

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (*angl. WFSBP*) gydymo smegenų stimuliacija, taikoma psichiatrijoje, rekomendacijos

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2010, 11(1-2), p. 2–18.

Thomas E. SCHLAEPFER¹, Mark S. GEORGE², Helen MAYBERG on behalf of the WFSBP Task Force
on Brain Stimulation³

¹Department of Psychiatry, University of Bonn, Bonn, Germany & Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences, The Johns Hopkins University, Baltimore, USA,

²Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina, Charleston, USA,

³Department of Psychiatry, Emory University, Atlanta, USA

ĮŽANGA

Psichiatrai, dirbantys klinikinį darbą, vis aiškiau suvokia skubų naujų gydymo būdų poreikį gydant pacientus, sergančius sunkiomis nervų ir psichikos ligomis. Didelė pacientų dalis nereaguoja į įprastinį gydymą vaistais arba jų deriniais, taigi, yra vadintini atspariais gydymui, arba negali toleruoti gydymo dėl nepageidaujamų poveikių (netoleruojantys gydymo). Daugiau kaip 75 metus elektrokonvulsinė terapija (EKT) buvo iš esmės vienintelis nefarmakologinis, somatinis psichikos sutrikimų gydymo būdas. Ši padėtis dabar gana greitai kinta. Naujos smegenų stimuliavimo technikos vertinamos kaip labai daug žadantys nauji gydymo būdai įvairiems psichikos sutrikimams, ypač sunkiai depresijai gydyti (George ir kt., 1999). Šios srities tyrimai yra labai svarbioje kryžkelėje. Yra požymių, rodančių, jog visiškai tikėtina, kad pirmieji du naujojo tūkstantmečio dešimtmečiai psichiatrijoje priklausys smegenų stimuliacijai (Sackheim ir George, 2008). Kai kurie smegenų stimuliacijos metodai yra patvirtinti JAV Maisto ir vaistų administracijos (*angl. Food and Drug Administration, FDA*), taigi, yra prieinami kliniškai (Higgins ir George, 2008). Šiuo metu yra tiriami ir kiti smegenų stimuliacijos būdai, turintys potencialą peržengti klinikinio naudojimo slenkstį per ateinančius kelerius metus.

Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija (*angl. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) pripažino smegenų stimuliacijos svarbą psichiatrijoje, kuri, galbūt, vieną dieną netgi gali pradėti konkuruoti su dabartine neuropsichofarmakologija. Dėl šios priežasties WFSBP sudarė darbo grupę smegenų stimuliacijos gydymo būdams nagrinėti, siekdama tiek skatinti mokslinių tyrimų intensyvumą,

tiek apibendrinti prieinamus tyrimų duomenis anonominio recenzavimo procesu, taip suteikiant gaires šių naujų metodų moksliniams tyrinėjimams bei jų pritaikymą gydymui.

Atitinkama spartų šios srities progresą, WFSBP smegenų stimuliacijos darbo grupė šias gaires nuolat papildys ir šiuos papildymus reguliariai publikuos.

SMEGENŲ STIMULIACIJOS TECHNIKOS SVARBA

Žmogaus smegenys yra nepaprastai sudėtingos. Šimtas milijardų neuronų su daugiau kaip šimto trilijonų tarpusavio ryšių suvokia, analizuoja ir reaguoja į aplinką. Svarbu yra tai, kad visos šios sąveikos vyksta elektrinės ir cheminės komunikacijos kombinacijos pagalba. 1 paveiksle, sinapsės iliustracijoje, pabrėžiami abu neuronų komunikacijos aspektai – elektrinis ir cheminis (Higgins ir George, 2007; Higgins ir George, 2008). Tai yra kiekvienas informacijos gabaliukas yra paverčiamas elektros impulsu, kuris keliauja žemyn aksonu į sinapsę, kur, sukeldamas depolarizaciją, sąlygoja cheminių medžiagų išsiskyrimą į tarpšlapių plyšį. Iš esmės visą psichofarmakologiją galima redukuoti į subtilų krūvio per neuroną perdavimo arba nepardavimo tikimybės pakeitimo klausimą. Smegenys, o tiksliau – kiekvienas neuronas pastoviai paverčia elektra perduodamą informaciją į cheminius signalus, po to atgal į elektrinę informaciją. Smegenys yra elektrinis organas, o elektra yra smegenų valiutos cirkuliacija. Įvairios smegenų stimuliacijos technikos apima galvos odą, smegenų arba išplėstinę nervų sistemos stimuliaciją elektra.

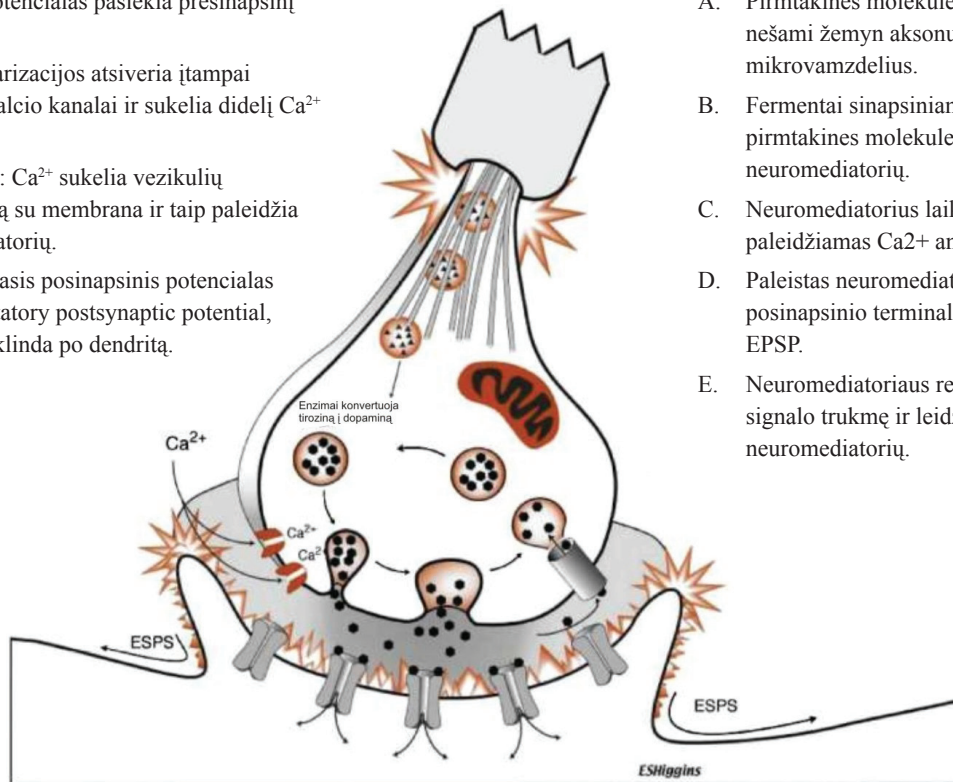
Priešingai nei oraliniu arba parenteriniu būdu teikiama sisteminė psichofarmakologija smegenų stimuliacija akcentuoja smegenų elektrinius mechanizmus, kurie savo

Adresas susirašinėti: Prof. Dr med. Thomas Schläpfer, Department of Psychiatry, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany. Tel. +49 228 287 15715; Fax: +49 228 287 15025. E-mail: schlaepf@jhmi.edu

*Pirmininkas Thomas E. Schlaepfer ; Vicepirmininkai: Mark S. George, Helen Mayberg; Sekretorius Frank Padberg. Nariai: Chittaranjan Andrade (Indija), Andreas Conca (Austrija), Delcir da Costa (Brazilija), Gerhard Eschweiler (Vokietija), Max Fink (JAV), Paul Fitzgerald (Australija), Loes Gabriels (Belgija), Christian Geretsegger (Austrija), Benjamin Greenberg (JAV), Paul Holtzheimer (JAV), Mindaugas Jasulaitis (Lietuva), Andy Krystal (JAV), Yechiel Levkovitz (Izraelis), Daniel Lijtenstein (Urugvajus), Sarah H. Lisanby (JAV), Philip Mitchell (Australija), Nobutaka Motohashi (Japonija), Angela Naderi-Heiden (Austrija), Jose Otegui (Urugvajus), Harold Sackeim (JAV), E. Tsukarzi (Rusija), Ioannis Zervas (Graikija).

Elektros

1. Veikimo potencialas pasiekia presinapsinį terminalą.
2. Dėl depoliarizacijos atsiveria įtampai pavaldūs kalcio kanalai ir sukelia didelį Ca^{2+} antplūdį.
3. Egzocitozė: Ca^{2+} sukelia vezikulių susijungimą su membrana ir taip paleidžia neuromediatorių.
4. Sužadinamasis posinapsinis potencialas (angl. excitatory postsynaptic potential, EPSP) pasklinda po dendritą.



1 pav. Sinapsės paveikslėlis, pabrėžiantis tiek elektros, tiek cheminį neuronų komunikacijos pagrindą. Perspausdinta gavus leidimą iš Higgins ES, George MS. Brain stimulation therapies for clinicians. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2008.

Cheminė

- A. Pirmtakinės molekulės bei fermentai nešami žemyn aksonu iš ląstelės kūno palei mikrovamzdelius.
- B. Fermentai sinapsiniame terminale pirmtakines molekules paverčia į aktyvų neuromediatorių.
- C. Neuromediatorius laikomas vezikulėse, kol paleidžiamas Ca^{2+} antplūdžio.
- D. Paleistas neuromediatorius susijungia su posinapsinio terminalo receptoriais ir sukuria EPSP.
- E. Neuromediatoriaus reabsorbcija riboja signalo trukmę ir leidžia ląstelei perdirbti neuromediatorių.

ruožtu sukelia lokalizuotus neurocheminius pokyčius. Elektros stimuliacijos pritaikymas naudojant įvairias senas bei naujas technikas, gali sudaryti galimybę pozityviai paveikti sutrikimo pagrindą sudarančias disfunkcijas arba jas koreguoti. Tradicinės smegenų stimuliacijos technikos buvo stipriai invazinės ir taikytos tik esant gydymui atspariems sutrikimams. Tačiau yra ir keli nauji smegenų stimuliacijos metodai, kurie nėra nei stipriai invaziniai, nei skirtini išimtinai gydymui tik stipriems sutrikimams.

Tikėtina, kad žinių apie smegenų stimuliacijos terapijos būdus bus sukaupta vis daugiau. Nauji žinių teikimo mechanizmai, platesnis sukurtų technologijų pritaikymas ir geresnis stimuliacijos transliacinės neurobiologijos supratimas tiek padidins smegenų stimuliacijos terapijos saugumą ir efektyvumą, tiek prisidės prie geresnio neuropsichiatrinų sutrikimų neurobiologijos supratimo (Schlaepfer, 2003).

PAGRINDINIAI TERAPIJOS BŪDAI

Elektrokonvulsinė terapija (EKT)

Amerikos psichiatrų asociacija (angl. American Psychiatric Association, APA) yra išleidusi EKT klinikinio naudojimo gaires (Elektrokonvulsinės terapijos darbo grupė, 2001). Šios gairės dabar yra papildomos ir bus išleistos pakartotinai. WFSBP yra sukūrusi Elektrokonvulsinės terapijos darbo grupę, o jos parengtos gairės bei pranešimas bus pateiktos papildomai prie šio pranešimo apie ne traukulių priepuoliais pagrįstas smegenų stimuliacijos technikas. Dėl šios priežasties minėtos gairės šiame straipsnyje nekartojamos, taigi, besidomintieji naujausiomis žiniomis apie EKT procesą ir jo patobulinimus gali rasti Abrams vadovėlyje (2002), vokiškajame EKT vadove,

redaguotame Baghai ir kt. (2004), bei Jungtinėje Karalystėje išleisto vadovėlio koreguotame leidime, parengtame Scott (2004), bei papildymuose specialistams bei jų pacientams, parengtame Fink (2009).

Klajoklio nervo stimuliacija (KNS)

Apibrėžimas. Klajoklio nervo (lot. n. vagus) stimuliacijos (KNS) terapija įtraukia su pertrūkiiais kartojamą kairiojo klajoklinio nervo stimuliaciją silpnu elektriniu impulsu iš implantuoto neurostimulatoriaus laido, apvynioto aplink klajoklį nervą kakle (George ir kt., 2000, 2007; Kosel ir Schlaepfer, 2003). Nors yra nuomonė, kad klajoklį nervą įmanoma stimuliuoti neinvaziškai, per odą, nėra pakankamai įrodymų, kad tai būtų galima panaudoti klinikiniam darbe (Huston ir kt., 2007). Aplink nervą apvyniotas laidas yra kryptinis ir būtent ši jo vienkryptiškumo savybė, tikėtina, padeda minimizuoti išscentruojančius nepageidaujamus poveikius, atsirandančius stimuliuojant išcentrines klajoklio nervo skaidulas. Visgi tikėtina, kad bent pavieniams pacientams kanalų kryptis buvo pakeista be jokios pastebimos žalos (Koo ir kt., 2001).

Klajoklis nervas iš tikrųjų yra didelis nervų pluoštas, sudarytas iš skirtingo dydžio nervų (tiek mielizuotų, tiek nemielizuotų). Taigi, klajoklis nervas yra sudėtinga struktūra ir dabartinė KNS forma, paskirų nervų pluošte aktyvavimas, nėra tiksli. Mikrochirurginės technikos teoretiškai galėtų leisti labiau fokusuotą KNS.

Irodymai. Dviejų atsitiktinių imčių tyrimų pagrindu KNS iš pradžių buvo patvirtinta naudoti atspariai epilepsijai gydyti ir yra plačiai naudojama kaip papildoma priemonė kartu su

vaistais (Uthman ir kt., 1993; Ben-Menachem ir kt., 1994; George ir kt., 1994; The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995).

Jokių I klasės duomenų apie KNS efektyvumą sunkios depresijos atvejais iki šiol nepateikta. Pirminio pilotinio tyrimo, trukusio 10 savaičių, kuriame dalyvavo 59 sergantieji gydymui atsparia depresija, rezultatai geri – 30 proc. tiriamųjų teigiamai reagavo į gydymą (Rush ir kt., 2000). Šiuose klinikiniuose tyrimuose KNS buvo skirta papildomai pacientams, vartojusiems vaistus nuo depresijos. Dar geresnių rezultatų pasiekta tęstinėje šio tyrimo fazėje. Pacientų, kurie buvo nesėkmingai gydyti keliuose klinikiniuose tyrimuose ir iš kurių daugiau kaip pusė nereagavo arba netoleravo gydymo EKT, būklė pagerėjo netgi po pirmos klinikinio tyrimo fazės, nors jiems buvo leista pakeisti vartojamų medikamentų grupę. Atsakas į gydymą buvo geresnis po vienerių metų lyginant su jų būkle po 3 mėnesių (Marangell ir kt., 2002; Nahas ir kt., 2005). Tai nėra įprasta gydant depresiją.

Neseniai Europoje atlikto atviro klinikinio tyrimo duomenys iš esmės patvirtino ir papildė JAV atlikto atviro klinikinio tyrimo analogiškus duomenis. Jo metu gautas panašus atsakas į gydymą lygis bei veikimo laikotarpis. Šiame klinikiniame tyrime 74 pacientams, sergantiems gydymui atsparia depresija, KNS terapija efektyviai sumažino depresijos simptomus ir šios terapijos efektyvumas didėjo kartu su laiku (Schlaepfer ir kt., 2008b). Gydymo KNS veiksmingumo rodikliai buvo panašūs į anksčiau pagal panašų protokolą JAV atlikto klinikinio tyrimo analogiškus rodiklius. Po 12 mėn. simptomų sumažėjimas Europoje atlikto tyrimo metu buvo netgi žymesnis nei anksčiau JAV atlikto klinikinio tyrimo metu. Tai galima paaiškinti Europoje atlikto klinikinio tyrimo metu buvusiu mažu, bet reikšmingu skirtumu Hamiltono depresijos skalės (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-24) įvertinimuose tyrimo pradžioje (angl. baseline) ir retesnėmis gydymo procedūromis.

Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklame klinikiniame tyrime nenustatyta KNS, kaip papildomos priemonės (taikytos 10 savaičių), naudingumo gydant atsparią depresiją. Šiame klinikiniame tyrime su 235 pacientais aktyvi KNS nebuvo statistiškai patikimai veiksmingesnė lyginant su gydymu placebo (Rush ir kt., 2005). Į gydymą KNS reagavo 15 proc. tiriamųjų, o į gydymą placebo – 10 proc.

Minėtame tyrime paralelinė, bet ne atsitiktinių imčių grupė taip pat buvo tiriama ir lyginama su pacientais, gydytais KNS. Taigi, viena pacientų grupė buvo gydoma KNS, kita – „įprastiniu gydymu“ (IG). IG grupė buvo sudaryta iš pacientų, nebuvusių tuo pat metu vykstančio tyrimo kontrolinėje grupėje, o KNS pacientų grupė buvo gydoma KNS ir lyginama su IG pacientų grupe. Tiriamieji buvo stebimi 12 mėnesių, per kuriuos abi pacientų grupės buvo gydomos panašiai (vaistais ir EKT), išskyrus tai, kad vienai grupei papildomai buvo skiriama KNS. Atsakas į gydymą tarp grupių buvo labai skirtingas: 27 proc. KNS grupėje ir 13 proc. įprastinio gydymo grupėje (George ir kt., 2005). Spręsdama apie KNS tinkamumą depresijai gydyti, FDA įvertino visus šiuos tyrimus. Pažymėtina, kad, nepaisant gan nedidelio atsako į gydymą KNS lygio, atėjus apibrėžtam tyrimo pabaigos laikui, palikomuojų laikotarpiu išliekanti nauda šiai ypač sunkiai gydomai pacientų grupei, labai tikėtina, ir buvo lemiantysis veiksnys galutiniam gydymo KNS patvirtinimui. 2005 m. FDA patvirtino KNS naudojimą

pacientams, sergantiems lėtine arba pasikartojančia, unipoline arba bipoline depresija, nereagavusius bent į keturis gydymo antidepresantais bandymus. Įdomu tai, kad ir KNS naudojimo epilepsijai gydyti atveju rezultatai iš dviejų didelių (60 ir 76 pacientų) nekontroliuojamų tyrimų rodo galimybę, kad palikomuojų laikotarpiu antidepresinis veikimas ganėtinai lėtas (Sackeim ir kt., 2007). Nauji KNS poveikiai buvo atrasti keliuose tyrimų su gyvūnais modeliuose, todėl galima pagrįsti lėtesnį, bet ilgiau išliekantį klinikinį poveikį (Valdes-Cruz ir kt., 2008; Biggio ir kt., 2009; Manta ir kt., 2009).

Nepageidaujami KNS poveikiai. Su KNS susijusius nepageidaujamus poveikius geriausiai padalyti į dvi kategorijas – tuos, kurie susiję su gydymui reikalingų chirurginių procedūrų komplikacijomis bei atsirandančius kaip nepageidaujamas stimuliacijos poveikis. Nedaug yra duomenų apie KNS saugumą iš prietaiso gamintojų remtų gydymui atsparios depresijos klinikinių tyrimų (Rush ir kt., 2000; Schlaepfer ir kt., 2008b), tačiau dauguma mokslinių straipsnių apie KNS saugumą buvo parašyta remiantis klinikiniu KNS naudojimu epilepsijai gydyti.

Chirurginės komplikacijos. Dėl KNS atliekamų chirurginių procedūrų rizika yra minimali. Žaizdų infekcijos yra retos (mažiau nei 3 proc.) jas galima išgydyti antibiotikais. Skausmas, sukeliamas chirurginės intervencijos, paprastai praeina po dviejų savaičių. Retais atvejais kairiųjų balso stygų parėzė išlieka ir po operacijos (<1 iš 1000), tačiau per kelias savaites ši komplikacija truputį sumažėja. Laikina asistolė pradinio įrenginio išbandymo metu yra reta, tačiau sunki chirurginė komplikacija. Apytiksliai vienu atveju iš 1000 asistolė buvo užfiksuota operacinėje pradinio išbandymo metu. Įmanoma, kad tai yra nebūdinga elektrinės stimuliacijos pasekmė, sąlygojama prastos hemostatinės kontrolės, tai yra kraujas operacijos srityje sukelia srovės išlinkimą ir širdies nervų atšaka depoliarizuojasi. Laimei, nebuvo užfiksuota mirties atvejų, ir širdies ritmas visais atvejais buvo sėkmingai normalizuotas. Po operacijos šiems pacientams galima buvo taikyti KNS. Dar svarbiau, kad, pirmą kartą po operacijos įjungus aparatą, nė vienu atveju neužfiksuota jokių papildomų širdies veiklos sutrikimų.

Nepageidaujami fiziniai stimuliacijos poveikiai. Po pradinio įrenginio išbandymo operacinėje žaizdoms paprastai leidžiama dvi savaites gyti iki vėl įjungiamas stimulatorius. Generatorius paprastai nustatomas sukelti stimuliacijos seriją su pertrūkiais, trunkančią kelias sekundes, po to nutraukiama nuo 30 sek. iki kelių minučių. Nepageidaujami poveikiai paprastai pasireiškia tik tada, kai stimulatorius yra įjungtas, be to, tokie poveikiai būna švelnūs. Nepageidaujami poveikiai, klasifikuoti kaip vidutiniai, paprastai su laiku silpnėja. Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami poveikiai pradinio tyrimo laikotarpiu buvo balso pasikeitimas (63 proc.), kosėjimas (26 proc.), skausmas (20 proc.) ir dusulys (10 proc.). Po vienerių metų stimuliacijos dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo balso pasikeitimas (55 proc.) ir dusulys (10 proc.). Šie su įranga susiję nepageidaujami poveikiai koreliuoja su stimuliacijos intensyvumu ir gali būti minimizuojami sumažinus stimuliacijos parametrus.

Parasimpatinis atsakas? Galima spėti, kad KNS galėtų didinti žemyn klajokliu nervu į vidaus organus einančių impulsų stiprumą ir sukelti parasimpatinę reakciją. Nepaisant

to, neužfiksuota nė vieno tokio atvejo. Gyvybinės organizmo funkcijos išlieka stabilios. Taip pat nepasitaikė problemiško širdies sulėtėjimo atveju. Taip gali būti dėl kanalų patalpinimo vietos virš klajoklinio nervo atšakų žemyn į širdį.

Su psichikos sutrikimais susiję nepageidaujami KNS poveikiai. Kaip bet kokio efektyvaus depresijos gydymo metodo atveju nenumatyta aktyvacija yra rūpestį keliantis nepageidaujamas poveikis. Buvo užfiksuotos su gydymu KNS susijusios hipomanija ir manija (1–3 proc.) (Frick ir kt., 2005). Šių simptomų dažniausiai pasireiškia pacientams, kuriems yra buvusi bipolinė depresija. Empiriškai šiems simptomams valdyti buvo taikomas stimuliacijos intensyvumo mažinimas arba nuotaikos stabilizatorius. Be to, pažinimo funkcijų sutrikimų nenustatyta, ir daugelis pacientų iš tikrųjų net pranešė apie pagerėjusias pažinimo funkcijas (Sackeim ir kt., 2001).

KNS ir MRT (magnetinio rezonanso tomografija). Laido buvimas kakle kai kurių medicininių intervencijų, pavyzdžiui, diatermijos metu, kuri yra kontraindikuota KNS pacientams, gali sukelti kaitimą. Nors MRT galvos ir kaklo skenavimą įmanoma atlikti (Bohning ir kt., 2001; Chae ir kt., 2003; Cantello ir kt., 2007; Nahas ir kt., 2007), tą reikėtų daryti tik su MRT ritėmis, minimizuojančiomis kaitimą kakle (Cyberonics Inc., 2006).

KNS ir polinkis į savižudybę. Su gydymu susijęs minčių apie savižudybę atsiradimas yra rūpestį keliantis klausimas vartojant vaistus nuo depresijos, tačiau nepastebėta, kad tai būtų tiesioginis, su KNS susijęs nepageidaujamas poveikis. Šis klausimas nebuvo tyrinėtas pakankamai didelės imties populiacijoje, kad galima būtų nustatyti, ar tai yra rizikos veiksnys ir KNS atveju.

Su pažinimo funkcijomis susiję nepageidaujami poveikiai. Pažinimo funkcijų sutrikimai nebuvo problema susijusi su KNS, o daugelis pacientų netgi pranešė apie pagerėjusias pažinimo funkcijas. Taigi, pažinimo funkcijų sutrikimų nebuvimas yra vienas iš pranašumų taikant KNS epilepsija sergantiems vaikams gydyti.

KNS ir EKT. Išankstiniai tyrimų duomenys rodo, kad klajoklinio nervo stimuliaciją galima saugiai vykdyti EKT kurso metu, tačiau, siekiant įvertinti EKT ir klajoklinio nervo stimuliacijos derinio saugumą, dar reikalingi tyrimai (Husain ir kt., 2002; Sharma ir kt., 2008).

KNS veiksmingumas kitoms nervų ir psichikos ligoms gydyti. Atvirųjų tyrimų metu nustatyta, kad KNS gali turėti teigiamą poveikį gydant nerimo sutrikimus (Greenberg ir kt., 2008). KNS tyrimas, kai įranga buvo patalpinta pilve virš diafragmos, nebuvo sėkmingas gydant nutukimą (Roslin ir Kurian, 2001), nors tyrimai su gyvūnais ir kitų ikiklinikinių tyrimų duomenys rodė, kad KNS gali mažinti apetitą. Vieno dvigubai aklo tyrimo metu buvo nustatytas ūminis KNS poveikis apetitui (Bodenlos ir kt., 2007).

WFSBP darbo grupės rekomendacijos ilgalaikiam sergančiųjų atsparia depresija gydymui. Psichiatrai turėtų žinoti apie klinikinių tyrimų duomenis, rodančius galimą atsaką į gydymą KNS kai kuriems įprastam gydymui atspariems pacientams, kai KNS taikomi ilgesnį laikotarpį. Sprendžiant, ar rekomenduoti KNS pacientui, reikėtų žinoti apie galimas saugumo problemas, taip pat kainą, reakcijos tikimybę bei

galimą jos trukmę. KNS nėra staigus depresijos gydymo būdas, taigi, įmanoma, kad didžiausias poveikis pasireiškia praėjus tik 10–12 mėn. po terapijos pradžios. Taigi, tais atvejais, kai gydomas poveikis pasireiškia, tam gali prireikti mėnesių. Nėra jokių I klasės duomenų apie KNS efektyvumą ūminės ar lėtinės depresijos atvejais, nors FDA 2005 m. ir patvirtino KNS kaip papildomą gydymo būdą suaugusiesiems, kuriems nustatyta gydymui atspari depresija (unipolinė arba bipolinė). Nors I klasės duomenų nėra, remiantis literatūra bei epilepsijos atvejų gydymo patirtimi, taip pat pozityviais depresijos tyrimais (kurių imtys nebuvo kontroliuojamos, tačiau apėmė didesnę pacientų skaičių), mes rekomenduojame, kad psichiatrai apsvarstytų gydymo KNS galimybę pacientams, atspariems stipriam gydymui vaistais, esant lėtinei ligos eigai, nesėkmingai bandžiusiems bent tris kitus antidepresantus kartu su kitomis gydymo galimybėmis. Ankstesnis atsakas į gydymą EKT, atrodo, sėkmingai prognozuoja atsaką į KNS (Sackeim ir kt., 2007; Schlaepfer ir kt., 2008b). Nėra pakankamai duomenų, kad KNS galima būtų rekomenduoti kitiems nervų ir psichikos sutrikimams, išskyrus epilepsiją, kurios atžvilgiu ji jau yra nusistovėjusi ir rekomenduotina gydymo galimybė.

Pakartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS)

Apibrėžimas. Pakartotinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos (TMS) terminas reiškia impulsinių magnetinių stimulų teikimą smegenims siekiant pakeisti smegenų veiklą. TMS siunčia magnetinius impulsus į žievę per stimuliuojamąją ritę, tiesiogiai liečiamą prie galvos. Pakartotinei TMS būtina įranga sudaro dvi dalys: pirma, stimulatorius, sukeliantis trumpus stiprios elektros srovės impulsus, kurių dažnį ir intensyvumą galima keisti; antra, prie stimulatoriaus prijungta stimuliavimo ritė. Taigi, ritės generuojamas magnetinis laukas netrukdomai prasiskverbia per galvos odą ir kaukolę ir sukelia elektros srovę po jomis esančiuose audiniuose, šie savo ruožtu depoliarizuoja neuronus (George ir kt., 2003, Schlaepfer ir Kosel, 2004a). Didžiausias šio stimuliacijos metodo pranašumas yra jo neinvaziškumas ir galimybė stimuliuoti sąlyginai mažą dalį smegenų. Pasitelkus naujas technologijas, įmanoma sukurti ir suteikti pavienius, suporuotus arba pakartotinius magnetinius impulsus.

Ričių tipai. Didžioji dalis tyrimų bei klinikinės veiklos su TMS naudojo apvalias arba aštuoniukės formos rites, kurios geba tiesiogiai stimuliuoti tik labiausiai išorinius žievės sluoksnius (Nahas ir kt., 2001). Neseniai viena tyrėjų grupė sukūrė naują TMS ritės formą, galinčią prasiskverbti giliau į smegenis (Roth ir kt., 2002, 2005; Levkovitz ir kt., 2007). Su šia gilesne rite buvo atlikta tik keletas tyrimų, taigi, pateikiamos rekomendacijos bei diskusijos iš esmės taikytinos paviršiuje veikiančioms apvalioms arba aštuoniukės formos ritėms.

TMS kaip tyrimų priemonės panaudojimas. Kadangi TMS yra neinvaziška ir galima stimuliuoti smegenis žmogui nemiegant ir esant budriam, TMS galima kaip svarbi priemonė tyrimams. Kai TMS sukelia impulsą virš motorinės smegenų žievės srities, išcentrinės skaidulos yra aktyvuojamos ir elektrinių impulsų serijos keliauja susietomis skaidulomis į stuburo smegenis ir toliau į periferinį nervą, kur jis galiausiai gali sukelti raumens susitraukimą. Minimalus energijos kiekis, reikalingas sukelti nykščio trūktelėjimą (lot. abductor pollicis brevis), vadinamas motoriniu slenksčiu (MS) (Fitzgerald ir kt., 2006; Fox ir kt., 2006; Sacco ir kt., 2009). Kadangi tai

yra paprasta sukelti ir stipriai varijuoja tarp individų, MS yra naudojamas kaip bendro žievės jaudrumo matas, ir daugelis TMS tyrimų (tiek ikiklinikinių, tiek klinikinių) rodo TMS intensyvumą reikalingą įveikti MS kaip individualų atsaką (o ne absoliučią jos fizinę vertę) (Di Lazzaro ir kt., 2008). Nors ši konvencija padėjo padaryti gydymą TMS saugesnį, ji dar nepakankama, nes iš esmės yra susijusi tik su vienu atskiru įrenginiu, taigi, nėra universalus dydis.

Taigi, sustiprinus ir suintensyvinus TMS teikiamą impulsą, aktyvuojama daugiau centrinės nervų sistemos (CNS) audinio ir aktyvacijos plotas išsiplečia. Dažnio keitimo atvejis yra sudėtingesnis. Dažniai, žemesni nei vienas per sekundę (≤ 1 Hz) yra slopinamieji (Hoffman ir Carvus, 2002). Taip gali būti dėl to, kad žemo dažnio TMS labiau selektyviai stimuliuoja slopinamuosius GABA receptorius, arba dėl to, kad šis dažnis panašus į ilgalaikį apsunkinimą (*long-term depression*, LTD), nors reikėtų pažymėti, jog kartais netgi žemo dažnio TMS padidina hipokampo reaktyvumą į icentrinį stimuliavimą ir skatina ilgalaikį palengvinimą (angl. *long-term potentiation*, LTP), bet ne LTD poveikį (Levkovitz ir kt., 1999). Ir priešingai – aukštesnio dažnio stimuliacija yra funkcionaliai sužadinojami (Ziemann ir kt., 2008). Nepaisant to, aukšto dažnio TMS ties tam tikromis smegenų sritimis laikinai gali juos užblokuoti arba išjungti jų veiklą (Pascual-Leone ir kt., 1991; Epstein, 1996).

Deja, šiame gydymo gairėms skirtame straipsnyje nėra galimybės pateikti išsamios TMS panaudojimo moksliniams tyrimams apžvalgos, taigi, bus pažymėtos tik aktyviausios metodo panaudojimo sritys. TMS gali būti naudojama smegenų žievės jaudrumui matuoti, buvo naudojama tirti vaistų poveikiui, emocijoms būsenoms, atsigavimo po insulto atvejais, miegui (Massimini ir kt., 2007; Tononi ir Koch, 2008) ir daugybei ligų būklių tirti. TMS galima derinti su smegenų vizualizavimu tiesiogiai stimuliuojant tam tikras nervų grandines ir pateikti atsirandančių pokyčių vaizdus. Kai pritaikomas tiksliai tam tikrai svarbiai smegenų sričiai, TMS gali padėti priežastiniu būdu nustatyti, ar ta smegenų sritis dalyvauja sukuriant tam tikrą elgesį, kaip informacija keliauja per smegenis užduoties metu. Yra daug duomenų, nors mažai patvirtintų, apie galimą TMS panaudojimą siekiant pagerinti užduočių vykdymą, atminties formavimą bei sužeidimų gijimą.

Mes labai remiame Tarptautinės transkranialinės magnetinės stimuliacijos draugijos (angl. *International Society of Transcranial Stimulation*, ISTS) pareiškimą apie TMS naudojimą tyrinėjimams (Belmaker ir kt., 2003) ir net tada, kai ji naudojama tirti sveikus suaugusiuosius, nereikėtų pamiršti, kad TMS yra medicininė procedūra, kurią reikėtų atlikti tik prižiūrint licencijuotam gydytojui (žr. žemiau).

Duomenys. Didžia dalimi dėl TMS neinvaziškumo ji tyrinėta beveik visų nervų ir psichikos sutrikimų atžvilgiu. Palyginti neseniai neegzistavo TMS industrija šiam darbui skatinti ir atlikti, taigi, didžioji klinikinio darbo dalis buvo atliekama pavieniuose centruose su palyginti mažomis pacientų imtimis ir nefinansuojama industrijos.

Depresija. TMS atžvilgiu depresija yra plačiausiai iširta liga (George ir kt., 2003; Schlaepfer ir Kosel 2004b; Kosel ir Schlaepfer 2005; Schlaepfer ir Kosel, 2005). Du pradiniai klinikiniai tyrimai Europoje ir vienas Izraelyje panaudojo TMS ties viršugalviu kaip potencialų antidepresinį gydymą (Hoflich

ir kt., 1993; Grisaru ir kt., 1994; Kolbinger ir kt., 1995). JAV George, Wassermann ir Post atliko pradinius saugumo tyrimus su sveikų pacientų grupėmis, pirmiausia atviraime tyrime, po to dvigubai aklame tyrime taikant pakartotinę kairiosios priešskaktinės smegenų žievės TMS dvi savaites (George ir kt., 1995, 1996, 1997). Šiems pradiniams tyrimams kliudė procedūros saugumo ir dozavimo rūpesčiai, taigi, dėl šios priežasties jos buvo apribotos dviejų savaitių arba trumpesne trukme ir sąlyginai maža TMS doze (intensyvumą nustatant atitinkamai pagal motorinį slenkstį, impulsų per dieną skaičių ir bendrą impulsų skaičių). Palaipsniui, gaunant daugiau duomenų apie TMS saugumą, dozės buvo didinamos ir prailginta gydymo trukmė. Mažos imties klinikinis tyrimas nustatė teigiamą TMS dozės poveikio koreliaciją sąlyginai vyresnio amžiaus pacientų populiacijoje (Mosimann ir kt., 2004). Iki šiol atlikta daugiau kaip 25 atsitiktinių imčių kontroliuojamieji TMS tyrimai gydant depresiją ir atliktos bent šešios skirtingos šių tyrimų metaanalizės. Visai nenuostabu, kad, priklausomai nuo to, kurie tyrimai ir koks metaanalizės metodas parenkami, metaanalizėse pateikiamos skirtingos išvados. Dauguma metaanalizių nustatė bendrą teigiamą TMS poveikį (Holtzheimer ir kt., 2001; Burt ir kt., 2002; Kozel ir George, 2002; Herrmann ir Ebmeier, 2006), o viena iš jų, taikydama labai griežtus COCHRANE klinikinės poveikio svarbos kriterijus, jo nenustatė (Martin ir kt., 2002). Pavyzdžiui, viena neseniai atlikta pakartotinio TMS pritaikymo depresijai gydyti metaanalizė ištyrė 25 placebo kontroliuojamuosius tyrimus (Mitchell ir Loo, 2006). Autoriai nustatė, kad sergančiųjų depresija kairiosios priešskaktinės smegenų žievės TMS parodė statistinį pranašumą prieš gydymą placebo. Tačiau jie nustatė ir tai, jog klinikinis poveikis daugelyje ataskaitų yra nežymus ir kad išlieka daug netikrumo sprendžiant apie optimalius stimuliacijos parametrus. Tarp klinikinių savitumų, susijusių su geresne reakcija į gydymą, galima paminėti jaunesnį amžių, atsparumo gydymui antidepresantams bei psichozinių požymių nebuvimą (Holtzheimer ir kt., 2004; Avery ir kt., 2008).

Dauguma pradinių stadijų buvo viencentrės su mažomis imtimis (Holtzheimer ir kt., 2004). Gan neseniai tyrimų laukas evoliucionavo ir buvo atlikti didelių imčių daugiacentriai tyrimai. Didelės imties TMS, kaip papildomas tyrimas, atliktas Vokietijoje, nenustatė geresnio nei placebo TMS teikiamo poveikio (Herwig ir kt., 2007). Šis tyrimas buvo unikalus keliais aspektais. TMS buvo taikoma kartu su įvairiais vaistais, depresija buvo tik vidutiniškai atspari gydymui. Be to, tyrėjai pasinaudojo nauja gydymo simuliacijos technika (placebu) ties smilkinine sritimi, galinčia sukelti biologinį aktyvumą. Nepaisant to, tai buvo didelė daugiacentrė bandymų serija, kurioje TMS rezultatai nesiskyrė nuo placebo.

JAV vienas iš TMS gamintojų, Neuronetics, Malevern, PA, atliko didelę (12 centrų, daugelis JAV, keli Kanadoje ir Australijoje) kairiosios priešskaktinės smegenų žievės pakartotinę TMS, 4–6 savaites (praleidžiant savaitgalius) (120 proc. MS, 10 Hz, 4 sek. įjungiant, 26 sek. paliekant išjungtą, 3000 stimuliavimų per dieną). 300 vienpolių gydymui atsparių pacientų nebuvo skirta vaistų nuo depresijos, jie buvo įvertinti pagal dvi reitingų skales (HRSD, MADRS). Prieš vykdant tyrimą, kompanija nusprendė naudoti Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę (angl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS), kaip pirminę duomenų matavimo priemonę ir nepranešė apie tai tyrimą vykdantiems

tyrėjams, naudojamiems Hamiltono depresijos vertinimo skalei (angl. *Hamilton Rating Scale*, HRS) kaip pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijų. Po šešių savaičių MADRS rezultatai aktyvaus gydymo grupėje statistiškai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės gydymo rezultatų ($p = 0,058$). Tačiau HRS, antrinės rezultatų matavimo priemonės, sumažėjimas visgi buvo statistiškai pranašesnis aktyvaus gydymo grupėje. Galima pastebėti, kad šeši tiriamieji turėjo labai žemus MADRS įverčius ir nebūtų priimti į tyrimą, jei MADRS įvertis būtų pasirinktas kaip atrankos į tyrimą kriterijus. Jei šie tiriamieji išskiriami, lyginant su gydymo placebo grupe, egzistuoja statistiškai reikšmingas gydymo skirtumas TMS naudai. Pirminio FDA tyrimo duomenų vertinimo metu šių tiriamųjų išskirti neleista. Nepaisant to, galutiniame etape tai visgi padaryta (O'Reardon ir kt., 2005). Post hoc duomenų analizė parodė stiprų atsparumo gydymui poveikį galutiniam rezultatui – pacientams, iki tol nesėkmingai dalyvavusiems daugiau nei trijuose klinikiniuose tyrimuose, nenustatyta jokios reakcijos į gydymą TMS (Avery ir kt., 2008). Priešingai, pacientams tik su vienu ligtoliniu nesėkmingu gydymo bandymu nustatyti stubbinantys rezultatai ($p < 0,001$). Atsižvelgiant į gerus saugumo duomenis bei į šią post hoc subgroup analizę, rodančią žymų poveikį tam tikriems pacientams, FDA 2008 m. spalį patvirtino TMS naudojimą gydyti depresijai su atitinkama nuoroda, rodančia TMS taikyti pirmiausia vidutiniškai gydymui atspariai depresijai.

Didžioji pakartotinė TMS tyrimų depresijai gydyti dalis buvo atlikta taikant aukšto dažnio stimuliaciją, nukreiptą į kairiąją dorsolateralinę priešakatinę žievę (angl. *dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC), tačiau šioje stadijoje kol kas nepavyko nustatyti, ar tai yra optimali gydymo strategija. Kai kurie iš mažos imties tyrimų nurodo, kad žemo dažnio pakartotinė TMS, taikoma dešiniajam DLPFC, turi panašų efektyvumą ir atrodo esanti geriau toleruojama bei kelia mažesnę priepuolio sukėlimo riziką. Tyrimai rodo, kad kai kurios kitos strategijos, eiliška abipusė pakartotinė TMS ir paruošiamoji pakartotinė TMS gali turėti panašų arba net didesnę efektyvumą, nors iki šiol publikuoti tik kelių tyrimų rezultatai. Kol kas neviseškai aiškūs naujausių TMS metodų, kaip teta pliuso stimuliacijos ir „giliosios TMS“ efektyvumas.

Naujas atradimas TMS pozicionavime aiškiai parodė, kad geresnis TMS metodo supratimas, tikėtina, turės įtakos didesniai antidepresiniam poveikiui. Nacionalinio psichinės sveikatos instituto (angl. *National Institute of Mental Health*, NIMH) pradinių tyrimų metu buvo naudojama apytiksliai matavimo technika, vadinamoji 5 cm taisyklė, siekiant padėti TMS ritę maždaug virš priešakatinės žievės (George ir kt. 1995, 1996, 1997). Kadangi už nykščio judesį atsakingo smegenų ruožo vieta skirtingų individų varijuoja, kaip ir kaukolės dydis, ši paprasta taisyklė sukelia daug tikrosios padėties variacijų ant galvos odos. Taigi, paaiškėjo, kad ši technika yra nepakankama, bet, nepaisant to, ji ir toliau buvo naudojama įvairiuose tyrimuose, įskaitant tyrimą FDA aprobavimui (Herwig ir kt., 2001). Vienas tyrimas iškėlė prielaidą, kad dėl 5 cm taisyklės 30 proc. pacientų terapija buvo veikiamą ne į priešakatinę žievinę sritį, bet į papildančiąją motorinę sritį (angl. *supplementary motor area*, SMA) (Herwig ir kt., 2001).

Australų tyrėjų grupė yra atlikusi atsitiktinių imčių kontroliuojamąjį tyrimą nustatė, kad labiau priešakinės bei šoninės pozicijos stimuliacija sukėlė stipresnę antidepresinį

poveikį (Fitzgerald ir kt., 2009). Šie atradimai rodo, kad TMS nėra nespecifiška, ir kad ritės pozicija yra akivaizdžiai svarbi, netgi plačiose konkrečios skilties ribose. Kol kas neaišku, ar individualizuota padėtis bus reikalinga ir naudojama, ar daugumai pacientų pakaktų bendrojo pobūdžio algoritmų. Šiuo metu vykdomi keli kiti didelių imčių daugiacentriniai tyrimai, kuriuose tiriamos aukščiau minėtos išvados ir potencialiai bandoma gauti tuos pačius rezultatus.

Buvo tik kelios klinikinių atvejų serijos, naudojančios TMS depresijos palaikančiam gydymui arba prevencijai (Dannon ir kt., 2002; Grunhaus ir kt., 2003; Li ir kt., 2004; O'Reardon ir kt., 2005) ir jokių ilgalaikių placebo kontroliuojamųjų tyrimų, skirtų įvertinti TMS poveikį palaikomajam depresijos gydymui.

Kitos nervų ir psichikos ligos. Kadangi TMS gali grįžtamai pakeisti žievės veiklą, ji yra aktyviai tiriamą daugeliui ligų gydyti: negatyviems šizofrenijos simptomams, arba haliucinacijoms mažinti; nerimui; potrauminio stresui; obsesiniam-kompulsiniam sutrikimui; tinnitus ir migrenai gydyti. Garso haliucinacijos yra pozityvių šizofrenijos simptomų dalis. Šio tipo haliucinacijos, kaip manoma, atsiranda dėl netipiško kalbos suvokimo srities, esančios kairiosios temporalinės ir parietalinės žievių sandūroje, aktyvavimo (Higgins ir George, 2007). Žemo dažnio TMS buvo panaudota potencialiai slopinti šią sritį pacientams, sergantiems šizofrenija, ir palengvinti garso haliucinacijas. Neseniai atlikta metaanalizė tyrė žemo dažnio TMS, kaip atsparių šizofrenijos sukeltų garso haliucinacijų gydymo būdo efektyvumą (Aleman ir kt., 2007). Dešimt placebo kontroliuojamųjų tyrimų apžvelgė 212 pacientų gydymą. Taigi, nustatyta, kad TMS veiksmingai susilpnina garso haliucinacijas. Deja, TMS neturi jokio poveikio kitiems pozityviems šizofrenijos simptomams arba jos sukeliams pažinimo funkcijų defektams. Norint nustatyti TMS efektyvumą, toleravimą ir naudą šizofrenijos atveju, reikalingos didesnės imties studijos. Atlikta keletas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamųjų tyrimų, naudojant nutrūkstamą kasdienę priešakatinės srities TMS negatyviems pacientų, sergančių šizofrenija, simptomams gydyti. Neseniai, atlikus išsamią tyrimų apžvalgą, nustatyta, kad yra preliminarių, bet ribotų, duomenų apie galimą pakartotinės TMS poveikį palengvinant negatyvius šizofrenijos simptomus bei, galbūt, pagerinant pažinimo funkcijas (Fitzgerald ir Daskalakis, 2008).

Tinnitus yra paplitęs, dažnai neįgalumą sukeliantis sutrikimas, kuriam gydyti kol kas nėra veiksmingo gydymo būdo. Iki 8 proc. vyresnių nei 50 m. suaugusiųjų kenčia nuo tinnitus, kuris dažnai gali būti ganėtinai rūpesčių keliantis sutrikimas. Naujas smegenų veiklos vizualizavimo tyrimas tinnitus sergantiems pacientams identifikavo padidėjusį aktyvumą klausos žievėje. Žemo dažnio TMS turi galimą per daug aktyvios klausos žievės, galimai sukeliančios tinnitus, slopinimo mechanizmą. Keli maži placebo kontroliuojamieji tyrimai iš vienos Vokietijos tyrimų grupės pateikė puikius rezultatus (Langguth ir kt., 2008). Norint pamatyti, ar įmanoma replikuoti šiuos teigiamus poveikius, reikalingi didesnių imčių daugiacentriniai tyrimai.

Atlikta daug mažos imties placebo kontroliuojamųjų tyrimų, vertinusių TMS naudą pacientams, jaučiantiems skausmą. Išbandyta įvairių smegenų sričių, įskaitant priešakatinę žievinę, motorinę bei parietalinę smegenų srities stimuliaciją (Lefaucher ir kt., 2001; Lefaucher 2004;

Lefaucheur ir kt., 2001; Pridmore ir Oberoi, 2000; Rollnik ir kt., 2003; Andre-Obadia ir kt., 2006). Nustatyta, kad TMS gali veiksmingai mažinti skausmą. Deja, TMS skausmą mažinamasis poveikis yra trumpalaikis. Dėl šios priežasties TMS praktinė nauda lėtiniam skausmui mažinti nenustatyta.

Naujausi tyrimai rodo, kad TMS gali būti naudinga ūminiam skausmui mažinti. Dvejuose skirtinguose klinikiniuose tyrimuose su pacientais, sveikstančiais po plonosios žarnos apylankos operacijos, buvo tiriama 20 min. trukmės TMS poveikis priešskaktinei žievei lyginant su placebo. Po to kitas 48 val. buvo stebima, kaip dažnai skausmui mažinti pacientai vartojo jiems skirtą (angl. *self-administered*) morfiną. Tiriamieji, kuriems buvo taikyta TMS, per pirmąsias 24 val. vartojo 40 proc. mažiau morfino, didžiąjai daliai vaisto vartojimas sumažėjo per pirmąsias valandas po TMS (Borckardt ir kt., 2006, 2008). Aukščiau minėtas metodas yra tiriama kaip galimas migrenos gydymo būdas. Preliminarūs tyrimų rezultatai pozityvūs. Šiuo metu vykdomi didesnės imties tyrimai.

Teoriškai žemo dažnio TMS galima būtų naudoti epilepsijai gydyti. Pirmieji tyrimai parodė, kad TMS geba sumažinti EEG epileptiformines anomalijas. Pradiniai tyrimai buvo teigiami. Theodore ir kt. atliktas placebo kontroliuojamasis vieną savaitę kasdien priepuolius patiriančios žievės srities vietoje taikomos TMS tyrimas nustatė statistiškai žymų priepuolių sumažėjimą (Theodore ir kt., 2002). Nepaisant to, tyrėjai padarė išvadą, kad epilepsijos gydymas TMS kliniškai buvo nereikšmingas. Visai neseniai kito placebo kontroliuojamojo tyrimo metu padaryta išvada, kad „aktyvi“ pakartotinė TMS, palengvinant priepuolius, nėra veiksmingesnė nei placebo (Cantello ir kt., 2007). Taigi, siekis panaudoti slopinamąjį TMS poveikį tam tikrų smegenų žievės dalių nuraminimui yra intriguojantis. Deja, iki placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenys neparodė metodo veiksmingumo šioje srityje.

Nepageidaujami poveikiai. Gydymas TMS laikomas saugiu ir be išliekamųjų nepageidaujamų poveikių. Nėra duomenų apie ilgalaikes neurologines, pažinimo funkcijų ar širdies ir kraujagyslių sistemos ligų gydymo TMS pasekmes. Nepaisant to, TMS, kaip įrodyta, gali paveikti smegenų veiklą (pavyzdžiui, pagerinti nuotaiką), taigi, gydytojai bei tyrėjai turėtų išlikti budrūs, vertindami galimą ilgalaikių sutrikimų atsiradimą.

Traukuliai. Galimas traukulių pavojus yra pagrindinis rūpestis užtikrinant TMS saugumą. Neseniai vykusio tarptautinio susitikimo TMS saugumo klausimais pateiktame dokumente pranešta apie 12 TMS sukeltų traukulių priepuolių atvejų (Wassermann, 1997). Autorių skaičiavimais, šie 12 atvejų įvyko bendrojoje kelių tūkstančių tiriamųjų imtyje. Remiantis šiais duomenimis, traukulių priepuolio rizika yra mažesnė nei 0,5 proc. Dauguma šių pacientų buvo sveiki savanoriai, iki tol neturėję jokių užfiksuotų epilepsijos epizodų. Laimei, nėra duomenų, kad TMS sukelti traukulių priepuoliai kartotųsi. Be to, visi priepuoliai išstikdavo TMS procedūros metu pacientui sėdint bei esant netoli tyrėjo. Taip pat visi priepuoliai praėjo savaime, be išorinio įsikišimo ar medikamentų. Dauguma iš nustatytų atvejų TMS buvo taikoma stimuliuojant motorinę smegenų žievės sritį – labiausiai epileptogeninę smegenų žievės sritį. Be to, daugumai (nors ne visiems) tiriamųjų skirtos stimuliacijos serijos, esančios už

rekomenduotinių stimuliacijos ribų. Šie atvejai rodo, kad TMS sukelti priepuoliai liks nežymiu, bet svarbiu nepageidaujamu poveikiu netgi pacientams, anksčiau nepatyrusiems priepuolių, ir net tada, kai TMS naudojama rekomenduotose stimuliacijos parametru ribose.

Klausos sutrikimai. Vienas pacientas pranešė po TMS laikinai praradęs klausą. Todėl buvo atliktas nuodugnus klausos slenksčio prieš TMS ir po keturių savaitių jos naudojimo tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau kaip 400 pacientų. Tyrimo metu nenustatyta jokių klausos pokyčių (Janicak ir kt., 2008). Nepaisant to, pacientai ir TMS atlikėjai TMS procedūros metu turėtų naudoti ausų kamštelius.

Galvos skausmas. Skundai dėl galvos skausmo po TMS yra vieni iš dažniausių, paprastai numalšinami nenarkotiniais analgetikais, pavyzdžiui, aspirinu. Galvos skausmo dažnumas didelių imčių ligšioliniuose klinikiniuose TMS tyrimuose tarp aktyvaus gydymo ir placebo nesiskyrė (Janicak ir kt., 2008).

Pažinimo funkcijų sutrikimai. Daugkartiniai TMS pacientų pažinimo funkcijų tyrimai nenustatė jokio išliekančio negatyvaus procedūros poveikio pažinimo funkcijoms (Little ir kt., 2000; Schulze-Rauschenbach ir kt., 2005; Janicak ir kt., 2008). Po TMS procedūrų pacientai geba vairuoti automobilį ir grįžti namo arba į darbą.

WFSBP darbo grupės rekomendacijos TMS. Neatidėliotinam pacientų, sergančių vidutiniškai atsparia gydymui depresija, gydymui. Yra pakankamai I klasės duomenų apie TMS, kaip neatidėliotinos gydymo priemonės, efektyvumą vaistų nevartojantiems vienpole depresija sergantiems žmonėms. Daug duomenų iš viencentrių mažų imčių tyrimų taip pat rodo, kad ji gali būti naudinga vidutiniškai atsparia depresija sergančių pacientų gydymui arba atskirai, arba kartu su vaistais. Taigi, mes rekomenduojame, kad psichiatrai apsvarstytų galimybę panaudoti TMS galimybę depresija sergantiems suaugusiesiems, nesergantiems psichoze gydyti. Paprastai pacientai prieš tai turėtų būti nesėkmingai išbandę bent vieną gydymo vaistais kursą, nors ši sąlyga ir nebūtina. Duomenys apie TMS panaudojimo galimybes palaikomajam gydymui yra riboti.

Kadangi sukaupta nemažai pakartotinės TMS efektyvumo duomenų, stimuliacijos parametrai, įskaitant dažnį, padėtį, intensyvumą bei gydymo sesijos trukmę, turėtų būti parinkti ir nustatyti su naujausia pakartotinės TMS literatūra susipažinusio psichiatro.

WFSBP darbo grupės rekomendacijos, kas turėtų teisę taikyti TMS. WFSBP darbo grupė palaiko Tarptautinės transkranijinės stimuliacijos draugijos (angl. *International Society of Transcranial Stimulation*, ISTS) TMS pritaikymo gaires (Belmaker ir kt., 2003). Rekomendacijos publikuotos 2002 m., prieš FDA patvirtinant TMS naudojimą depresijai gydyti. Rekomendacijose teigiama:

Pakartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS), apibrėžiama kaip smegenų stimuliacija serijomis magnetinių impulsų, siekiant pakeisti jų veiklą, yra eksperimentinė medicininė intervencija. Pakartotinės TMS, naudojamos tirti įvairius smegenų veiklos procesus moksliniai tyrimai patvirtinti lokalių etikos komitetų. Pakartotinė TMS taip pat tiriama kaip galimas įvairių neurologinių bei psichikos sutrikimų gydymo būdas.

Teikiantys pakartotinę TMS turėtų būti apmokyti kaip

„pirmieji reaguojantys“, siekiant užtikrinti tinkamą pagalbą ištiktiesiems traukulių priepuolio. Pakartotinė TMS turėtų būti atliekama medicinos įstaigoje su tinkama skubiosios pagalbos įranga priepuoliams nutraukti bei jų pasekmėms gydyti. Pacientai pakartotinės TMS procedūros metu turėtų būti prižiūrimi apmokyto asmens pagal klinikiniame arba eksperimentiniame protokole užfiksuotais kriterijais ir stebėti, ar neatsiranda epileptinio aktyvumo arba kitokių nepalankių pasekmių požymių. Ši priežiūros dalis gali būti elektrofiziologiniai įrašai ir (arba) stebėjimas. Informuoto sutikimo procedūros metu pacientai bei tyrimo dalyviai turėtų būti informuoti apie galimą traukulių priepuolio riziką, galimas jo pasekmes sveikatai ir socialiniam gyvenimui. Pakartotinės TMS dozavimas turėtų būti apribotas paskelbtomis saugumo gairėmis (pvz., *Wassermann, Clin. Neurophysiol.*, 1998;108:1, arba bet koku vėlesniu papildymu).

Jei yra pagrįstas mokslinis ar klinikinis sprendimas šių gairių rekomenduojamas ribas peržengti, tokio sprendimo pagrindas turėtų būti atidžiai apsvarstytas bei dokumentuotas, o pacientai arba tyrimų dalyviai turėtų būti informuoti apie galimą didesnę traukulių priepuolio riziką. Ilgalaiškės pakartotinės TMS keliamos rizikos pobūdis - nežinomas. Nepaisant to, šiuo metu (2002) prieinami riboti duomenys, surinkti taikant žmonėms aukšto intensyvumo, varijuojančios trukmės magnetinius laukus, kaip magnetinio rezonanso smegenų vaizdų kūrimo metu.

Pakartotinė TMS turėtų būti naudojama nepažeidžiant taisyklių, nurodytų vietinių reglamentavimo institucijų, profesinių medikų asociacijų bei medicinos licencijavimo tarnybų.

Dėl galimų nepalankių padarinių, kuriems šalinti prireikia medicininio įsikišimo, mes rekomenduojame, kad procedūrą prižiūrėtų ir už jos teikimą būtų atsakingas licencijuotas gydytojas. Pakartotinę TMS naudojant tyrimams, tikslios procedūros atlikimo sąlygos turėtų atitikti tyrimo protokole numatytą riziką, kuri savo ruožtu yra apibrėžiama pagal tiriamą pacientų arba tiriamųjų populiaciją bei parinktus stimuliacijos parametrus (pacientų arba tiriamųjų populiacija, parametrai).

Magnetinė traukulių terapija (angl. magnetic seizure therapy, MST)

Apibrėžimas. MTT yra pakartotinės TMS, aprašytos aukščiau, metodas teikiamas daug didesnėmis dozėmis bei konvulsijas sukeliančiais parametrais, siekiant tikslingai sukelti terapinius priepuolius bendrosios anestezijos sąlygomis, tokiomis pat kaip naudojant EKT (Kosel ir kt., 2003; Lisanby ir kt., 2001a, 2003b; White ir kt., 2006; Kirov ir kt., 2008; Cycowicz ir kt., 2008; Spellman ir kt., 2008; Cycowicz ir kt., 2009; Rowny ir kt., 2009).

Duomenys. Kuriant MST, tikėtasi, kad ji turės kelis pranašumus lyginant su EKT (Sackeim, 1994). Pradiniai bandymai su gyvūnais šį tikslą iš esmės patvirtino, be to, nustatyta, kad magnetiškai sukelti priepuoliai, palyginus su EKT priepuoliais, buvo erdviškai tikslesni, ne tokie jautrūs paviršiaus audinių trukdžiams bei geriau kontroliavo intracerebralinę erdvinę distribuciją bei sklidimą į giliausias smegenų struktūras (Lisanby ir kt., 2003c). 2000 m. naujasis

terapinių priepuolių sukėlimo metodas buvo panaudotas atliekant tyrimus Šveicarijoje, kai sėkmingai buvo sukeliama terapiniai priepuoliai žmonėms (Lisanby ir kt., 2001b). MST poveikis pažinimo funkcijoms buvo ištirtas su žmonėmis ir primatais (Kosel ir kt., 2003; Lisanby ir kt., 2003a; Moscrip ir kt., 2006). Vidutiniškos dozės MST, taikoma 2,5 karto virš priepuolio slenksčio stiprumo, sukėlė mažiau nepageidaujamų pažinimo funkcijoms poveikių nei EKT, taip pat taikyta 2,5 karto MST dozė priepuolio sukėlimo slenksčio stiprumo. Tiramieji daug greičiau ir tiksliau atlikdavo mąstymo užduotis po vidutiniškos MST dozės nei po EKT taikytos gyvūnams ir EKT taikytos žmonėms. Be MST saugumo pažinimo funkcijoms, kai kurios studijos taip pat tyrė jos klinikinį poveikį, lyginant su EKT. Daugiausia dėl etinių priežasčių neatlikta tyrimo, lyginančio MST su imituota MST. Atlikti du paraleliniai MST ir EKT lyginimo tyrimai, kiekvienas su 10 MST ir 10 konvencinio EST pacientais (White ir kt., 2006; Kayser ir kt., 2009). Abiejų tyrimų metu nustatyta, kad MST yra veiksmingas kaip antidepresinis gydymas ir netgi nerasta skirtumo tarp MST ir EKT, nors tiriant mažas imtis, skirtumai galėjo būti didinami, bet statistiškai nepatikimi, kad būtų galima nustatyti ekvivalentiškumą. Turint omenyje aiškiai nustatytą (tiek šiame, tiek kituose tyrimuose) mažesnę MST šalutinį poveikį, įrodytas antidepresinis poveikis yra svarbus.

Šalutinis poveikis. MST turi panašų į EKT šalutinį poveikį ir riziką, tačiau žymiai geresnį poveikį pažinimo funkcijoms nei EKT bei žymiai trumpesnį pilno atsigavimo po priepuolio laiką (Lisanby ir kt. 2003b; Kirov ir kt. 2008; Kayser ir kt., 2009).

WFSBP darbo grupės rekomendacijos MST. MST įranga vis dar yra prototipo stadijos ir komerciškai neprieinama (Magstim, Magventure). Nepaisant to, MST kaip sunkios depresijos gydymo būdas atrodo esanti potencialiai naudinga EKT variacija, ypač turint omenyje mažesnę šalutinį poveikį pažinimo funkcijoms. Be to, visi iki šiol atlikti tyrimai rodo, kad po MST sukeltų priepuolių reikalingas daug trumpesnis atsigavimo iki pilnos orientacijos laikotarpis nei po sukeltų EKT. Kadangi iki šiol atlikti tik du mažų imčių tyrimai su daugiau mažiau vienodais bei ribotais atrankos kriterijais, nežinoma, ar visos EKT ir depresijai taikytinos taisyklės galioja ir MST. Ji, pavyzdžiui, nebuvo tyrinėta psichozinės depresijos atžvilgiu, ligos, kurios geriausias gydymas yra EKT. Šiuo metu nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima rekomenduoti MST kaip standartinį gydymo būdą kitokių nervų ir psichikos sutrikimą, tačiau iki šiol atlikti mažų imčių tyrimai rodo daug platesnes metodo panaudojimo galimybes.

Gilioji smegenų stimuliacija (GSS)

Apibrėžimas. Nauji pasiekimai stereotaksinių neurochirurgijos metodų srityje sudarė sąlygas sukurti naują ir tobulą technologiją pacientų, sergančių aiškiai pasireiškiančiais psichikos sutrikimais, atspariais prieinamoms intervencijoms, simptomams palengvinti. Gilioji smegenų stimuliacija (GSS) iškilo kaip bendrai priimta technologija, nors iš pradžių buvo sukurta Parkinsono ligai gydyti. GSS reikalingas MRI bei elektrofiziologiškai orientuojamo stereotaksinio vienkrypčių arba dvikrypčių elektrodų numatytuose smegenų srityse patalpinimas, kur jie prijungti prie nuolatinio implantuoto neurostimulatoriaus, elektra ir stimuliuojančio tas smegenų sritis (Schlaepfer ir Lieb, 2005; Schlaepfer ir Bewernick,

2008). Šiose gairėse „giles smegenų stimuliacijos“ terminas vartojamas nurodyti metodus, kuriuos pasitelkus elektrodai implantuojami giliai smegenyse, po kietuoju dangalu. Atskirai aptariame elektrinės stimuliacijos technikas, kurių metu elektriniai tinkeliai patalpinami po kaukole, tačiau ant kietojo dangalo (ekstradurališkai) virš paviršinės smegenų žievės (žr. žemiau).

Duomenys. Parkinsono liga bei kiti pirminiai judesių sutrikimai. Pirmasis šiuolaikinis GSS panaudojimas sietinas su Parkinsono ligos keliamo tremoro gydymu (Limousin ir kt., 1995; Limousin ir kt., 1998). Šis pasisekimas bei po jo patvirtintas FDA sudarė sąlygas sukurti panašius metodus tremorui, distonijai bei epilepsijai gydyti (Halpern ir kt., 2007; Tisch ir kt., 2007). GSS, gydant šiuos sutrikimus, elektrodai tvirtinami keliose skirtingose vietose, pavyzdžiui, subtalaminiam branduolyje (*subthalamic nucleus*, STN), blyškiajame branduolyje (vidiniame) (globus pallidus (interna) (GPi)) Parkinsono ligai, moduluojant apibrėžtas arba spėjamas neuronų grandines, pasitelkiant tolydžiąją stimuliaciją bei kiekvienam sutrikimui unikalius stimuliacijos parametrus.

Obsesinis-kompulsinis sutrikimas (angl. *Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD). GSS pradėtas naudoti nuo darbo su gydymui atspariu obsesiniu-kompulsiniu sutrikimu Belgijoje, abipusius elektrodus implantavus vidinės kapsulės anteriorinėje atšakoje (Nuttin ir kt., 1999, 2003; Greenberg ir kt., 2008). Toks GSS pozicionavimas grindžiamas hipoteze, kad medijuojama aukšto dažnio GSS neuromoduliacija veiks panašiai kaip tos pačios smegenų srities pašalinimas – reta, bet išbandyta sunkiai gydomų OCD gydymo procedūra. Remiantis atviromis atvejo–kontrolės studijomis JAV ir Europoje, įrodžiusių priekinės ventralinės anteriorinės kapsulės GSS bei OCD simptomų palengvėjimą, Medtronic (Minneapolis, MN) 2009 m. vasarį buvo suteikta lengvata įtaisui humanitariniais tikslais (angl. *humanitarian device exemption*, HDE) GSS naudoti „kartu su vaistais chroniškam, gydymui atspariam OCD gydyti suaugusiems pacientams siekiant palengvinti simptomus“. Lengvata HDE suteikiama, kai gydymas yra saugus, bet neveiksmingas, taigi, nereikia atsiktiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų. Pacientai gali gauti HDE būdu aprobuotą tyrimą iš institucijos, turinčios institucinę priežiūros tarybą (*Institutional review board*, IRB), galinčią patvirtinti procedūros atlikimą.

Depresija. GSS parengimas depresijai gydyti rėmėsi kitokia strategijanei nei rengiant ją OCD, remiantis ne tik duomenimis apie ankstesnes šalinamas smegenų sritis, bet įprastos bei smegenų atvaizdavimą pasitelkiančios neurologijos atradimus. Pirmoji strategija rėmėsi pastebėjimu, kad OCD pacientams, kuriems GSS teikiama į vidinės kapsulės anteriorinę atšaką (*anterior limb of the capsula interna*, ALIC), nepriklausomai nuo OCD simptomų pokyčių, buvo pastebėtas nuotaikos pagerėjimas. Kadangi ventralinė kapsulotomija anksčiau taip pat naudota sunkiai gydomai depresijai gydyti, ši smegenų sritis buvo išbandyta GSS minėtoje pacientų populiacijoje. Vadovaujant Brown universiteto mokslininkams, 15 pacientų, sergančių gydymui atsparia depresija, kaip papildomas gydymo būdas atviram tyrime buvo implantuoti GSS elektrodai. Tyrejai pranešė apie 40 proc. reagavimo lygį po šešių savaičių (Malone ir kt., 2009).

Antroji strategija. Toronto universiteto mokslininkai

kaip tikslingą smegenų sritį pasirinko subkalosalinį baltosios medžiagos plotą, esantį visiškai šalia subkalosalinio lanko vingio (*Brodman Area cg25*), pasinaudodami abipusiu elektrodu ir siekdami moduluoti spėjamą depresijos grandį, kitų intervencijų būdu identifiukuotą kaip esamą esminę sėkmingai reakcijai į antidepresantus pasiekti. Atviraime 20 sergančiųjų gydymui atsparia unipolarine depresija Brodman Area cg25 tyrime buvo pasiektas 60 proc. reagavimo lygis, išlikęs vienerius metus (Lozano ir kt., 2008; McNeely ir kt., 2008).

Sekant trečiąją samprotavimų grandinę, teigiančią požievinį smegenų branduolį turint esminį vaidmenį veikiant anhedoniją, vieną iš sunkios depresijos charakteristikų (Schlaepfer ir kt., 2008a), Vokietijos Bonos universiteto tyrėjai tiesiogiai tyrė dvikryptės aukšto dažnio stimuliacijos poveikį požieviniam smegenų branduoliui (*nucleus accumbens*, NAcc). Užfiksuotas staigus antianhedoninis bei trumpojo laikotarpio antidepresinis poveikis (Schlaepfer ir kt., 2008a) bei ilgojo laikotarpio poveikis pasiekiant 50 proc. lygį (Bewernick ir kt., 2009).

Nors šie duomenys teikia daug vilčių, klinikiniam efektyvumui nustatyti bus reikalingi atsiktiktinių imčių placebo kontroliuojamieji tyrimai. Tokio pobūdžio industrijos remiami tyrimai jau yra vykdomi ALIC ir Cg25WM smegenų sritims. Taip pat bus reikalingas tiesioginis palyginimas tų dviejų stimuliacijos sričių, priimančių skirtingas simptomų reakcijas, šalutinių poveikių pobūdį bei optimalius stimuliacijos parametrus. Kaip ir Parkinsono ligos atveju, paaiškėjus, kad net kelių smegenų sričių judesio grandinėje stimuliacija yra efektyvi, tyrimai parodė skirtingą šalutinio poveikio pobūdį bei skirtingą poveikį svarbiausiems Parkinsono ligos simptomams. Ateities moksliniai tyrimai, galbūt, nustatys, ar smegenų sričių parinkimas GSS galėtų būti optimizuotas sergantiesiems depresija individualiai.

Kiti galimai gydomi sutrikimai. Yra duomenų bei tebevykdomų GSS studijų apie Gilles de la Tourette sindromo, piktnaudžiavimo svaigalais, nutukimo ir šizofrenijos gydymą. Tiek šių, tiek kitų galimų gydyti sutrikimų atvejais galima tikėtis, kad, remiantis hipotezėmis, stimuliacijai parinktos smegenų sritys bus išbandytos kontekste žinomų ir spėjamų neuronų grandinių, aktualių sutrikimo patogenezei arba žinomiems prieinamų gydymo būdų mediacijos mechanizmams.

Nepalankūs padariniai. Nepriklausomai nuo sutrikimo gydymo, GSS šalutinis poveikis atsiranda arba dėl pačios operacijos (pvz., kraujavimas, priepuoliai, insultas, elektrodo lūžis, vietinės infekcijos implantacijos arba generatoriaus pozicijose) arba dėl stimuliacijos (pvz., autonominė disfunkcija, judesių sulėtėjimas/nenormalūs judesiai, nuotaikos pagerėjimas, nerimas, susijaudinimas, hipomanija) (Synofzyk and Schlaepfer, 2008). Laimei, patobulėjus struktūrinei neurologinei vizualizacijai, stereotaktinės procedūros saugumas pastaraisiais metais pagerėjo. Nepaisant to, hemoragijos atvejai GSS chirurginės operacijos metu sudaro nuo 0,2 ir 5 proc. (Greenberg ir kt., 2003; Malone ir Pandya, 2006; Lozano ir kt., 2008; Bewernick ir kt., 2009; Malone ir kt., 2009).

WFSBP Darbo grupės rekomendacijos GSS. Tolesnis gilesios smegenų stimuliacijos (GSS) sergančiųjų nervų ir psichikos ligomis tyrimas remiasi pirmiausia duomenimis apie

naudingus emocinius padarinius bei susilpnėjusius įkyrumų simptomus GSS gydomų Parkinsono liga sergančių pacientų, antra, duomenimis iš nedidelų atvejo–kontrolės studijų apie ankstyvuosius sėkmingus rezultatus kai kuriems GSS pacientams patiriantiems sunkius, gydymui atsparius nervų ir psichikos sutrikimus.

Nors GSS mažiau invaziška nei ablatyvinė chirurgija, nes yra grįžtamoji ir nepažeidžia smegenų audinio, visgi yra invazinė procedūra ir turėtų būti atliekama komandos, kurioje dirba psichiatras, turintis patirties su gydymui atspariais nervų ir psichikos sutrikimais ir patyręs stereotaksinis neurochirurgas. Be to, referuojantys gydytojai turėtų suvokti, kad šios procedūros yra eksperimentinės, taigi, turėtų būti atliekamos tik kontroliuojamuose moksliniuose arba industrijos remiamuose su vidine institucine ir, pageidautina, išorine etikos priežiūra. Pripažįstant tai, kad šie pacientai gali būti labiau pažeidžiamos populiacijos dalis (pvz., sergantys sunkiai gydoma lėtine liga, nereaguojančia į prieinamus gydymo būdus), kelios tarptautinės iniciatyvinės grupės tyrinėja tinkamo etinio standarto šiai naujai potencialiai gydymo strategijai apibrėžimo strategijas. Atnaujindami šį dokumentą, mes papildysime jį nuorodomis į naujai skelbiamas publikacijas šia tema.

KITI SMEGENŲ STIMULIACIJOS METODAI

Mes apibendriname smegenų stimuliacijos metodus, siūlomus nervų ir psichikos sutrikimams gydyti, arba ankstyvosios stadijoje, arba nesant pakankamai surinktų duomenų, kad galima būtų pagrįstai spręsti apie metodo efektyvumą bei saugumą.

Ekstraduralinė žievės stimuliacija (ePŽS)

Dar viena invazinė elektrinė stimuliacija atliekama po kaukole, bet virš kietojo smegenų dangalo (lot. *mater dura*) implantuojant elektrodų tinklėlį. Šis „žievės stimuliacijos“ būdas daugelį metų naudotas stimuliuoti motorinę žievės sritį siekiant kontroliuoti skausmą. Nahas bei jo kolegos pranešė apie mažą klinikinių tyrimų seriją, kurios metu, stimuliaciją pakartotinai su pertraukomis atliekant priešaktinės smegenų stimuliaciją, buvo gydomi depresija sergantys pacientai (Hajcak ir kt., 2008). Be to, yra pranešta apie mažą klinikinių tyrimų seriją, naudojusią pastovų aukšto dažnio priešaktinės smegenų žievės srities stimuliaciją depresija sergantiems pacientams (Dougherty ir Thase, 2008). Northstar Neuroscience, medicininės įrangos gamintojai buvo duotas sąlyginis FDA leidimas antrajam smegenų stimuliavimo prietaiso panaudojimo depresijai gydyti tyrimui, kuriame dalyvaus 24 pacientai. Išankstiniai tyrimo duomenys turėtų būti žinomi 2009 m. antrąjį pusmetį.

Rekomendacija. Šis stimuliacijos pasirinkimas yra kliniškai indikuotinas lėtiniam skausmui gydyti. Dar tiriamas metodo tinkamumas depresijai gydyti, taigi, neparuoštas klinikiniam naudojimui.

Transkranijinis stimuliavimas tiesiogine srove (tSTS)

Viena vokiečių neurofiziologų grupė neseniai įrodė šios technologijos tinkamumą ir šiuo metu vyksta labai aktyvus tSTS tyrinėjimas (Nitsche ir Paulus, 2009). Akivaizdu, kad tSTS turi tam tikrą poveikį smegenims – sveikiems žmonėms jis gali padidinti smegenų žievės jaudrumą (Boros ir kt., 2008) bei pagerinti atmintį (Boggio ir kt., 2009). Ar šis poveikis gali

būti panaudotas gydymui, kol kas nepakankamai ištirtas.

tSTS metu silpna (paprastai ≤ 1 mA) tiesioginė srovė teka per smegenis tarp dviejų elektrodų. Srovė patenka į smegenis per anodą, keliauja per audinį ir išeina per katodą. Kai kurie tyrėjai tai vadina arba katodine tSTS, arba anodine tSTS, priklausomai nuo to, kuris elektrodas pridedamas prie modifikuotinos smegenų srities. tSTS pritaikymas yra pakankamai paprastas. Daugelis tyrėjų kaip elektrodus paprasčiausiai naudoja drėgnas kempines, kurias galima pozicijuoti bet kur ant galvos, pritvirtinant jas guminiiais raiščiais.

Šalutinis tSTS poveikis priklauso nuo vietos, kurioje yra elektrodas (arba katodas, arba anodas), stimuliacijos intensyvumo bei paciento gydymo šiuo metodu trukmės. Ankstesnėje priešaktinės smegenų žievės gydymo literatūroje pranešama apie odos nudegimus, o kai kurie pacientai gydymo metu jautėsi nepatogiai arba juto netgi svaigimą.

Duomenys. Kaip ir kitų naujų stimuliacijos technikų atvejais yra mokslininkų grupių, išbandančių šią technologiją įvairiems nervų ir psichikos sutrikimams gydyti. Pavienių centrų tyrimai nurodė galimą pozityvų tSTS poveikį skausmui, migrenai, fibromialgijai, depresijai ir epilepsijai gydyti. Nė vienas iš tyrimų nebuvo didelės imties ar daugiacentris. Norint sužinoti, ar galima pakartoti sėkmingus šių tyrimų rezultatus, reikalingi tolesni šios srities tyrinėjimai.

Rekomendacijos. tSTS kol kas neparuošta klinikiniam naudojimui.

Kranialinė elektroterapijos stimuliacija (KES, alpha-stim)

Kranialinė elektroterapijos stimuliacija (KES) (angl. *Cranial electrotherapy stimulation*, CES) yra dar vienas gydymo būdas, kai naudojama elektros srovė periferinei odai stimuliuoti nesiekiant paveikti smegenis. KES kartais vadinama „elektriniu miegu“ (angl. *electrosleep*), nes stimuliacija gali veikti migdančiai ar svaiginančiai.

Vienas JAV parduodamas prietaisas, vadinamas Alpha-Stim, pastaruoju metu susilaukė daug dėmesio. Šis prietaisas turi „FDA patvirtinimą“ nerimui, nemigai ar depresijai gydyti, nes, 1979 m. išleidus medicininį įtaisų aktą, jie perėmė anksčiau egzistavusių įtaisų statusą. KES kaip ir EKT, taip pat perėmusią ankstesnį statusą, nebuvo taip intensyviai ištirti kaip KNS, TMS arba antidepressantai. Priešingai nei EKT KES nebuvo tiriama jokiose didelėse daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, akulose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

KES atliekama taikant impulsinę žemos amplitudės elektros srovę galvai, naudojant prie ausies spenelių pritvirtintus elektrodus. Srovė tiekama iš baterijos, panašiai kaip transkutaninės elektrinės nervų stimuliacijos (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS) atveju, bet su aukšto dažnio ciklo schema. Taigi, vartojant šioms gairėms priimtą terminologiją, KES yra specifinė transkutaninė stimuliacija kintamąja srove (nes impulsas yra dvikryptis). Intensyvumą galima padidinti nuo 10 iki 500 milijoninių ampero dalių, bet dažnis yra fiksuotas ties 0,5 Hz. Kadangi KES kuria kintamąją dvikryptę srovę, nesvarbu, kuri ausis yra anodas ar katodas. Įprasta gydymo sesija trunka 20 min. per dieną, bet prireikus, procedūra gali trukti iki 60 min.

Nepageidaujami poveikiai. Daugelis pacientų, įjungę įrenginį, jaučia silpną galvos svaigimą, o kartais nerimą arba

šleikštulį. Nepageidaujamų poveikių sunkumas priklauso nuo stimuliacijos intensyvumo ir paprastai stimuliacijos poveikio stiprumas parenkamas atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą. Kai kuriuose KES tyrimuose pacientai pranešė apie galvos skausmą, odos suerzinimą (pvz., nudegimą) bei galvos svaigimą procedūros metu arba po jos. Brošiūroje kaip galimas šalutinis poveikis minima aktyvacija, tačiau nei manija, nei hipomanija neminimos.

Duomenys apie klinikinį poveikį. Sunku pateikti tikslų KES įrenginio klinikinį tyrimų įvertinimą, nes atlikta daug mažų imčių tyrimų, publikuotų įvairiuose žurnaluose. Taigi, įtaisas, atrodo, bando skatinti „streso mažinimą“. Turint tai omenyje, galbūt, geriausia būtų jį naudoti nerimui, depresijai ir nemigai gydyti. Nepaisant to, yra pranešimų, kad KES sėkmingai veikia fibromalgiją, galvos skausmą, drebulį, ADHD, pažinimo disfunkcijas, mažina abstinencijos simptomus po svaigalų vartojimo. Nors per pastaruosius 30 metų atlikta daug tyrimų, skirtų KES, didžioji jų dalis atlikta sąlyginai su mažomis imtimis, be to, aktyvų gydymą tegaudavo apie 12 pacientų. Deja, tinkama KES gydymo metodo trukmė ir dažnis įvairioms ligoms gydyti nenustatytas. Nors KES taikoma trumpai (pvz., nuo vieno iki penkių gydymo sesijų po 23–30 min.), gali padėti esant ūminiam nerimui, o kai kurie tyrėjai teigia, kad lėtinėms ligoms gydyti reikalingas ilgesnis gydymas (Jarzembki, 1985), norint, kad depresijos ar nerimo gydymas būtų veiksmingas, KES būtina taikyti kasdien, 2–4 savaites. Kelia nerimą literatūroje pastebėtas neigiamas KES tyrimų trūkumas. Daugiau kaip prieš dešimtmetį publikuota vienintelė KES tyrimų metaanalizė (Klawansky ir kt., 1995). Joje buvo pateikta atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamųjų KES tyrimų, skirtų metodo poveikiui įvertinti, gydant nerimą, smegenų sutrikimą, galvos skausmą ir nemigą, apžvalga. Nustatyta, kad KES buvo žymiai veiksmingesnė nei placebo (poveikio stiprumas = 0,62), nors placebo poveikis taip pat galėjo būti tam tikras veiksnys, nes didelės dalies pacientų, gavusių gydymo simuliaciją, būklė pagerėjo (30 proc.) (Klawansky ir kt., 1995).

Rekomendacija. KES klinikiniai tyrimai yra mažos imties ir prastos kokybės, bet pats įtaisas yra nebrangus ir atrodo esantis pakankamai saugus. Sunku žinoti, ar šis gydymo būdas iš tikrųjų yra veiksmingas. Šiam gydymo metodui reikalingi griežti akademiniai tyrinėjimai, todėl mes nerekomenduojame jo naudoti klinikinėje praktikoje.

PADĖKA

Nėra.

LITERATŪRA

1. Abrams R. Electroconvulsive therapy. New York: Oxford University Press; 2002.
2. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416–421.
3. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguier F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536–1544.
4. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, 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.
5. Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller H. Elektrokonvulsionstherapie: Klinische und wissenschaftliche Aspekte. Wien: Springer, 2004.
6. Belmaker B, Fitzgerald P, George MS, Lisanby SH, Pascual-Leone A, Schlaepfer TE, et al. Managing the risks of repetitive transcranial stimulation. *CNS Spectr* 2003;8:489.
7. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994;35:616–626.
8. Bewernick B, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrjysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2009; accepted.
9. Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, Mocchetti I, et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol/Official Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol (CINP)* 2009;1–13.
10. Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw D, O'Neil PM, et al. Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression. *Appetite* 2007;48:145–153.
11. Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, Martins OE, de Macedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:444–447.
12. Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George MS. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Invest Radiol* 2001;36:470–479.
13. Borckardt JJ, Weinstein M, Reeves ST, Kozel FA, Nahas Z, Smith AR, et al. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use.

INTERESŲ DEKLARACIJA

Dr. Schlaepfer iš Medtronic Inc., vieno iš GSS prietaisų gamintojų, 2005–2007 m. gavo ribotą paramą pradėtam tyrimui, skirtam GSS pritaikymui medikamentams atspariai sunkiai depresijai gydyti. Jis taip pat buvo vyriausiasis tyrėjas Europos D03 KNS Cyberonics Inc. tyrime, ribota parama tyrimui buvo gaunama iki 2005 m.

Dr. George nepriklauso jokios įtaisų ar farmacijos kompanijų akcijos, o visas su pramone susijęs atlyginimas per metus sudaro mažiau kaip 10 proc. jo uždarbio universitete. MUSC (angl. *Medical University of South Carolina*) institucija, kuriai jis priklauso, jo vardu yra padavusi aštuonis su smegenų atvaizdų kūrimu arba stimuliacija susijusius patentus bei išradimus. Jis yra Tarybos narys didelės NIMH remiamo tyrimo TMS pritaikymo depresijai gydyti (vadinamųjų OPT-TMS, transkranijinės magnetinės stimuliacijos optimizavimas (angl. *Optimization of Transcranial Magnetic Stimulation*)) ir priklauso didelės Veteranų administracijos (VA) vykdomų depresijai skirtos TMS bandymų (kooperacinė tyrimų programa #556, (angl. *CSP#556, cooperative studies program*)) vykdomajam komitetui. Per pastaruosius ketverius metus dr. George nėra gavęs jokio atlyginimo nė iš vieno TMS gamintojo, tačiau jis teikia nemokamas konsultavimo paslaugas Neuronetics, Brainsway, Neostim bei PureTech Ventures. MUSC yra viena iš vietų, kur organizuojama Brainsway remiami tyrimai. Neuronetics suteikė įrangą tyrėjo pradėtiems VA tyrimams TMS poveikiui tirti suicidinių ketinimų turintiems pacientams. Dr. George yra buvęs mokamu konsultantu arba gavęs mokslinių tyrimų subsidijas iš Cyberonics (KNS) ir Neupace (GSS), bet ne pastaraisiais metais. Medtronic yra suteikusi įrangą MUSC (dr. Nahas) vykdytiems tyrėjo pradėtiems epidurinės žievės stimuliacijos bandymams. Per pastaruosius trejus metus jis yra gavęs industrijos paramą dviem TMS klinikiniam tyrimams, kuriuose buvo tiriama medikamentų poveikis smegenų jaudrumui (angl. *Jazz pharmaceuticals, Glaxo Smith Kline*). Dr. George yra Elsevier remiamo žurnalo „Brain Stimulation“ vyriausiasis redaktorius. Šiuo metu jis yra finansuojamas NIMH, NIDA (angl. *National Institute on Drug Abuse*), VA bei DOD (angl. *Department of Defense*).

Dr. Mayberg teikia konsultavimo paslaugas St. Jude Medical, GSS įrangos gamintojui. Be to, St. Jude Medical ji licencijuoja savo intelektualinę nuosavybę.

Vertė gyd. Mindaugas JASULAITIS

- Anesthesiology 2006;105:557–562.
14. Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, et al. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: A replication study. *Brain Stimulation: Basic Translational Clin Stud Neuromodulation* 2008;1:122–127.
 15. Boros K, Poreisz C, Munchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (DCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008;27:1292–1300.
 16. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:73–103.
 17. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: Clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:366–374.
 18. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003;37:443–455.
 19. Cyberonics Inc. Brief summary of safety information for the VNS Therapy™ system [Epilepsy and Depression Indications]; 2006.
 20. Cykowicz YM, Luber B, Spellman T, Lisanby SH. Differential neurophysiological effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS) in non-human primates. *Clinical EEG and Neuroscience: Official J EEG Clin Neurosci Soc (ENCS)* 2008;39:144–149.
 21. Cykowicz YM, Luber B, Spellman T, Lisanby SH. Neurophysiological characterization of high-dose magnetic seizure therapy: Comparisons with electroconvulsive shock and cognitive outcomes. *J ECT*; 2009.
 22. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals -preliminary report. *Biol Psychiatry* 2002;51:687–690.
 23. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation: Basic Translational Clin Res Neuromodulation* 2008;1:345–362.
 24. Dougherty DD, Thase ME. Feasibility study of an implant-able cortical stimulation system for patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:930s.
 25. Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 1996;47:1590–1593.
 26. Fink M. *Electroconvulsive therapy: A guide for professionals and their patients*. New York: Oxford University Press; 2009.
 27. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2008;53:567–576.
 28. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2584–2596.
 29. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1255–1262.
 30. Fox PT, Narayana S, Tandon N, Fox SP, Sandoval H, Kochunov P, et al. Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: Primary motor cortex. *Hum Brain Mapp* 2006;27:478–487.
 31. Frick C, Kosel M, Schlaepfer TE, Stanga Z, Hasdemir MG. Incident mania during therapy with vagus nerve stimulation. *J ECT* 2005;21:197.
 32. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, et al. Vagus Nerve Stimulation for treatment of partial seizures: 2. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994;35:637–643.
 33. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853–1856.
 34. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppell J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:172–180.
 35. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752–1756.
 36. George MS, Nahas Z, Lomarev M, Bohning DE, Kellner CH. How knowledge of regional brain dysfunction in depression will enable new somatic treatments in the new millennium. *CNS Spectr* 1999;4:53–61.
 37. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: A new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47: 287–295.
 38. George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg BD. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurv Clin N Am* 2003;14:283–301.
 39. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:364–373.
 40. George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns CM, Kose S, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007;7:63–74.
 41. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: Critical issues. *Neurosurv Clin N Am* 2003;14:199–212.
 42. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone Jr DA, Rezaei AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: Worldwide experience. *Molecular Psychiatry advance online publication*, 20 May 2008; doi:10.1038/mp.2008.55; 2008.
 43. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:287–288.
 44. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polack D, Dannon PN. A Randomized controlled comparison of ECT and rTMS in severe and resistant non-psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:324–331.
 45. Hajcak GS, Takacs S, Nahas Z. Direct bilateral epidural prefrontal cortical electrical stimulation (EpCS) down-regulates amygdala-mediated emotional appraisal in treatment-resistant depression. *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, Scottsdale, AZ; 2008.
 46. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Baltuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Rel Disord* 2007;13:1–16.
 47. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1870–1876.
 48. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50(1): 58–61.
 49. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: Randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:441–448.
 50. Higgins ES, George MS. *The neuroscience of clinical psychiatry: The pathophysiology of behavior and mental illness*. Baltimore, MD: Lippincott; 2007.
 51. Higgins ES, George MS. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2008.
 52. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002;159:1093–1102.
 53. Hofflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in the treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:361–365.
 54. Holtzheimer PE, Russo J, Avery D. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:149–169.
 55. Holtzheimer P, Avery D, Schlaepfer TE. Antidepressant effects of repetitive transcranial stimulation. *Br J Psychiatry* 2004;184:541–542.
 56. Husain MM, Montgomery JH, Fernandes P, Morrow L. Safety of vagus nerve stimulation with ECT. *Am J Psychiatry* 2002;159:1243.
 57. Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Oehani M, Oehani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis [comment]. *Crit Care Med* 2007;35:2762–2768.
 58. Janicak PG, O’Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: A comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69:222–232.
 59. Jarzembki WB. Electrical stimulation and substance abuse treatment. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985;7:119–123.
 60. Kayser S, Bewernick B, Axmacher N, Grubert C, Schlaepfer TE. Effects of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. 2009; submitted.
 61. Kirov G, Ebmeier KP, Scott AI, Atkins M, Khalid N, Carrick L, et al. Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry: J Mental Sci* 2008;193:152–155.
 62. Klawansky S, Yeung A, Berkey C, Shah N, Phan H, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials of cranial electrostimulation. Efficacy in treating selected psychological and physiological conditions. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:478–484.
 63. Kolbinger HM, Hofflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression - a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:305–310.
 64. Koo B, Ham SD, Sood S, Tarver B. Human vagus nerve electrophysiology: A guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:429–433.
 65. Kosel M, Schlaepfer TE. Beyond the treatment of epilepsy: New applications of vagus nerve stimulation (VNS) in psychiatry. *CNS Spectr* 2003;8:515–521.
 66. Kosel M, Schlaepfer TE. Brain stimulation. In: Kasper S, Hirschfeld R, editors. *Handbook of bipolar disorder-diagnosis and therapeutic approaches*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2005.
 67. Kosel M, Frick C, Lisanby SH, Fisch HU, Schlaepfer TE. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1889–1902.
 68. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002;8:270–275.
 69. Langguth B, de Ridder D, Dornhoffer JL, Eichhammer P, Folmer RL, Frank E, et al. Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain Stimulation: Basic Translational Clin Res Neuromodulation* 2008;1:192–205.
 70. Lefaucher JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neuro-physiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247–252.
 71. Lefaucher JP. Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:737–748.
 72. Lefaucher JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of pre-central cortex. *NeuroReport* 2001;12:2963–2965.
 73. Levkovitz Y, Marx J, Grisaru N, Segal M. Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci* 1999;19:3198–3203.
 74. Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2730–2744.
 75. Li X, Nahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS. Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 2004;20:98–100.
 76. Limousin P, Pollak P, Benazzou A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91–95.
 77. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzou A, Ardouin C, Hoffman D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson’s Disease. *New Engl J Med* 1998;339:1105–1111.
 78. Lisanby SH, Luber B, Finck AD, Schroeder C, Sackeim HA. Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates. *Arch Gen Psychiatry* 2001a;58:199–200.
 79. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001b;58:303–305.
 80. Lisanby HS, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic

- seizure therapy (MST) in major depression: Randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003a;28:1852–1865.
81. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: Randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003b;28:1852–1865.
 82. Lisanby SH, Moscrip T, Morales O, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Neurophysiological characterization of magnetic seizure therapy (MST) in non-human primates. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003c;56:81–99.
 83. Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: Preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:119–124.
 84. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461–467.
 85. Malone Jr DA, Pandya MM. Behavioral neurosurgery. *Adv Neurol* 2006;99:241–247.
 86. Malone Jr DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267–275.
 87. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:250–255.
 88. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: One year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51:280–287.
 89. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2002.
 90. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8496–8501.
 91. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45(5):651–660.
 92. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neurophysiological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Preliminary results over 12 months. *J Nerv Mental Dis* 2008;196:405–410.
 93. Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust NZ J Psychiatry* 2006;40:406–413.
 94. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, Lisanby SH. Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int J Neuropsychopharmacol/Official Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol (CINP)* 2006;9:1–11.
 95. Mosimann U, Marré SC, Werlen S, Schmitt W, Hess CW, Fisch HU, et al. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the elderly – Correlation between effect size and coil-cortex distance. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:560–561.
 96. Mosimann UP, Schmitt W, Kosel M, Berkhoff M, Müri RM, Hess CW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a putative treatment for major depression – A sham controlled study in relatively older patients. *Psychiatry Res* 2004;126:123–133.
 97. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, et al. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: Role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:459–470.
 98. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1097–1104.
 99. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI (VNS/fMRI) in treatment resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 32:1–12.
 100. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: Current state and perspectives. *Neurotherapeutics* 2009;6:244–250.
 101. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
 102. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreevitch S, Snaar SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263–1272.
 103. O'Reardon JP, Blummer KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimiento PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1524–1528.
 104. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697–702.
 105. Pridmore S, Oberoi G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain: Studies in waiting. *J Neurol Sci* 2000;182:1–4.
 106. Rollnik JD, Dauper J, Wustefeld S, Mansouri S, Karst M, Fink M, et al. Repetitive magnetic stimulation for the treatment of chronic pain conditions. *EEG Clin Neurophys* 2003;48:6–10.
 107. Roslin M, Kurian M. The use of electrical stimulation of the vagus nerve to treat morbid obesity. *Epilepsy Behav* 2001;2:S11–S16.
 108. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:361–370.
 109. Roth Y, Zangen A, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116:775–779.
 110. Rowny S, Benzl K, Lisanby SH. Translational development strategy for magnetic seizure therapy. *Exp Neurol*. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.029; 2009.
 111. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276–286.
 112. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: A randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347–354.
 113. Sacco P, Thickbroom GW. Corticomotor responses to triple-pulse transcranial magnetic stimulation: interstimulus interval and stimulus intensity. *Brain Stimulation: Basic Translational Clin Res Neuromodulation* 2009;2:36–40.
 114. Sackeim HA. Magnetic stimulation therapy and ECT. *Convulsive Ther* 1994;10:255–258.
 115. Sackeim HA, George MS. Brain stimulation - basic, translational and clinical research in neuromodulation: Why a new journal? *Brain Stimulation: Basic Translational Clin Stud Neuromodulation* 2008;1:4–6.
 116. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dormer JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:53–62.
 117. Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:817–826.
 118. Schlaepfer TE. Progress in therapeutic brain stimulation in neuropsychiatry. In: Schlaepfer TE. *Brain stimulation methods in the treatment of affective disorders*, 8. New York: CNS Spectrums 2003;488.
 119. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for psychiatric disorders - state of the art. *Adv Technical Standards Neurosurg* 2009;34:37–57.
 120. Schlaepfer TE, Kosel M. Novel physical treatments for major depression: Vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy. *Curr Opin Psychiatry* 2004a;17:15–20.
 121. Schlaepfer TE, Kosel M. Transcranial magnetic stimulation in depression. In: Lisanby HS. *Brain Stimulation in psychiatric treatment*, Vol review of psychiatry, 23. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2004b.
 122. Schlaepfer TE, Kosel M. Brain stimulation in depression. In: Grietz E, Faravelli C, Nutt D, Zohar J, editors. *Mood disorder. Clinical management and research issues*. London: John Wiley & Sons Ltd; 2005.
 123. Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 2005;366:1420–1422.
 124. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessaer D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008a;33:368–377.
 125. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, et al. Vagus nerve stimulation for depression: Efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 2008b;38:651–661.
 126. Schulze-Rauschenbach S, Harms U, Schlaepfer T, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005;186:410–416.
 127. Scott A. *The ECT handbook*. 2nd ed. London: Royal College of Psychiatrists; 2004.
 128. Sharma A, Chaturvedi R, Sorrell JH. Electroconvulsive therapy in patients with vagus nerve stimulation. *J ECT* 2008;25(2):141–143.
 129. Spellman T, McClintock SM, Terrace H, Luber B, Husain MM, Lisanby SH. Differential effects of high-dose magnetic seizure therapy and electroconvulsive shock on cognitive function. *Biol Psychiatry* 2008;63:1163–1170.
 130. Synofzyk M, Schlaepfer TE. Stimulating personality: Ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *J Biotechnol* 2008;3:1511–1520.
 131. Task Force on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2001.
 132. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;224–230.
 133. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007;15:166–172.
 134. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: An update. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124:239–261.
 135. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 43:1338–1345.
 136. Valdes-Cruz A, Magdaleno-Madrugal VM, Martinez-Vargas D, Fernandez-Mas R, Almazan-Alvarado S. Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:828–834.
 137. Wassermann EM. Report on risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Suggested guidelines from the International Workshop on Risk and Safety of rTMS June 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;108:1–16.
 138. White PF, Amos Q, Zhang Y, Stool L, Husain MM, Thornton L, et al. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: A novel therapy for severe depression. *Anesth Analg* 2006;103:76–80.
 139. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation: Basic. Translational and Clinical Research in Neuromodulation* 2008;1:164–182.