

STIMULARE MAGNETICA TRANSCRANIANA (TMS). APLICATII TERAPEUTICE IN PSIHIATRIE

TRANSCRANIAN MAGNETIC STIMULATION (TMS). THERAPEUTIC APPLICATIONS IN PSYCHIATRY

Dan Constantin, Ionuț Cioriceanu, Eleonora Dinu, Burtea Victoria,

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Dan Constantin, email danconstantin@englober.com

Abstract:

Objective: Transcranial magnetic stimulation has been increasingly used for the treatment of many psychiatric disorders and it has been approved as therapeutic intervention in many countries around the world. Therefore our aim for this study is to review the most important TMS applications that aim the treatment of psychiatric disorders and their level of recommendation by European experts, US - Food and Drug Administration and other national agencies around the world.

Conclusion: TMS can be used as a treatment option for psychiatric disorders such as treatment resistant major depressive disorder, posttraumatic stress disorder (PTSD), schizophrenia (auditory hallucinations, negative symptoms), obsessive compulsive disorder (OCD) and nicotine craving and dependence.

Rezumat

Obiectiv: Stimularea magnetica transcraniană a fost utilizată tot mai mult în tratamentul afecțiunilor psihiatrice și a fost aprobată ca intervenție terapeutică în multe țări din lume. Obiectivul nostru este de a trece în revistă cele mai importante aplicații TMS ce vizează tratamentul afecțiunilor psihiatrice și nivelul lor de recomandare de către experții Europeni, Administrația Alimentelor și Medicamentelor din America precum și alte agenții naționale din lume.

Concluzie: TMS poate fi folosit ca opțiuni terapeutice pentru afecțiuni psihiatrice cum ar fi tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament, tulburarea de stres posttraumatic (PTSD), schizofrenie (halucinații auditive, simptome negative) tulburare obsesiv compulsivă (OCD) și adicția și dependența de nicotină.

Key-words: *Transcranial Magnetic Stimulation, therapeutic interventions, psychiatry, depression, schizophrenia, posttraumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, substance addiction, abuse, craving, anxiety disorders*

Cuvinte cheie: *Stimulare Magnetica Transcraniana, intervenții terapeutice, psihiatrie, depresie, schizofrenie, tulburare de stres posttraumatic, tulburare obsesiv compulsivă, adicția, abuzul de substanțe, tulburări de anxietate*

Introducere

Pentru prima dată în anul 1831, Michael Faraday a observat posibilitatea transformării unui curent variabil în timp în câmp magnetic, care la rândul lui poate induce un câmp electric și de aici un curent secundar într-un mediu din apropiere (Lefaucheur et al, 2014). O sută cincisprezece ani mai târziu Barker et el, 1985 a propus primul stimulator magnetic destinat stimulării transcraniale a creierului uman propunând și o serie de aplicații clinice pentru stimularea magnetică transcraniană – TMS (Rossi et al, 2009)

În ultimele decade stimularea magnetică transcraniană s-a dovedit a fi o metodă de tratament non-invazivă pentru o varietate de condiții neuropsihiatrice (Devlin and Watkins, 2007; George et al, 2007; Aleman et al, 2007; Fregni and Pascual-Leona, 2007; Lefauceur et al, 2019). Utilitatea terapeutică a fost revendicată în literatură pentru tratamentul anumitor afecțiuni psihiatrice cum ar fi depresia, tulburări bipolare, tulburări de panică, halucinații, tulburare obsesiv-compulsivă, simptome pozitive și negative din schizofrenie, tulburarea de stres posttraumatic; afecțiuni

neurologice cum ar fi boala Parkinson, tinnitus, epilepsie, reabilitarea afaziei după accidentul vascular și a sindroamelor dureroase cum ar fi durerea neuropată, viscerală sau migrena (Rossi et al, 2009).

Din punct de vedere istoric efectul TMS asupra dispoziției a fost descoperit accidental în studiile fiziologice efectuate (Bickford et al, 1987; Pascual- Leone et al, 1996a). De mai bine de 20 ani multe studii clinice bazate pe dovezi au sugerat că stimularea magnetică transcraniană repetitivă poate fi eficace în tratamentul tulburării depresive majore și a altor afecțiuni psihiatrice. Literatura de specialitate ce atestă eficacitatea rTMS în afecțiunile psihiatrice s-a îmbogățit gradual în ultimele decade evidențiind o îmbunătățire a metodologiei de lucru și a protocoalelor de stimulare (Lefaucheur et al, 2014).

Mai multe țări din afara Europei (USA, Canada, Brazilia, Australia sau Israel) au aprobat deja utilizarea TMS în mai multe afecțiuni psihiatrice în special în depresie (Rossi, 2013). În Europa numărul de centre ce utilizează TMS este în continuă creștere, multe instituții integrând această metodă în practica de rutină deși cadrul legal este încă incert. În principal TMS este recunoscută ca și indicație de tratament în tulburarea depresivă majoră (în special tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament) de către Finnish Medical Association (din 2010), Ministerul Sănătății din Serbia (din 2011), și de către Institutul German de Documentare și Informații (din 2014) cu un nivel A de recomandare în ghidul de bune practici.

Lefaucheur et al, 2019 grupează nivelul de dovezi privind eficacitatea sau lipsa eficacității stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) pentru o indicație terapeutică pe trei nivele în funcție de rezultatele obținute cu aceeași metodă de stimulare aplicată pe pacienți cu profil clinic similar. Cele trei nivele sunt nivelul A (categoric eficient sau ineficient), nivelul B (probabil eficient sau ineficient), nivelul C (posibil eficient sau ineficient).

Efectele adverse și contraindicațiile stimulării corticale noninvazive prin stimulare magnetică transcraniană sunt rare după cum sunt subliniate în diferite ghiduri (Rossi et al, 2009; Lefaucheur et al, 2011; Antal et al, 2017).

În această lucrare ne propunem să descriem cele mai relevante studii clinice bazate

pe dovezi ce vizează afecțiunile psihiatrice cu evidențierea nivelului de eficacitate sau lipsei de eficacitate pentru fiecare indicație clinică terapeutică, conform Lefaucheur et al, 2019.

Aplicații TMS în Depresie

Tratamentul adecvat al primului episod depresiv este foarte important deoarece rata de recădere a depresiei este de 50-85% din cazuri, riscul de cronicizare este de 20% din episoadele depresive (Ferrari et al, 2013). Într-un final este estimat că aproximativ 50% din pacienții depresivi sunt rezistenți la tratament iar 10% dintre aceștia rămân cronic rezistenți la diverse intervenții psiho-farmacologice chiar și atunci când sunt tratați conform ghidurilor de tratament (Fagiolini and Kupfer, 2003).

În aceste cazuri conduită terapeutică constă în optimizarea schemei terapeutice (prin creșterea dozelor de antidepressiv, combinarea antidepressivelor, terapii add-on); intervenții psihoterapeutice (psihoterapie cognitiv comportamentală sau terapie interpersonală); augumentare (cu litiu, hormoni tiroidieni și antipsihotice atipice); terapie electroconvulsivantă ECT (de prima intenție în episodul depresiv cu simptome psihotice rezistent la tratamentul medicamentos) și stimulare magnetică transcraniană repetitivă rTMS.

În ultimii ani datorită dovezilor de eficacitate obținute în urma studiilor clinice a devenit o opțiune de tratament pentru depresie acceptată la nivel internațional de către: American Psychiatric Association (APA), Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) și de World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP).

Se presupune ca rată de succes a rTMS este mai mare atunci când terapia este aplicată în faza acută ce prezintă un episod depresiv ce nu este mai vechi de 1 an; pacienților relativ tineri (pacienți sub 65 ani) ce au un nivel limitat de rezistență la tratament (1 sau 2 medicații antidepressive în istoric cu sau fără intervenții de psihoterapie) sau care prezintă un răspuns parțial la tratament (George and Post, 2011).

Principiile care stau la baza protocoalelor de stimulare rTMS sunt corelate cu modificările pato-fiziologice ce stau la baza tulburărilor de dispoziție. Imagistica funcțională a creierului la pacienții cu depresie ne arată o scădere a

fluxului cerebral regional (rCFB) în emisfera stângă și un consum scăzut de oxigen și glucoza, modificări ce sunt corelate cu o stare hipometabolică a regiunii prefrontale stâng și o stare hipermetabolică a regiunii prefrontale drepte (Kennedy et al., 1997). Studiile de electroencefalografie (EEG) au arătat o asimetrie interemisferică cu activare frontală în emisfera dreaptă ce au fost corelate cu scorurile clinice ale depresiei (Schaffer et al., 1983; Koek et al., 1999; Diego et al., 2001; Knott et al., 2001).

Având la baza conceptele de asimetrie frontală a activității corticale au fost concepute 2 linii principale de cercetare: stimularea cu frecvența scăzută (LF) a cortexului dorsolateral prefrontal drept (DLFPC) ce se presupune a fi hiperactiv la pacienții cu depresie urmărind un efect de inhibare neuronală; stimularea cu frecvență înaltă (HF) a cortexului dorsolateral prefrontal stâng ce se presupune a fi hipoactiv la pacienții cu depresie urmărindu-se o excitare neuronală sau o combinație a acestor două tipuri de stimulări (Klein et al., 1999b; George et al., 2000; Speer et al., 2000).

DLFPC este conectat sinaptic cu sistemul limbic (corpul striat, talamus, cortexul cingulat anterior) ce are rol în reglarea dispoziției și este ușor de accesat prin procedurile de TMS (Petrides and Pandya, 1999; Barbas, 2000; Paus et al., 2001). De asemenea cercetările pe animale și pacienți cu tulburare depresivă au demonstrat că stimularea corticală a DLFPC prin rTMS poate de asemenea influența și fluxul cerebral din acea regiune, factori neurotrofici și excitabilitatea corticală.

Pentru a determina locul de stimulare corticală pentru tratamentul depresiei putem apela la 3 metode diferite ce au fost validate în timp prin utilizarea lor în studiile clinice: metoda „5cm rule” ce definește DLFPC ca fiind poziționat la 5cm anterior de centrul motor corespondent mâinii (Pascual-Leone and Hallett, 1994; Pascual-Leone et al., 1996); metoda „Beam 3” ce poziționează DLFPC în zona F3-F4 în sistem internațional 10-20EEG (Beam et al., 2009) sau utilizând sisteme de neuronavigație ghidate de imagini.

Metoda „5 cm rule” a fost utilizată de majoritatea studiilor rTMS incluzând și studiile ce au stat la baza aprobării terapiei prin rTMS

pentru depresia rezistența la tratament de către FDA în anul 2008. Această procedură standard de localizare a locului de stimulare, definește DLFPC ca fiind localizat 5cm anterior de centrul motor corespondent al mâinii.

Mai multe studii ce au utilizat sisteme de neuronavigație pentru determinarea DLFPC au găsit o localizare mult mai anterioară a DLFPC comparativ cu metoda 5cm rule demonstrând că aceasta din urmă ar fi anatomic incorectă (Herwing et al., 2001; Fitzgerald et al., 2009b; Bradfield et al., 2012; Wall et al., 2016). În medie DLFPC a fost găsit la 7cm în fața centrului motor la măsurătorile pe scalp (Ahdab et al., 2010). Datorită variabilității individuale anatomice a DLFPC descoperită prin studii (Peleman et al., 2010; Rusjan et al., 2010) putem considera ca metodele ce utilizează sistemele de neuronavigație sunt cele mai acurate din punct de vedere anatomic. Deoarece echipamentele pentru neuronavigație sunt foarte scumpe, acestea nu pot fi accesibile și utilizate de majoritatea practicanților de rTMS.

Metoda Beam 3 este utilizată pentru localizarea pe scalp a F3 în sistem internațional 10-20EEG prin numai 3 măsurători ale craniului și a fost propusă de Will Beam și Jeff Borckart (Beam et al., 2009). Acuratețea de determinare a DLFPC a metodei a fost demonstrată și confirmată printr-un studiu comparativ bazat pe neuronavigație ce a analizat RMN individuale a pacienților (Mir-Moghtadaei et al., 2015).

Deși metoda 5cm-rule are cele mai multe dovezi privind utilizarea ei în localizarea DLFPC fiind foarte ușor de utilizat comparativ cu celelalte metode; metodele Beam 3 și de neuronavigație sunt preferate pentru a reduce variabilitatea anatomică individuală și posibil pentru a mari efectul antidepresiv al terapiei cu rTMS (Lfaucheur et al., 2019).

Studiile publicate pentru rTMS au arătat o variabilitate mare în ceea ce privește numărul de ședințe (10-30 ședințe) și numărul de stimuli per ședință (120-3000 stimuli). De asemenea observăm o tendință de reducere a acestor variabile în cazul stimulării LF în DLFPC drept.

Stimularea cu frecvență înaltă HF a DLFPC stâng este una din cele mai eficiente din punct de vedere al efectului antidepresiv. În 16 decembrie 2008 în urma unui raport ce a avut la bază două studii clinice cu un număr mare de

pacienți O'Reardon et al, 2007 (n=301 pacienți) și George et al, 2010 (n=199 pacienți) Administrația pentru Alimente și Medicamente din America (FDA- US food and drug administration) a aprobat utilizarea rTMS în tratamentul depresiei rezistente la tratament. În concordanță cu această aprobare și analizând studiile realizate până în anul 2014 Lefaceur și colaboratorii au făcut recomandarea de includere la nivel A în ghidurile terapeutice pentru utilizarea stimulării cu frecvență înaltă a DLFPC stâng pentru depresie.

În perioada 2014-2018 au mai fost efectuate 4 studii de referință pentru acest tip de stimulare (Blumberger et al., 2016; Theleritis et al, 2017; Kang et al, 2016; Li et al, 2016a). Studiul de clasa I Blumberger et al, 2016 nu a reușit să evidențieze eficacitatea stimulării cu frecvență înaltă HF a DLFPC stâng comparativ cu stimularea sham HF-rTMS în ceea ce privește rata de respondenți (respondent definit prin reducerea scorului cu >50%) sau pacienții intrați în remisie (remisia fiind definită printr-un scor ≤ 7 pe scala HDRS-17) măsurate prin scala Hamilton pentru depresie cu 17 itemi (HDRS-17). În mod opus, celelalte studii au evidențiat rezultate benefice ale stimulării reale cu HF-rTMS (Kang et al, 2016; Li et al, 2016a; Theleritis et al, 2017). Unul dintre aceste studii a demonstrat un efect terapeutic adițional atunci când sesiunile de rTMS au fost efectuate de 2 ori pe zi (Theleritis et al, 2017) iar celelalte 2 au evidențiat modificări funcționale ale creierului asociate cu efectul terapeutic produs (Kang et al, 2016; Li et al, 2016a). În prezent Lefaceur et al, 2019 au menținut în ghiduri un nivel A de recomandare e eficacității (efect demonstrat) pentru utilizarea stimulării cu frecvență înaltă a DLFPC pentru tratamentul depresiei rezistente la tratament.

Mai multe studii au comparat stimularea HF a DLFPC stâng vs stimularea LF a DLFPC drept și au subliniat faptul că efectul antidepresiv este relativ similar pentru cele două tipuri de stimulare chiar și atunci când stimularea a fost folosită ca terapie add-on la tratamentul farmacologic cu antidepresive în tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament (Eche et al, 2012; Dell'Osso et al, 2015, Berlin et al, 2013b). Deoarece există puține studii care au comparat direct eficacitatea

stimulării cu HF a DLFPC stâng cu stimularea LF a DLFPC drept. Lefaceur și colaboratorii (2019) au propus un nivel de recomandare C (este posibil să nu fie nici o diferență între stimularea HF-DLFPC stâng și stimularea LF-DLFPC drept pentru pacienții cu depresie).

Stimularea bilaterală cu rTMS constă în stimulare cu HF a DLFPC stâng urmată de stimulare cu LF a DLFPC drept pentru pacienții cu depresie. Evaluarea eficacității a acestui tip de stimulare a fost analizată de către 19 studii clinice de referință ce au fost realizate până în anul 2018. Două studii au arătat o eficacitate superioară a stimulării bilaterale vs stimulare unilaterală cu frecvența înaltă sau joasă. Studiul Fitzgerald et al, 2006 a utilizat o stimulare LF a DLFPC drept la o frecvență de 1Hz – 140 pulsuri urmată de o stimulare HF a DLFPC stâng la o frecvență de 10Hz-750 pulsuri repartizată în 10-30 sesiuni de tratament. Un studiu recent realizat de Blumberger et al, 2016 a evidențiat un efect antidepresiv semnificativ mai mare în cazul stimulării bilaterale (stimulare cu 600 stimuli la 1 Hz urmată de stimulare cu 1.500 pulsuri la o frecvență de 10Hz) comparativ cu un lot de control sham în ceea ce privește rata de răspuns sau de remisie evaluată prin scala HDRS-17. Restul studiilor nu au evidențiat o eficacitate superioară a stimulării bilaterale comparativ cu stimularea unilaterală astfel Lefaceur și colaboratorii (2019) au propus în ghid un nivel de recomandare B pentru stimularea bilaterală (efect antidepresiv probabil).

Printre protocoalele novel ce utilizează rTMS pentru tratamentul depresiei se numără: stimularea profundă cu frecvență înaltă a DLFPC stâng (deep HF- RTMS), stimularea theta burst continuă (cTBS) și stimularea theta burst intermitentă (iTBS).

Stimularea novel deep HF-rTMS utilizează o bobină tip H1-coil pentru a stimula regiuni corticale prefrontale mai largi ce se află la 6cm anterior de centrul motor. Două studii de referință (Levkovitz et al, 2015; Tavares et al, 2017) au evidențiat un efect antidepresiv important cuantificat prin reducerea scorurilor pentru depresie pe scalele (HDRS-21;HDRS-17) la un total de 224 pacienți (n=181 pacienți; n=43 pacienți). Un al treilea studiu Kaster et al, 2018 (n=52 pacienți) a evidențiat o rată de

remisie mai ridicată pe scala HDRS24 la sfârșitul celor 4 săptămâni de tratament dar nu și o reducere a scorului pentru depresie pe scala HDRS24. În baza rezultatelor studiului Levkovitz et al, 2015 (n=181 pacienți) ce a studiat eficacitatea deep HF-rTMS a DLFPC stâng (sesiuni ce au cuprins un număr de 1980 pulsuri aplicate la o frecvență de 18Hz la o intensitate de 120% din pragul motor individual/ședința timp de 4 săptămâni-20 ședințe urmate de o fază de întreținere de 12 săptămâni cu 2 ședințe pe săptămână) vs stimulare sham, FDA a aprobat utilizarea deep HF-rTMS pentru tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratamentul medicamentos.

Stimularea novel theta burst intermitentă (iTBS) sau theta burst continuă (cTBS) este promițătoare din punct de vedere al efectului asupra excitabilității corticale și plasticității. Comparativ cu protocoalele HF/LF-rTMS durata sesiunilor este mult mai redusă cuprinsă între 3 minute pentru iTBS și 40 secunde pentru cTBS. Efectul potențial al stimulării theta burst în tratamentul depresiei a fost evidențiat în 2010 prin publicarea a 2 serii de caz (Chistyakov et al, 2010; Holzer and Padberg, 2010). În anul 2005 Huang și colaboratorii, au propus 2 tipuri diferite de protocoale theta burst și anume iTBS („triplet burst” 50Hz repetate la 5Hz, 600 stimuli în ciclul de 2secunde on/8secunde off/ciclu, utilizând o intensitate de 80% din valoarea maximă a pragului motor individual) ce viza creșterea excitabilității corticale și cTBS („triplet burst” 50Hz repetate la 5Hz, 600 stimuli aplicați într-un singur tren neîntrerupt pe o durată de 40 secunde, utilizând o intensitate de 80% din valoarea maximă a pragului motor individual) ce viza reducerea excitabilității corticale.

În anul 2014 două studii clinice au evidențiat eficacitatea acestui tip de stimulare la pacienții cu depresie rezistentă la tratament (Li et al, 2014; Plewina et al, 2014). În ambele studii loturile de pacienți ce au fost tratați cu stimulare combinată (iTBS aplicat pe stânga + cTBS aplicat pe dreapta) au avut o reducere a scorurilor depresiei pe scalele HDRS-17, MADRS și o rată de răspuns la tratament mai mare comparativ cu stimularea sham și cea unilaterală. Alte 3 studii importante nu au reușit să evidențieze reduceri semnificative ale scorurilor depresiei pe scalele HDRS-17, HDRS-

21 pentru stimularea unilaterală iTBS, cTBS sau bilaterala iTBS + cTBS (Chistyakov et al, 2015; Prasser et al, 2015; Duprat et al, 2016). Eficacitatea iTBS vs stimulare HF-rTMS pe partea stângă a fost studiată inițial într-un studiu naturalistic, retrospectiv pe un lot mare de pacienți (n=185 pacienți) iar apoi într-un studiu controlat fără lot de control cu stimulare sham (Blumberger et al, 2018) ce a fost realizat pe un număr total de 192 pacienți. În urma raportului acestui studiu FDA a aprobat în data de 14 August 2018 utilizarea acestui tip de stimulare ca și opțiune terapeutică pentru pacienții cu depresie rezistentă la tratament antidepressiv precedent ce se află în faza acută a bolii.

Aplicații TMS în Schizofrenie

Aplicațiile TMS în schizofrenie vizează tratamentul halucinațiilor auditive și al simptomelor negative utilizând stimulare HF-rTMS, LF-rTMS și cTBS.

Aplicații TMS pentru tratamentul halucinațiilor auditive

Studiile neuroimagistice ne arată faptul că în timpul halucinațiilor auditive ariile creierului implicate în vorbire (cortexul auditiv primar și ariile asociative ale limbajului din emisfera stângă) sunt patologic hiperactive (Silbersweig et al., 1995; Shergill et al., 2000). Scăderea excitabilității în cortexul temporo-arietal utilizând LF-rTMS sau mai nou cTBS a devenit o linie interesantă de cercetare pentru tratamentul halucinațiilor auditive rezistente la tratamentul medicamentos (Hoffman et al, 1999).

Rezultatele studiilor clinice privind eficacitatea stimulării LF-rTMS a cortexului temporo-parietal (TPC) în tratamentul halucinațiilor auditive este controversată. Având în vedere dimensiunea efectului calculat în diverse meta-analize și a datelor de literatură privind efectul terapeutic posibil al stimulării LF-rTMS a cortexului temporo-parietal stâng pentru halucinațiile auditive, experții europeni au atribuit un nivel C de recomandare (Lefaucheur et al, 2019). Unele studii au evaluat posibilitatea utilizării protocoalelor de stimulare cTBS în locul protocoalelor LF/HF-rTMS.

Inițial studiul realizat de Plewina și colab. (2014) pe un lot mic de pacienți, (n=16 pacienți: 8 pacienți au primit stimulare reală, 8 pacienți

stimulare sham) ce au primit 15 ședințe de stimulare cTBS aplicată bilateral în TPC, a evidențiat efect benefic al stimulării reale cu cTBS vs stimulare sham. Un alt studiu realizat de Koops et al. (2016) realizat pe un lot de pacienți mai mare (n=71 pacienți: 37 pacienți au primit stimulare reală, 34 pacienți stimulare sham) a arătat că stimularea unilaterală cTBS a TPC stâng timp de 10 ședințe (2 ședințe/zi) poate produce scăderea semnificativă a halucinațiilor auditive evaluate pe scala PSYRATS (Psychotic Symptom Rating Scale). Studiul efectuat de Kindler și colaboratorii în 2013 nu a evidențiat nici o diferență între stimularea LF-rTMS (1Hz) și stimularea cTBS aplicate în TPC stâng, în ceea ce privește îmbunătățirea scorului pentru halucinațiile auditive pe scala PSYRATS a pacienților din studiu.

Aplicații TMS pentru tratamentul simptomelor negative

Una dintre cele mai importante ipoteze din schizofrenie se referă la o disfuncție prefrontală astfel simptomele clinice pot fi îmbunătățite prin restaurarea sau cel puțin creșterea activității corticale frontale prin stimularea HF a DLFPC. Stimularea cu HF a DLFPC ar putea crește secreția de dopamina eliberată din striatum ventral astfel ar putea fi benefică în îmbunătățirea simptomelor negative din schizofrenie (Paus, 1999).

În ultimii ani au fost realizate 4 studii clinice ce au utilizat ca și lot de control stimularea sham și au fost bazate pe protocoale HF-rTMS a DLFPC stâng pentru tratamentul simptomelor negative din schizofrenie (Wolwer et al, 2014; Zhao et al, 2014; Wobrok et al, 2015; Li et al, 2016c). 2 studii au avut rezultate negative în ceea ce privește eficacitatea stimulării HF-rTMS în schizofrenie (Wolwer et al, 2014; Wobrock et al, 2015). Ambele studii au utilizat protocoale pentru stimulare relativ similare (100 pulsuri la o frecvență de 10Hz la o intensitate de 110% din pragul motor individual) diferind doar numărul de ședințe (10 ședințe; 15 ședințe). Alte 2 studii au avut rezultate pozitive în ceea ce privește eficacitatea stimulării HF-rTMS a DLFPC stâng (Zhao et al, 2014; Li et al, 2016c) și au utilizat protocoale de stimulare relativ similare (Frecvența: 10 Hz sau 20 Hz, 10 Hz; intensitate: 80-110%; 110% din pragul

motor individual; număr pulsuri: 1500,1500; ședințe: 20,20). Având în vedere aceste studii experții europeni (Lefauceur et al, 2019) au redus nivelul de recomandare de la B la C pentru stimularea HF-rTMS a DLFPC stâng pentru tratamentul simptomelor negative a pacienților cu schizofrenie (posibil efect terapeutic).

O abordare cu totul diferită a fost propusă de Garg et al. (2016) în studiul sham-controlat realizat de aceștia. Autorii studiului au propus un protocol rTMS cu totul diferit ce a constat în stimularea cerebelului (partea vermală) la o frecvență de 5-7Hz, 600 pulsuri/sesiune, 10 sesiuni zilnice utilizând o bobină double-cone. Cei 40 de pacienți înrolați în studiu au fost egal randomizați pentru a primi fie stimulare reală, fie stimulare sham. Pacienții ce au fost tratați cu stimulare reală au obținut scoruri mult îmbunătățite pe scala PANSS comparativ cu cei care au fost tratați prin stimulare sham.

Aplicații TMS în abuzul de substanțe, adicții, craving

Abuzul și adicția de substanțe cum ar fi alcool, nicotina, cocaina, metamfetamine sau alte droguri reprezintă probleme majore de sănătate. Aceste afecțiuni sunt dificil de tratat și au o rată de recădere foarte ridicată chiar și atunci când sunt tratate corespunzător prin detoxifiere, intervenții farmacologice și psihologice (Fant et al, 2009; Heinz et al, 2009).

Motivul rațional pentru utilizarea rTMS în aceste afecțiuni are la bază disfuncția DLFPC ce joacă un rol important în mecanismele de control inhibitorii (top-down) și a mecanismelor de recompensă (Goldstein and Volkov, 2002; Wilson et al, 2004).

În ultimii ani 5 studii clinice de referință au abordat tratamentul adicției de alcool prin protocoale de rTMS. Del Felice et al, 2016 a evidențiat lipsa de eficacitate a protocoalelor rTMS (HF-rTMS la 10Hz, 100 pulsuri, 4 ședințe) în scăderea poftii de alcool la pacienții incluși în studiu. Jansen et al, (2015) a sugerat un efect benefic al stimulării cu LF-rTMS a DLFPC drept pentru îmbunătățirea controlului cognitiv pentru menținerea abstenenței. Un alt studiu Mishra et al, (2015) a arătat o reducere a scorurilor pentru craving la pacienții dependenți de alcool ce au fost tratați cu stimulare HF a

DLFPC stâng sau drept, 10 ședințe. În studiile efectuate de Ceccanti (2015), Addolorato (2017) și colaboratorii lor s-au obținut rezultate pozitive dar pe loturi mici de pacienți utilizând stimularea profundă Deep-rTMS. Deoarece nu există suficiente date pentru utilizarea rTMS la pacienții cu adicție și dependența de alcool, experții europeni nu au atribuit nici un fel de recomandare (Lefauceur et al, 2019).

În ceea ce privește dependența de nicotină experții europeni au atribuit un nivel de recomandare C (efect posibil) pentru protocoalele de stimulare HF-rTMS a DLFPC stâng a pacienților dependenți de nicotină (Lefauceur et al, 2019).

Studiile clinice ce vizează utilizarea protocoalelor de stimulare HF-rTMS a regiunilor frontale pentru pacienții cu dependențe de droguri, au obținut rezultate heterogene astfel și pentru această categorie de pacienți experții europeni nu au atribuit nici un fel de recomandare (Lefauceur et al, 2019). În aceeași situație se regăsesc și protocoalele rTMS ce vizează tratamentul jocului patologic de noroc și a tulburărilor de comportament alimentar.

Aplicații TMS în tulburările de anxietate

În prezent tulburările de anxietate sunt tratate prin medicație antidepresivă și/sau psihoterapie (în principal tehnici de psihoterapie cognitiv comportamentală). La mulți pacienți aceste intervenții sunt insuficiente pentru controlul simptomelor. Astfel din punct de vedere teoretic, protocoalele rTMS ar putea fi utilizate în a doua linie pentru tratamentul simptomelor anxioase reziduale.

În ceea ce privește tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de panică și fobiile specifice experții europeni nu au atribuit nici un fel de recomandare pentru utilizarea protocoalelor rTMS din cauza loturilor mici de pacienți ale studiilor, heterogenității frecvențelor de stimulare și a locului de stimulare (Lefauceur et al, 2019). Faptul că experții europeni nu au atribuit nici un fel de recomandare nu înseamnă că aplicațiile rTMS nu ar avea un efect clinic pozitiv asupra acestor afecțiuni ci faptul că până în prezent nu au fost realizate destule studii care să susțină potențialul efect al rTMS.

Aplicații TMS în tulburarea de stres posttraumatic (PTSD)

În tulburarea de stres posttraumatic (PSTD) abordările principale sunt reprezentate de stimulare HF sau stimulare LF a DLFPC drept. Stimularea cu HF a DLFPC drept timp de 10 ședințe a produs cele mai benefice efecte terapeutice pentru pacienții cu PTSD, efecte ce s-au menținut la un nivel semnificativ și la 3 luni după terminarea tratamentului (Boggio et al, 2010). Astfel având în vedere acest aspect și studiile clinice publicate în perioada 2014-2018 experții europeni au transformat nivelul C de recomandare (efect posibil) în nivel B de recomandare (efect probabil) pentru stimularea HF-rTMS a DLFPC drept (Lefauceur et al, 2019). În cazul stimulării LF-rTMS Watts et al, 2012 a observat o scădere a efectului terapeutic la 2 luni de la tratament, și datorită faptului că nu există destule studii care să susțină eficacitatea acestui tip de stimulare pentru tratamentul PTSD nu a fost posibilă atribuirea unui nivel de recomandare pentru acest protocol.

Aplicații TMS în tulburarea obsesiv compulsivă (OCD)

În tratamentul tulburării obsesiv compulsive (OCD) prin rTMS principale abordări constau în stimularea cu LF-rTMS sau HF-rTMS, utilizând o bobină focală sau non-focală, a mai multor zone corticale cum ar fi: DLFPC (drept sau stâng și drept), a cortexului drept orbitofrontal (OFC) sau a regiunilor mediale incluzând mPFC – ACC și (pre-)SMA (Lusicic et al, 2018). Principalele timpuri de stimulare sunt: stimularea LF-rTMS a regiunilor prefrontale/ orbitofrontale; stimularea cu HF-rTMS a regiunilor prefrontale și stimularea LF-rTMS a pre-SMA (aria motorie pre-suplimentară). Singurul tip de stimulare ce a primit un nivel C de recomandare (efect posibil) pentru tratamentul OCD de către experții europeni a fost stimularea LF a DLFPC drept (Lefauceur et al, 2019).

Concluzii

Aplicațiile de TMS reprezintă o variantă viabilă de tratament pentru mai multe afecțiuni psihiatrice cum ar fi depresia (nivel A de recomandare), tulburare de stres posttraumatic PTSD (nivel B de recomandare) schizofrenie

(halucinații auditive, simptome negative – nivel C de recomandare), tulburarea obsesiv compulsivă (nivel C de recomandare) și în dependența și adicția de nicotină (nivel C de recomandare). Acestea pot utiliza concomitent cu medicația prescrisă și intervențiile de psihoterapie, în general în linia a doua pentru pacienții cu forme rezistente la tratamentul convențional sau pentru pacienții la care aceste tratamente sunt insuficiente pentru controlul simptomelor.

Bibliografie

- [1] Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, Vassallo GA, Tarli C, Sestito L, et al. Deep transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in alcohol use disorder patients: effects on dopamine transporter availability and alcohol intake. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 450–61.
- [2] Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 27–36.
- [3] 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 Psychiat* 2007; 68: 416–21.
- [4] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M et al. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 128: 1774–1809.
- [5] Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000; 52: 319–30.
- [6] Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarrat J. Non invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 2: 1106–7.
- [7] Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul* 2009; 2: 50–4.
- [8] Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013b; 30: 614–23.
- [9] Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20: 110–6.
- [10] Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:E58–66.
- [11] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1683–92.
- [12] Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 992–9.
- [13] Bradfield NI, Reutens DC, Chen J, Wood AG. Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the standard reference position. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:232–9.
- [14] Ceccanti M, Inghilleri M, Attilia ML, Racciah R, Fiore M, Zangen A, et al. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93:283–90.
- [15] Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M, Klein E. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:387–93.
- [16] Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, Manganotti P, Masiero S, Cuoghi G, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2016; 158: 147–53.
- [17] Dell’Osso B, Oldani L, Camuri G, Dobrea C,

- Crevaschi L, Benatti B, et al. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation. *Eur Psychiatry* 2015;30:271–6.
- [18] Devlin JT, Watkins KE. Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 2007; 130: 610–22.
- [19] Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. CES-D depression scores are correlated with frontal EEG alpha asymmetry. *Depress Anxiety* 2001; 13:32–7.
- [20] Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord* 2016;200:6–14.
- [21] Eche J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Low- vs high- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Front Psychiatry* 2012;3:13.
- [22] Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:640–8
- [23] Fant RV, Buchhalter AL, Buchman AC, Henningfield JE. Pharmacotherapy for tobacco dependence. *Handb Exp Pharmacol* 2009(192): 487–510.
- [24] Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43:471–81.
- [25] Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson R, Daskalakis ZJ. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul* 2009b;2:234–7.
- [26] Fregni F, Pascual-Leone AP. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:383–93.
- [27] Garg S, Sinha VK, Tikka SK, Mishra P, Goyal N. The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency (theta range) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia: A randomized rater blind-sham controlled study. *Psychiatry Res* 2016;243:413–20.
- [28] George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Foust MJ, Burns C, et al. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiat* 2007;20:250–4.
- [29] George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962–70.
- [30] George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011;168:356–64.
- [31] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neuro-biological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642–52.
- [32] Heinz A, Beck A, Grusser M, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 2009;14:108–18.
- [33] Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50: 58–61.
- [34] Holzer M, Padberg F. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul* 2010; 3:181–3.
- [35] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
- [36] Jansen JM, van Wingen G, van den Brink W, Goudriaan AE. Resting state connectivity in alcohol dependent patients and the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:2230–9.
- [37] Jean-Pascal Lefaucheur, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, Massimo Cincotta, Mamede de Carvalho, Dirk De Ridder, Hervé Devanne, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipovic, Friedhelm C. Hummel, Satu K. Jääskeläinen,

- Vasilios K. Kimiskidis, Giacomo Koch, Berthold Langguth, Thomas Nyffeler, Antonio Oliviero, Frank Padberg, Emmanuel Poulet, Simone Rossi, Paolo Maria Rossini, John C. Rothwell, Carlos Schönfeldt-Lecuona, Hartwig R. Siebner, Christina W. Slotema, Charlotte J. Stagg, Josep Valls-Sole, Ulf Ziemann, Walter Paulus, Luis Garcia-Larrea. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5
- [38] Kang JI, Lee H, Jhung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2016;77: e1137-43.
- [39] Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2231-8.
- [40] Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467-75.
- [41] Kindler J, Homan P, Flury R, Strik W, Dierks T, Hubl D. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study. *Psychiatry Res* 2013a; 209:114-7.
- [42] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999b;56:315-20.
- [43] Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res* 2001;106:123-40.
- [44] Koek RJ, Yerevanian BI, Tachiki KH, Smith JC, Alcock J, Kopelowicz A. Hemispheric asymmetry in depression and mania. A longitudinal QEEG study in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;53:109-22.
- [45] Koops S, van Dellen E, Schutte MJ, Nieuwdorp W, Neggers SF, Sommer IE. Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations: Negative findings from a double-blind-randomized trial. *Schizophr Bull* 2016;42:250-7.
- [46] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
- [47] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2019 Dec 27. pii: S1388-2457(19)31279-9. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. [Epub ahead of print]
- [48] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E et al. (2011). *Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcranienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques.* *Neurophysiol Clin* 41: 221-295.
- [49] Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
- [50] Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham- controlled study. *Brain* 2014;137:2088-98.
- [51] Li CT, Hsieh JC, Huang HH, Chen MH, Juan CH, Tu PC, et al. Cognition-modulated frontal activity in prediction and augmentation of antidepressant efficacy: A randomized controlled pilot study. *Cereb Cortex* 2016a;26:202-10.

- [52] Li Z, Yin M, Lyu XL, Zhang LL, Du XD, Hung GC. Delayed effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2016c;240:333–5.
- [53] Lusicic A, Schruers KR, Pallanti S, Castle DJ. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1721–36.
- [54] Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 2015;8:965–73.
- [55] Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZ, Sarkar S, Nizamie SH. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;27:e54–9.
- [56] Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996a;46:499–502.
- [57] Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroReport* 1994;5:2517–20.
- [58] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348:233–7.
- [59] Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001;14:1405–11.
- [60] Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1999; 37:219–24.
- [61] Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011–36.
- [62] Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014;156:219–23.
- [63] Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014;156:219–23.
- [64] Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:57–65.
- [65] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.
- [66] Rossi S. Safety of transcranial magnetic stimulation: With a note on regulatory aspects. In: Miniussi C, Paulus W, Rossini PM, editors. *Transcranial brain stimulation*. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2013. p. 415–26.
- [67] Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry* 1983;18: 753–62.
- [68] Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1033–8.
- [69] Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176–9.
- [70] Simone Rossi, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, Alvaro Pascual-Leone and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical*

- Neurophysiology 120 (2009) 2008–2039
- [71] Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella JD, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1133–41.
- [72] Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of bipolar depression with deep tms: results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2593–601.
- [73] Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, et al. Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression: a randomized sham- controlled trial. *J ECT* 2017; 33: 190–7.
- [74] Wall CA, Croarkin PE, Maroney-Smith MJ, Haugen LM, Baruth JM, Frye MA, et al. Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26:582–9.
- [75] Watts BV, Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul* 2012; 5: 38–43.
- [76] Wilson SJ, Sayette MA, Fiez JA. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci* 2004;7:211–4.
- [77] Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 979–88.
- [78] Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul* 2014;7:559–63.
- [79] Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C, Zhong H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014; 26: 15–21.

Contribuția autorilor: conceptualizare: DC; designul cercetării: DC, validarea metodologiei IC; ED; BV, culegerea datelor , analiza datelor și / sau interpretarea datelor: DC, IC; ED; BV; scriere-pregătirea textului inițial DC; revizuire și editare: IC; ED; BV.

Conflict de interese: Nu există conflict de interese