fichera M., Chieffo R., Houdayer E., Bianco M., Coppi E., Nuara A., Straffi L., Di Maggio G., Ferrari L., Dalla Libera D., Velikova S., Comi G., Zangen A., Leocani L.,** *Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open*

label, pilot study, Brain Stimulation 2014; 7:297–300.

Szaflarski J. P., Vannest J., Wu S. W., Di-Francesco M. W., Banks C., Gilbert D. L., *Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia*, Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2011; 17:CR132–139.

Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y., Watanabe I., Ikoma K., *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After*, Stroke 2005; 36:2681–2686.

Wang C.-P., Hsieh C.-Y., Tsai P.-Y., Wang C.-T., Lin F.-G., Chan R.-C., *Efficacy of Synchronous Verbal Training During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chronic Aphasia*, Stroke 2014; 45,12:3656–3662.

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*, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1998; 108:1–16.

Yang Y.-R., Tseng C.-Y., Chiou S.-Y., Liao K.-K., Cheng S.-J., Lai K.-L., Wang R.-Y., *Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: a randomized trial*, Neurorehabilitation and Neural Repair 2013; 27:79–86.

Author responsible for correspondence: Piotr Danielewski, e-mail: piotrekda@gmail.com

label, pilot study, Brain Stimulation 2014; 7:297–300.

Szaflarski J. P., Vannest J., Wu S. W., Di-Francesco M. W., Banks C., Gilbert D. L., *Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia*, Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2011; 17:CR132–139.

Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y., Watanabe I., Ikoma K., *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After*, Stroke 2005; 36:2681–2686.

Wang C.-P., Hsieh C.-Y., Tsai P.-Y., Wang C.-T., Lin F.-G., Chan R.-C., *Efficacy of Synchronous Verbal Training During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chronic Aphasia*, Stroke 2014; 45,12:3656–3662.

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*, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1998; 108:1–16.

Yang Y.-R., Tseng C.-Y., Chiou S.-Y., Liao K.-K., Cheng S.-J., Lai K.-L., Wang R.-Y., *Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: a randomized trial*, Neurorehabilitation and Neural Repair 2013; 27:79–86.

Author responsible for correspondence: Piotr Danielewski, e-mail: piotrekda@gmail.com