

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymas gydant psichikos sutrikimus:
literatūros apžvalga**

**Application of Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Psychiatric
Disorders: Literature Review**

Studentė (vardas, pavardė), grupė: **Julija Rugelytė**, VI kursas, 13 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos
instituto Psichiatrijos klinika**

Darbo vadovas

Lekt. Marius Karnickas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. med. dr. Sigita Lesinskiene

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-14

Studento elektroninio pašto adresas: julija.rugelyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	1
SUMMARY	2
ĮVADAS	3
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	4
TMS METODO APRAŠYMAS.....	5
VEIKIMO MECHANIZMAS.....	5
PROTOKOLAI.....	6
ATLIKIMO METODIKA.....	8
PRAKTINIAI TAIKYMO ASPEKTAI.....	8
TMS TAIKYMAS GYDANT PSICHIKOS SUTRIKIMUS.....	10
DEPRESINIAI SUTRIKIMAI.....	10
DVIPOLIS AFEKTINIS SUTRIKIMAS.....	15
ŠIZOFRENIJA.....	17
OBSESINIS– KOMPULSINIS SUTRIKIMAS	22
POTRAUMINIO STRESO SUTRIKIMAS.....	25
PRIKLAUSOMYBĖS NUO PSICHOAKTYVIŲJŲ MEDŽIAGŲ	27
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	29
LITERATŪROS SĄRAŠAS	31

SANTRAUKA

Psichikos sutrikimų gydymas farmakologinėmis priemonėmis, psichoterapija tik iš dalies kompensuoja šių sutrikimų sukeltą naštą. Siekiant veiksmingai gydyti psichikos sutrikimus yra tiriami nauji gydymo metodai, o vienas iš jų – transkranijinė magnetinė stimuliacija. Šio darbo tikslas – apžvelgti, išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą ir apibendrinti transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymą, klinikinius aspektus gydant psichikos sutrikimus. Publikacijų ieškota MEDLINE (PubMed), Google Scholar, Web of Science, PsychINFO duomenų bazėse, iš kurių atrinkti 154 literatūros šaltiniai. Transkranijinė

magnetinė stimuliacija gali būti veiksminga priemonė gydant depresinius sutrikimus, dvipolio afektinio sutrikimo depresijos epizodą, pozityviusius (klausos haliucinacijas) ir negatyviusius šizofrenijos simptomus, obsesinį–kompulsinį sutrikimą, potrauminio streso sutrikimą, priklausomybę nuo alkoholio ar nikotino. Gydant depresinius sutrikimus rekomenduojama 4–6 savaites taikyti aukšto dažnio stimuliaciją, nukreiptą į kairę dorsolateralinę prefrontalinę žievę, žemo dažnio stimuliaciją, nukreiptą į dešinę dorsolateralinę prefrontalinę žievę, arba abipusę stimuliaciją. Atsaką į gydymą reikėtų vertinti ne mažiau nei po 20 stimuliacijos seansų, o po sėkmingo gydymo reikėtų stebėti, ar simptomai neatsinaujina. Klausos haliucinacijoms rekomenduojama taikyti žemo dažnio stimuliaciją, nukreiptą į dorsolateralinę prefrontalinę ar temporoparietalinę žievę, o negatyviųjų – į šias sritis nukreiptą aukšto dažnio stimuliaciją. Obsesinio–kompulsinio sutrikimo metu rekomenduojama bent 1–2 savaites taikyti žemo dažnio stimuliaciją, nukreiptą į dorsolateralinę prefrontalinę žievę. Aukšto dažnio transkranijinė magnetinė stimuliacija taip pat galėtų būti taikoma ir gydant potrauminio streso sutrikimą, tačiau trūksta duomenų, kurios smegenų srities stimuliavimas sukeltų didžiausią terapinį poveikį. Gydant priklausomybes nuo psichoaktyviųjų medžiagų taip pat gali būti taikoma transkranijinė magnetinė stimuliacija, nukreipta į dorsolateralinę prefrontalinę žievę. Vis dėlto, šioje apžvalgoje pateikti pasiūlymai yra preliminarūs, kadangi ateityje būtini didesnės apimties, kokybiškesni tyrimai, metaanalizės, kurios tvirtai pagrįstų transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymą gydant psichikos sutrikimus.

Raktažodžiai: Transkranijinė magnetinė stimuliacija; psichikos sutrikimai; depresiniai sutrikimai; dvipolis afektinis sutrikimas; šizofrenija; obsesinis–kompulsinis sutrikimas; potrauminio streso sutrikimas; priklausomybė nuo psichoaktyviųjų medžiagų.

SUMMARY

Pharmacological treatment of psychiatric disorders and psychotherapy only partially compensate the burden of these disorders. New treatment approaches are being researched to effectively treat psychiatric disorders and one of the new methods is transcranial magnetic stimulation. The aim of this thesis was to review, analyse recent scientific literature and summarise the application and clinical aspects of transcranial magnetic stimulation in treating mental disorders. Publications were searched in MEDLINE (PubMed), Google Scholar, Web of Science, PsychINFO databases, from which 154 literature sources were selected. Transcranial magnetic stimulation may be an effective treatment for depressive disorders, depressive episode of bipolar affective disorder, positive (auditory hallucinations) and negative

symptoms of schizophrenia, obsessive–compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and alcohol and nicotine addictions. For treating depressive disorders high–frequency stimulation targeting the left dorsolateral prefrontal cortex, low–frequency stimulation targeting the right dorsolateral prefrontal cortex or bilateral stimulation is recommended for 4–6 weeks. Response to treatment should be assessed at least after 20 sessions of transcranial magnetic stimulation and symptoms should be monitored for recurrence after the successful treatment. Low-frequency stimulation targeting the dorsolateral prefrontal cortex or temporoparietal cortex is recommended for auditory hallucinations and high-frequency stimulation targeting these areas is recommended for negative symptoms of schizophrenia. For obsessive-compulsive disorder 1–2 weeks long low–frequency stimulation targeting the dorsolateral prefrontal cortex is recommended. High–frequency stimulation could also be used in the treatment of post–traumatic stress disorder, but data is lacking on which brain region transcranial magnetic stimulation would have the greatest therapeutic effect. Stimulation targeting the dorsolateral prefrontal cortex may also be used in the treatment of psychoactive substance addictions. However, the suggestions made in this review are preliminary, as larger, high–quality randomised trials and meta-analyses are needed in the future to provide a strong rationale for use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation; psychiatric disorders; depressive disorders; bipolar affective disorder; schizophrenia; obsessive–compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; psychoactive substance dependence.

ĮVADAS

Psichikos sutrikimams būdingi mąstymo, suvokimo, emocijų, elgesio pakitimai, kurie gali reikšmingai sutrikdyti kasdieninį asmens funkcionavimą (1). Farmakologinėmis priemonėmis ir psichoterapija bandoma gydyti šiuos sutrikimus, tačiau šiuo metu taikomos intervencijos tik iš dalies kompensuoja ligų sukeltą naštą ir didžiąją dalį asmenų klinikiniai simptomai išlieka ir po taikyto gydymo (2). Dėl šių priežasčių ieškoma naujų gydymo būdų, kurie galėtų efektyviai sumažinti pasireiškiančius psichikos sutrikimų simptomus (3).

Pirmą kartą 1985 m. A. Barkeris sukonstravo transkranijinės magnetinės stimuliacijos (TMS) prietaisą, kuris galėjo sukelti pakankamai stiprų magnetinį lauką, kuriuo būtų stimuliuojama motorinė galvos smegenų žievė ir įvyktų smulkiųjų pirštų raumenų susitraukimas (4). Nuo to laiko TMS tapo vertinga priemone, skirta tirti smegenų ir jų sričių

funkcijas, neurologinių, psichikos sutrikimų patofiziologinius mechanizmus (5). Naujausios žinios apie sutrikusias smegenų grandinių (angl. *brain circuits*) funkcijas, nervinio aktyvumo disbalansą šių sutrikimų metu paskatino tobulinti TMS technologiją (6). XX a. pabaigoje buvo pastebėta, kad ši stimuliacija gali sukelti ir terapinį poveikį. TMS galimai atkuria pakitusį nervinį aktyvumą, smegenų tinklų pokyčius, kurie susiję su sutrikimų simptomų pasireiškimu (7,8). Šiuo metu didelės apimties tyrimais jau įrodyta, kad TMS yra veiksmingas metodas neuropatiniam skausmui, degeneracinėms centrinės nervų sistemos ligoms, depresiniams sutrikimams gydyti (9). Tačiau taip pat šiuo metu aktyviai atliekami moksliniai tyrimai, kurie suteikia pagrindo manyti, kad TMS galėtų būti taikoma ir gydant daugelį kitų psichikos sutrikimų, pavyzdžiui, dvipolį afektinį sutrikimą, šizofreniją, obsesinį–kompulsinį sutrikimą ar priklausomybes nuo psichoaktyviųjų medžiagų (3,9).

Šio darbo tikslas yra išnagrinėti, apžvelgti ir apibendrinti naujausią mokslinę literatūrą, aprašančią transkranijinę magnetinę stimuliaciją, jos taikymą gydant įvairius psichikos sutrikimus bei pateikti išvadas ir pasiūlymus, kokiems sutrikimams klinikinėje praktikoje rekomenduotina taikyti šį neinvazinį gydymo metodą.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Buvo atlikta mokslinių tyrimų, straipsnių, sisteminių apžvalgų, metaanalizių paieška naudojant MEDLINE (PubMed), Google Scholar, Web of Science, PsychINFO mokslinių tyrimų duomenų bazes ir paieškos sistemas. Vykdamas paiešką buvo naudoti anglų kalba įvedami šie raktiniai žodžiai ir jų junginiai: „transcranial magnetic stimulation“ IR „clinical applications“ ARBA „safety“ ARBA „mental disorders“ ARBA „depression“ ARBA „depressive disorder“ ARBA „bipolar affective disorder“ ARBA „bipolar depression“ ARBA „mania“ ARBA „schizophrenia“ ARBA „hallucinations“ ARBA „auditory hallucinations“ ARBA „negative symptoms“ ARBA „obsessive-compulsive disorder“ ARBA „posttraumatic stress disorder“ ARBA „alcohol dependence“ ARBA „nicotine dependence“. Į šia literatūros apžvalgą įtraukti 1985–2023 m. anglų kalba publikuoti straipsniai bei tyrimai. Prioritetas teiktas publikuotoms gydymo gairėms, rekomendacijoms, aukščiausią įrodymų lygį turinčioms sisteminiams apžvalgoms bei metaanalizėms. Atsitiktinių imčių tyrimai į apžvalgą buvo įtraukti tuo atveju, jei aprašoma tema nėra publikuotų sisteminių apžvalgų ar metaanalizių.

Atlikus pirminę paiešką buvo rastos 853 publikacijos, peržiūrėti jų pavadinimai, santraukos. Atmesti darbo temos neatitinkantys, pasikartojantys tyrimai. Tuomet nuosekliai buvo peržiūrėtos likusios 461 pilno teksto publikacijos. Iš šių buvo atrinktos 154 temų

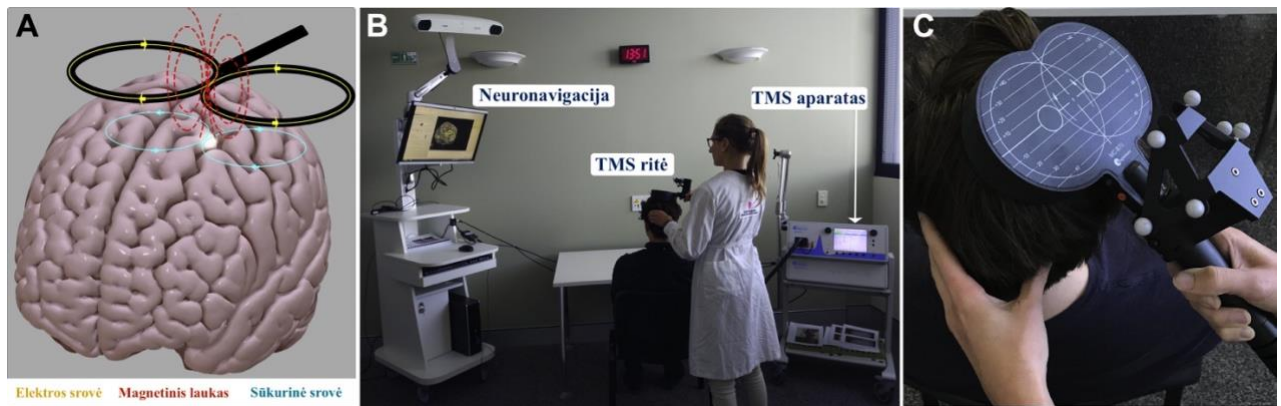
atitinkančios publikacijos, kurios ir įtrauktos į šią literatūros apžvalgą. Remiantis išnagrinėtais literatūros šaltiniais buvo aprašytas TMS veikimo mechanizmas, protokolai, atlikimo metodika, praktiniai taikymo aspektai ir galimas TMS taikymas gydant psichikos sutrikimus (depresinius sutrikimus, bipolinį afektinį sutrikimą, šizofreniją, obsesinį–kompulsinį sutrikimą, potrauminį streso sutrikimą, priklausomybes nuo psichoaktyviųjų medžiagų).

TMS METODO APRAŠYMAS

VEIKIMO MECHANIZMAS

Transkranijinės magnetinės stimuliacijos veikimas paremtas elektromagnetinės indukcijos principu. Pirmą kartą 1831 m. šį principą aprašė M. Faradėjus kaip greitai kintančio magnetinio lauko savybę indukuoti elektros srovę gretimame uždareme laidininke. TMS atveju greitai kintantį magnetinį lauką padeda sukurti vielinė (magnetinė) ritė. Ja generuojami trumpi, greitai besikeičiantys elektrinės srovės impulsai, kurie indukuoja magnetinio lauko impulsą. Uždaras laidininkas, kuris yra indukuojamas magnetinio lauko impulso – galvos smegenys. Tokie magnetinio lauko impulsai gali indukuoti elektros srovę, sukelti veikimo potencialą bei paviršinių neuronų aksonų depoliarizaciją veikiamoje galvos smegenų žievės srityje (*I paveikslas (A)*) (10). Smegenyse indukuojamas elektrinis impulsas ir jo stiprumas priklauso nuo įvairių parametrų: magnetinio impulso bangos formos, ritės formos bei jos padėties galvos atžvilgiu, stimuliacijos intensyvumo, dažnio, režimo ir jaudinamųjų neuronų (10).

TMS prietaisą (*I paveikslas (B)*) sudaro maitinimo šaltinis, kuriuo kondensatoriai yra „įkraunami“, o vėliau „iškraunami“ per ritę – taip sukuriamas magnetinio lauko impulsas (11). Magnetinė ritė (*I paveikslas (C)*), dedama lygiagrečiai galvos paviršiui, sukelia statmeną jos plokštumai magnetinio lauko impulsą, kuris gali prasiskverbti pro galvos odą, kaukolės kaulus ir pasiekti smegenis (12). Magnetinės ritės formos gali būti įvairios: apskritos, aštuoniukės, H raidės, dvigubo kūgio ir kitos (13). Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamos aštuoneto formos ritės, nes tokių ričių sukeltas magnetinis srautas yra stipresnis bei fokusuotas viename taške, dviejų apskritimų sankirtoje (11).



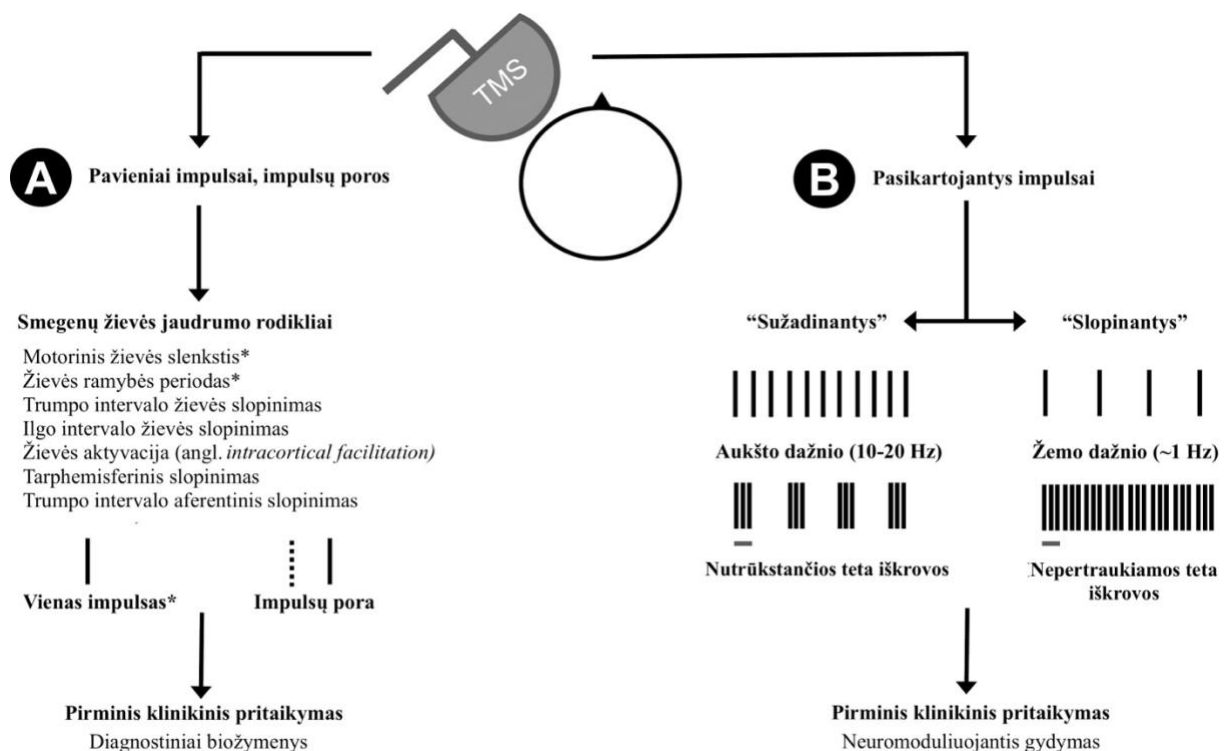
1 paveikslas. Sukelto srovės srauto bei magnetinio lauko schema (A) ir TMS aparato (B), aštuoniukės formos ritės (C) nuotraukos. Cocchi L, Zalesky A. Personalized Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018 Sep 1;3(9):731–41.

Yra atlikta daugybė mokslinių tyrimų, aiškinančių transkranijinės magnetinės stimuliacijos sukkelto magnetinio lauko poveikį smegenims, tačiau tikslus fiziologinis veikimo mechanizmas vis dar nėra iki galo aiškus. Manoma, kad pagrindinis TMS poveikio mechanizmas yra smegenų žievės neuronų aksonų depoliarizacija, o tai gali lemti neuronų, jų sinapsių bei neuronų tinklo aktyvumo pokyčius (14,15). Taip pat literatūroje aprašomas ir kitas TMS poveikis centrinei nervų sistemai, kaip antai, glijos ląstelių aktyvinimas, kraujo ir smegenų barjero pralaidumo pokytis, vazodilatacija, intraląstelių jonų pernašos pokytis, neuromediatorių aktyvinimas, neuronų metabolizmo pokyčiai, baltyminių signalų perdavimo ir transkripcijos pokytis ląstelėse (16–18). Yra duomenų, kad ne tik tiesioginė CNS stimuliacija turi įtakos šio metodo efektyvumui. TMS taip pat gali sužadinti periferinę nervų sistemą, nes mechaniškai stimuliuoja galvos odos receptorių, kietojo smegenų dangalo neuronų aksonus, klausos receptorių (19,20). Be to, vis daugiau tyrimų pabrėžia, kad atsakas į stimuliaciją priklauso ir nuo tokių veiksnių kaip amžius, lytis, hormonų koncentracija organizme, kognityvinė būseną, fizinis aktyvumas, genetika, paros laikas bei paciento vartojami farmakologiniai preparatai (18,21–23). Taip pat yra žinoma, kad tokie vaistai kaip benzodiazepinai ar didelės prieštraukulinių vaistų dozės gali sumažinti TMS efektyvumą padidindami neuroninių tinklų sujaušinimo slenkstį (24).

PROTOKOLAI

Transkranijinė magnetinė stimuliacija gali būti taikoma tam tikrais protokolais, kurių apibendrinimas pateiktas 2 paveiksle. TMS gali būti taikoma pavieniais impulsais, impulsų

poromis arba pasikartojančių impulsų srautais (12). Vieno impulso TMS plačiausiai taikoma neurofiziologiniuose tyrimuose. Taip pat, taikant tokią stimuliaciją, galima nustatyti paciento motorinės žievės slenkstį, pagal kurį bus parenkamas magnetinio impulso stiprumas (25). Porinių impulsų TMS protokolai naudojami žieviniam sužaditimui ir smegenų sričių tarpusavio ryšiui registruoti. TMS prietaisais galima atlikti ir pasikartojančių impulsų (kartotinę) transkranijinę magnetinę stimuliaciją (kTMS; angl. *repetitive TMS*). Jei stimuliuojama apie 1 Hz dažniu, tam tikra galvos smegenų dalis yra slopinama, jei 5 ir daugiau Hz dažniu – sužadinama (11,13). Giliosios TMS metu gali būti stimuliuojamos gilesnės smegenų sritys. Tokios stimuliacijos metu yra naudojama H raidės formos ritė ir dėl jos sukuriama magnetinio lauko požievinėse smegenų srityse įvyksta ląstelių depoliarizacija. Teta iškrovų stimuliacija (TIS; angl. *theta burst therapy*) – naujesnė TMS rūšis. Įrodyta, kad stimuliacija teta iškrovomis greitai ir veiksmingai moduliuoja smegenų žievę bei jos aktyvumą (26). Gali būti naudojami skirtingi TIS protokolai – nepertraukiamų ir nutrūkstančių iškrovų režimai, kurių efektas atitinka aukšto ir žemo dažnio kTMS. Nepertraukiamų teta iškrovų stimuliacijos metu į smegenų žievę siunčiami 300–600 impulsų be pertraukos, o nutrūkstančių TIS metu – 30 impulsų kas 10 sekundžių, iš viso – 600 impulsų (27). Teta iškrovų stimuliacijos poveikis smegenų žievei yra panašus į kTMS, tačiau TIS dažniausiai trunka mažiau nei 5 min., kai tuo tarpu kTMS – 25–45 min.



2 paveikslas. Dažniausiai taikomi TMS protokolai. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Chapter 5 - Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications.

D'Esposito M, Grafman JH. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2019. p. 73–92. (The Frontal Lobes; t. 163).

ATLIKIMO METODIKA

Stimuliavimo intensyvumas nustatomas kiekvienam asmeniui individualiai, remiantis motoriniu ramybės slenksčiu (angl. *resting motor threshold*) (28). Motorinis ramybės slenkstis apibūdina mažiausią intensyvumą, kurio reikia, kad ramybėje 5–10 TMS impulsų, siunčiamų į motorinę smegenų žievę, sukeltų bent 50 μ V motorinį potencialą rankos raumenyse. Šis matmuo pasižymi pastovumu tarp asmenų (pacientų ar tiriamųjų), tačiau gali priklausyti nuo skirtingų TMS prietaisų bei gali keistis gydymo metu (29).

Taikant TMS svarbu žinoti tikslią stimuliacijos vietą. Kadangi TMS – neinvazinis stimuliavimo metodas, lokalizuoti magnetinę ritę reikiamoje padėtyje (ties tikslia žievės sritimi) padeda infraraudonaisiais spinduliais paremta neuronavigacinė sistema, kuri pavaizduota *1 paveiksle (B)* (25,30,31). Paciento ar tiriamojo anatominiai orientyrai (nosies sparneliai, ausies kramslys ir abiejų akių vidiniai kampai) yra pažymimi neuronavigaciniu davikliu, registruojami detektoriaus, tada kompiuterinėje programoje sukuriamas trimatis smegenų vaizdas, kuriuo remiantis specialistas gali orientuoti magnetinę ritę ir jos impulsus tiksloje smegenų srityje (32).

PRAKTINIAI TAIKYMO ASPEKTAI

Transkranijinė magnetinė stimuliacija yra saugus ir daugelio pacientų gerai toleruojamas gydymo metodas, pasižymintis ne vienu privalumu. TMS yra neinvazinė procedūra, kuri gali būti taikoma kaip papildomas gydymo metodas kartu su farmakoterapija ir/ar psichoterapija. TMS metu nereikalinga anestezija, o dėl šios priežasties stimuliaciją galima taikyti ambulatorinėmis sąlygomis bei išvengti su anestezija susijusio nepageidaujamo poveikio (alerginių reakcijų, pykinimo, hipotenzijos, bradikardijos). TMS metu stimuliuojama kiekvienam pacientui individualiai nustatyta tiksli smegenų sritis, atsakinga už tam tikrų simptomų atsiradimą, o tai taip pat padeda išvengti sunkių sisteminių nepageidaujamų reiškinių. Be to, įrodyta, kad kai kurių sutrikimų atveju, pavyzdžiui, depresijos, TMS terapinis poveikis gali išlikti nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių.

Nors transkranijinė magnetinė stimuliacija yra laikoma efektyviu ir saugiu gydymo metodu, tačiau prieš taikant šį gydymo metodą reikia atsižvelgti į galimas TMS taikymo rizikas ir sukliamą šalutinį poveikį. TMS gali sukelti nežymų galvos skausmą, odos dirginimą, svaigimą, kaklo raumenų skausmą ar sustingimą, skausmingą raumenų susitraukimą,

praeinančią spengimą ar klausos sutrikimą, sinkopę, pykinimą, nuovargį, sujaudinimą, hipomanijos epizodą (33–35). Dažniausiai vietinis TMS sukeltas diskomfortas išnyksta per kelias valandas po taikytos procedūros. Taip pat literatūroje aprašomas ir sunkus, tačiau retas šalutinis gydymo TMS poveikis – traukulių priepuolis (34). Pasak literatūros, taikant aukšto dažnio kTMS priepuolio pasireiškimo dažnis epilepsija sergantiems asmenims – 1,4%, o bendroje populiacijoje – mažesnis nei 1% (35). Sumažinti traukulių pasireiškimo slenkstį gali ir tam tikri veiksniai (miego trūkumas, karščiavimas, elektrolitų disbalansas, gausus kofeino, alkoholio, kokaino vartojimas) bei vaistai (tricikliai antidepresantai, selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, klozapinas, olanzapinas ir kiti), tačiau remiantis 2021 m. ekspertų grupės TMS saugumo rekomendacijomis, net ir esant šiems veiksniams specialiųjų atsargumo priemonių imtis nereikia (33,36).

1 lentelė. Transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymo kontraindikacijos.

Absoliučios TMS kontraindikacijos	Reliatyvios TMS kontraindikacijos
Metaliniai galvos smegenų implantai: - Stimuliatoriai - Elektrodai - Pooperaciniai aneurizmų klipai - Programuojami ventrikuloperitoniniai šuntai	Kochleariniai implantai
	Implantuojamas kardioverteris–defibriliatorius
	Širdies stimulatorius
	Vaistai, mažinantys traukulių pasireiškimo slenkstį
	Epilepsija
	Anamnezėje: - Traukulių priepuolis - Galvos trauma - Sinkopės - Insultas - Trauminis galvos smegenų sužalojimas
	Nėštumas

TMS yra kontraindikuotina pacientams, turintiems metalinius galvos implantus (smegenų stimulatorius ar elektrodus, pooperacinius aneurizmų klipus, kochlearinius implantus, feromagnetinius dantis), širdies stimuliatorių ar implantuojamą kardioverterį–defibriliatorių, sergantiems epilepsija, turintiems struktūrinių smegenų anatomijos pakitimų (aneurizma, navikas, praeityje buvęs insultas, išsėtinė sklerozė) (33,35). Absoliuti TMS taikymo kontraindikacija yra metaliniai galvos implantai (1 lentelė). Kiti veiksniai literatūroje

apibūdinami kaip reliatyvūs, tad prieš taikant TMS gydytojas su pacientu turėtų aptarti su procedūra susijusią riziką ir įspėti apie galimą nepageidaujamą TMS poveikį (33,35). Atsargiai reikėtų taikyti TMS ir nėščioms moterims. Nors šiuo metu mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad kTMS sukelia tik minimalią riziką motinai ir vaisiui, tačiau šią informaciją reikėtų patikslinti didesnės apimties studijomis (33).

Prieš taikant TMS gydytojas turėtų atsakingai įvertinti paciento ligos istoriją, patikrinti, ar pacientas neturi kontraindikuotinių veiksnių ir/ar būklių, išsiaiškinti paciento vartojamus vaistus ir psichoaktyvias medžiagas (PAM) (37). Jei paciento anamnezė nežinoma, rekomenduotina atlikti vaizdinį tyrimą (kompiuterinę tomografiją), norint aptikti metalinius galvos implantus (35). Be to, prieš pirmąją TMS procedūrą, dėl galimų metalinių burnos implantų, kiekvieną pacientą turėtų apžiūrėti gydytojas odontologas (37). Elektroencefalografijos tyrimas taip pat turėtų būti atliekamas kiekvienam pacientui, kadangi jo išvados gali atsispindėti nenormalus smegenų aktyvumas, dėl kurio TMS gali būti kontraindikuotina (33). Gydytojas pacientui turėtų suteikti informaciją apie TMS naudą ir riziką, suteikti galimybę pacientui priimti informuotą sprendimą. Prieš pat procedūrą siūloma įspėti pacientą, kad seanso metu nereikėtų dėvėti akinių, papuošalų, klausos gerinimo prietaisų (33). Prieš pirmąją TMS procedūrą kiekvienam pacientui turėtų būti nustatomas motorinis ramybės slenkstis, kad būtų parinktas individualus stimuliacijos intensyvumas (35). Be to, jei pacientas jaučia žymų diskomfortą procedūros metu, siūloma 30 min. prieš seansą dirginamą ar skausmingą vietą šaldyti ledu, skirti vietinį anestetiką ar premedikaciją analgetikais (ibuprofenu, paracetamoliu) (37). Taip pat TMS metu pacientui rekomenduotini ausų kištukai ar klausą apsaugančios ausinės (33,34). McClintock *et al.* TMS taikymo gairėse taip pat rekomenduojama stebėti paciento būklę viso TMS gydymo laikotarpiu – ar nesikeičia vaistų, PAM vartojimas, miego trukmė (37). Būtent šių veiksnių pokyčiai gali keisti žievės jaudrumą ir traukulių pasireiškimo slenkstį, todėl jiems atsiradus rekomenduotina iš naujo nustatyti paciento motorinį ramybės slenkstį.

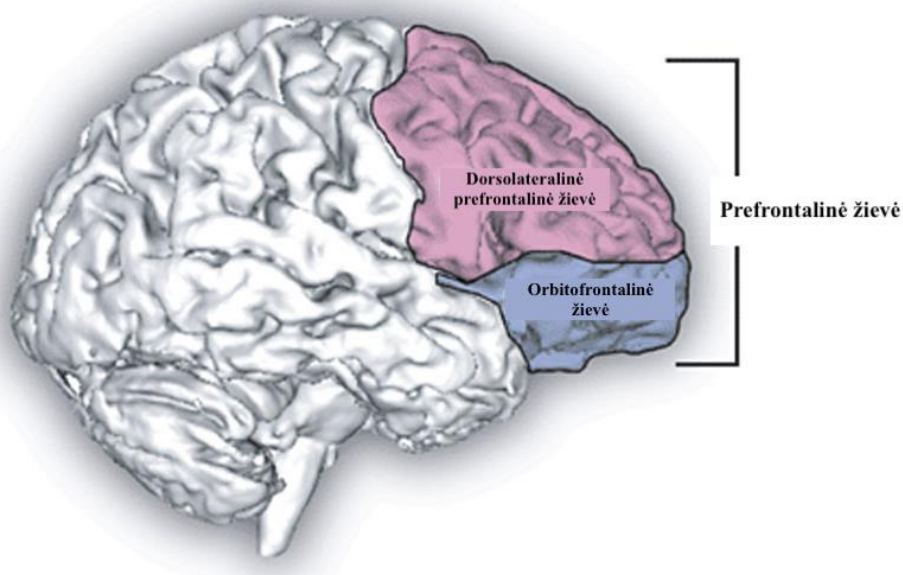
TMS TAIKYMAS GYDANT PSICHIKOS SUTRIKIMUS

DEPRESINIAI SUTRIKIMAI

Depresiniai sutrikimai – paplitusios ligos, 2021 m. Lietuvoje 65879 pacientai turėjo depresijos epizodo ar pasikartojančio depresinio sutrikimo diagnozę (38). Šis sutrikimas dažnai būna lėtinis, recidyvuojantis, dėl to gali sukelti didelę socialinę bei ekonominę naštą (1).

Depresijai gydyti yra rekomenduojami farmakologiniai preparatai, psichoterapija, elektros impulsų terapija bei neinvaziniai smegenų stimuliavimo metodai. Vienas iš siūlomų smegenų stimuliavimo metodų – transkranjinė magnetinė stimuliacija. TMS pranašumas prieš kitus depresinio sutrikimo gydymo metodus yra tas, kad ši nesukelia tokio šalutinio poveikio kaip svorio augimo, laikino pažintinių funkcijų sutrikimo, taip pat TMS procedūrų atlikimui nereikalinga anestezija.

Depresijos patofiziologiniai mechanizmai mokslininkus domina ne vieną dešimtmetį. Remiantis pastarųjų dešimtmečių publikacijomis, tiriančiomis smegenų funkcinius ir anatominius pokyčius, nustatyta, kad depresiniai sutrikimai gali būti susiję su kairiojo pusrutulio pokyčiais, smegenų hipoperfuzija, limbinių ir įvairių funkcinių tinklų disreguliacija (39–42). Taip pat atlikti neurovaizdiniai tyrimai įrodė, kad pacientams sergantiems depresiniu sutrikimu būdingas kairiosios dorsolateralinės prefrontalinės žievės (DLPFŽ) hipoktyvumas ir dešinėsios DLPFŽ hiperaktyvumas (43,44). Toks disbalansas tarp smegenų pusrutulių yra susijęs su neurobiologiniais ir metaboliniais pokyčiais žievėje. Siekiant atkurti nervinio aktyvumo disbalansą prefrontalinėse srityse, aktyvinanti (aukšto dažnio) TMS yra taikoma kariajai DLPFŽ, o slopinanti (žemo dažnio) stimuliacija – dešiniajai DLPFŽ, taip pat gali būti taikomas šių abiejų stimuliacijų derinys. Be to, nustatyta, kad dorsolateralinė prefrontalinė žievė yra sinapsiškai susijusi su limbine sistema, o ši su už nuotaikos reguliaciją atsakingais centrais (dryžuotuoju kūnu, gumburu, priekine juostine žieve), todėl sumažėjęs ar padidėjęs DLPFŽ aktyvumas gali sąlygoti sutrikusią nuotaikos reguliaciją (45). Dorsolateralinės prefrontalinės žievės padėtis smegenų modelyje pavaizduota 3 paveiksle.



3 paveikslas. Dorsolateralinės prefrontalinės ir orbitofrontalinės žievės padėtys. Yin H. *Why is the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) the favorite region to stimulate?* [Internet]. *New Frontiers Psychiatry & TMS | Milwaukee Psychiatrist*. 2019 [žiūrėta 2023 Balandžio 30]. Adresas: <https://www.newfrontierspsychiatry.com/why-is-the-dorsolateral-prefrontal-cortex-dlpfc-the-favorite-region-to-stimulate/>

Kartotinės TMS poveikis tirtas ne vienerius metus ir šio metodo antidepresinis poveikis įrodytas dideliais daugiacentriais atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais ir metaanalizėmis (46–51). Remiantis kTMS efektyvumo įrodymais, Amerikos maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*) dar 2008 m. patvirtino kTMS kaip veiksmingą metodą suaugusiųjų depresiniam sutrikimui bei gydymui atspariai depresijai (angl. *treatment-resistant depression*) gydyti. Pasak Amerikos psichiatrų asociacijos (angl. *American Psychiatric Association*) klinikinio kTMS taikymo depresijai gydyti rekomendacijų ir kitų publikuotų mokslinių apžvalgų bei tyrimų, šis metodas taip pat gali būti efektyvus, kai taikomas gydyti postanatalinę depresiją, vaikų ir paauglių depresinį sutrikimą (37,52,53). Remiantis Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo tinklo (CANMAT, angl. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) depresijos gydymo rekomendacijomis, kTMS yra rekomenduojama kaip pirmos eilės intervencija pacientams po vieno nesėkmingo gydymo antidepresantais kurso (54). Be to, rekomenduotina, kad klinikinėje praktikoje kTMS būtų taikoma kaip papildomas ar alternatyvus gydymo metodas, derinant farmakoterapiją, psichoterapiją ir kitus efektyvius depresijos gydymo būdus (54,55).

Gydant depresinį sutrikimą gali būti taikomi įvairūs stimuliavimo protokolai: žemo dažnio kTMS virš dešinėsios DLPFŽ, aukšto dažnio kTMS virš kairiosios DLPFŽ ar šių abiejų režimų junginys (I lygio įrodymai) (54). Remiantis Mutz *et al.* publikuotos metaanalizės ir sisteminės apžvalgos duomenimis ($n=6750$), atsako į aukšto dažnio kairiąją DLPFŽ stimuliaciją įvertis yra 3,75 karto didesnis nei imitacinės stimuliacijos (95% pasikliautinis intervalas (PI) = 2,44 iki 5,75), o remisijos įvertis didesnis 2,52 karto (95% PI= 1,62 iki 3,89) (56). Be to, 2022 m. atliktame retrospektyviniame tyrime, įtraukusiame 77 pacientus, nustatyta, kad aukšto dažnio kTMS, nukreipta į kairę DLPFŽ, gali būti veiksminga ir gydant nerimastingos depresijos epizodą (57). Būtent todėl pirmo pasirinkimo standartinis kTMS protokolas nurodo stimuliuoti kairiąją DLPFŽ 10 Hz dažniu, 110–120% motorinio ramybės slenksčio intensyvumu, apie 4–6 savaites, atliekant stimuliacijos seansus vieną kartą per dieną (54,58). Stimuliacija tris kartus per savaitę taip pat yra veiksminga, tačiau pagerėjimas yra šiek tiek lėtesnis (59). Remiantis CANMAT depresijos gydymo gairėmis, didžiausias TMS

terapinis poveikis gydant depresiją pasireiškia po 26–28 seansų, todėl prieš nutraukiant pradėtą gydymo protokolą, rekomenduotina atlikti 20 seansų ir jei stebimas pagerėjimas, gydymas kTMS gali būti pratęstas iki 25–30 seansų (54).

Aktyviai tiriami ir „pagreitinanti“ TMS protokolai. Tokiu atveju taikomi nuo 2 iki 10 seansų per dieną, siekiant greičiau pabaigti gydymo kursą (60). Tyrimų rezultatuose stebima, kad būtent pagreitinanti kTMS protokolai gali turėti reikšmingą ir greitą terapinį poveikį mintims apie savižudybę, tačiau vis dar reikalingi didesnių imčių tyrimai (61,62). Taip pat daugėja įrodymų, kad gilioji TMS, nukreipta į prefrontalinę žievę, gali sumažinti depresijos epizodo metu pasireiškiančią apatiją (63,64).

Vienas iš naujausių ir šiuo metu perspektyviausių kTMS protokolų yra Stanfordo neuromoduliacinė terapija (angl. *Stanford neuromodulation therapy*). Šio protokolo pagrindas – pagreitinta nutrūkstančių teta iškrovų stimuliacija (1800 impulsų 10 kartų per dieną, savaitę laiko į kairiąją DLPFŽ). 2020 m. Cole *et al.* publikuotame dvigubai aklame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, taikant būtent šį kTMS protokolą depresiniam sutrikimui gydyti, simptomų sumažėjimo įvertis siekė 90% jau po 5 dienų gydymo (65). Šio tyrimo rezultatai daug žadantys, tačiau į tyrimą buvo įtraukti tik 30 depresiniu sutrikimu sergančių pacientų, todėl Stanfordo neuromoduliacinė terapija klinikinėje praktikoje dar nėra taikoma – būtina atlikti daugiau prospektyvinių tyrimų.

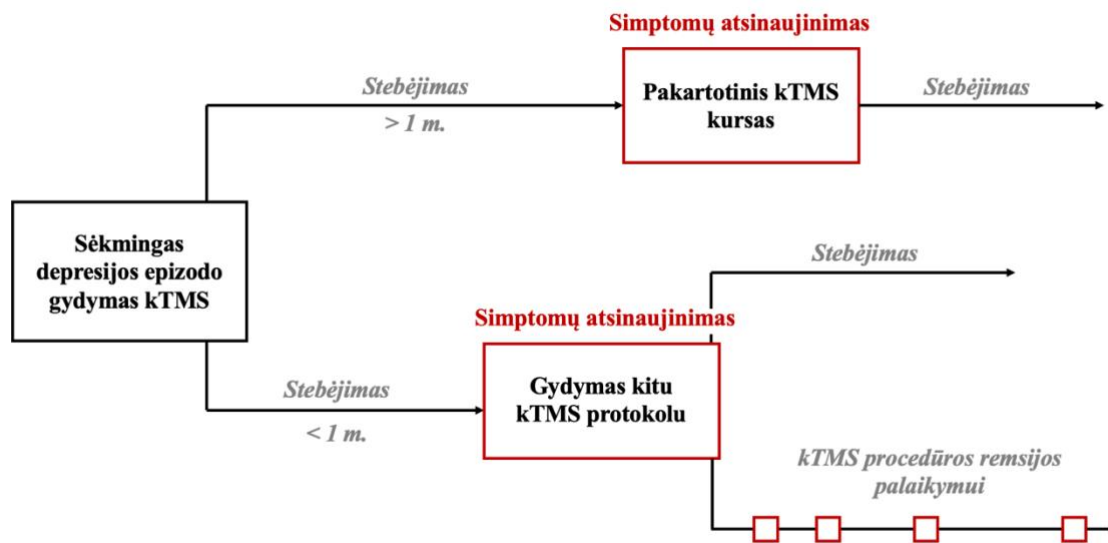
2 lentelė. Nuo paciento priklausantys veiksniai, galintys turėti įtakos kTMS efektyvumui gydant depresinius sutrikimus.

Stipresnis kTMS poveikis	Silpnesnis kTMS poveikis
Moterys	Vyrai
Jaunesni nei 65 metų pacientai	Vyrauja somatiniai simptomai
Lengvesni depresijos simptomai	Depresija su išreikštu nerimu
Pradedama taikyti depresijos epizodo pradžioje	Depresija su psichozės simptomais
Vyrauja emociniai, kognityviniai simptomai	

Yra žinoma, kad TMS efektyvumui gydant depresinius sutrikimus įtakos gali turėti ir nuo paciento priklausantys veiksniai (2 lentelė). Pavyzdžiui, 2014 m. publikuotoje metaanalizėje buvo nustatyta, kad stipresnis terapinis kTMS poveikis pasireiškia moterims nei vyrams (66). Taip pat įrodyta, kad terapinis TMS poveikis didesnis, jei pacientai yra jaunesni nei 65 m., esant lengviems depresijos simptomams, jei kTMS pradedama taikyti depresijos epizodo pradžioje (9). Geresnis atsakas į kTMS taip pat stebėtas, jei depresijos metu vyrauja

emociniai ar kognityviniai depresijos simptomai, pavyzdžiui, interesų rato sumažėjimas, o ne somatiniai, su kūno pojūčiais susiję, simptomai (67). Amerikos psichiatrų asociacijos gairės nurodo, kad sumažėjęs atsakas į kTMS gali būti būdingas nuotaikos sutrikimams su ryškiu nerimu ar psichozės simptomais, tačiau vis dar trūksta išsamesnių tyrimų šiam ryšiui pagrįsti (37).

Ilgalaikė depresinio sutrikimo remisija yra vienas iš didžiausių šių dienų iššūkių psichikos sveikatos priežiūros sistemoje. Pacientams, pasiekusiems depresinio sutrikimo remisiją, tikimybė, kad liga per metus atsinaujins, siekia 40–65% (68). 2018 m. publikuotoje literatūros apžvalgoje bei 2022 m. sisteminėje apžvalgoje pabrėžiamas kTMS veiksmingumas ne tik ūmaus depresijos epizodo metu, bet ir taikant kTMS kaip palaikomąjį gydymą (55,56). Sisteminės apžvalgos rezultatai pažymi, kad depresinio sutrikimo epizodui vieną kartą taikyta ir buvusi veiksminga kTMS, yra veiksminga ir vėliau, kartotinai skyrus gydymą kTMS atsinaujinusio depresijos epizodo metu. Depresinių sutrikimų palaikomojo gydymo kTMS taktika pavaizduota 4 paveiksle. Po vieno sėkmingo kTMS kurso, pacientai turėtų būti reguliariai stebimi (stebėjimo laikas priklauso nuo ligos sunkumo, klinikinės eigos), ar depresijos simptomai nesikartoja. Jei po ilgesnio nei vienerių metų laikotarpio depresijos simptomai atsinaujina, rekomenduojamas pakartotinis kTMS kursas, o šį baigus – paciento stebėjimas. Jei simptomai atsinaujina greičiau nei po vienerių metų, rekomenduojama taikyti kitą nei prieš tai taikytą kTMS protokolą, kol pasiekama ligos remisija (69). Taip pat tokiems pacientams rekomenduotinos kTMS procedūros remisijos palaikymui, pavyzdžiui, penkios kTMS procedūros per dvi dienas ar pavienės procedūros tarp seansų palaipsniui didinant laiko tarpą nuo dienos iki kelių savaitių ar net mėnesių (70).



4 paveikslas. Depresinių sutrikimų palaikomojo gydymo kTMS taktika.

DVIPOLIS AFEKTINIS SUTRIKIMAS

Dvipolis afektinis sutrikimas (DAS) – tai lėtinis, pasikartojantis nuotaikos sutrikimas, kuriam būdingi pasikartojantys nuotaikos ir aktyvumo kitimo epizodai, kurių metu pasireiškia manijos, hipomanijos ar depresijos epizodai (1). Nepaisant šiuo metu rekomenduojamo farmakologinio gydymo ir psichosocialinės reabilitacijos, šiuo sutrikimu sergančių žmonių gyvenimo kokybė yra prasta (72). Yra žinoma, kad depresijos epizodai sergant dvipoliu afektiniu sutrikimu pasireiškia dažniau ir yra labiau varginantys nei manijos epizodai (73). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, apie 20–30% dvipoliu sutrikimu sergančių asmenų yra nors kartą bandę žudyti (74). Dėl šių priežasčių bandoma ieškoti naujų dvipolio afektinio sutrikimo gydymo būdų, o vienas iš jų – transkranijinė magnetinė stimuliacija.

Dvipolio afektinio sutrikimo metu taip pat stebimas smegenų pusrutulių dorsolateralinių prefrontalinių žievių aktyvumo skirtumas bei ryškesnis dešinėsios DLPFŽ hipoaktyvumas (75). Tačiau priešingai nei depresinių sutrikimų metu, literatūroje aprašomi TMS veiksmingumo rezultatai gydant DAS depresijos epizodą yra nevienareikšmiai. Pirmajame Dolberg *et al.* atliktame klinikiniam tyrimo, įtraukusiame 20 dvipole depresija sergančių pacientų, nustatyta, kad 2 savaitių gydymas kTMS statistiškai reikšmingai sumažino depresijos simptomus (pagal Hamiltono depresijos skalę (HAM-D)) (76). Kitoje, Nahas *et al.* klinikinėje studijoje, įtraukusioje 27 pacientus, buvo tiriamas žemo dažnio nukreiptos į prefrontalinę žievę stimuliacijos poveikis (77). Tačiau šiame tyrimo teigiamas terapinis

poveikis po 2 savaičių gydymo nebuvo stebėtas. Daugumoje vėliau atliktų tyrimų buvo tirtas aukšto dažnio nukreiptos į kairę ar dešinę DLPFŽ kTMS veiksmingumas gydant dvipolės depresijos simptomus. Fitzgerald *et al.*, Gama-Chonlon *et al.*, Zengin *et al.* atlikti atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatai pagrindė būtent šių kTMS protokolų veiksmingumą gydant dvipolę depresiją (78–80). Šiuose tyrimuose HAM-D, Beko depresijos klausimyno (BDK), Montgomery Asberg Depresijos vertinimo skalės įverčiai buvo reikšmingai mažesni po taikytos stimuliacijos.

Giliosios TMS bei TIS taikymas gydant dvipolį sutrikimą taip pat šiuo metu yra tyrimų objektas. 2017 m. atliktas tyrimas (n=50), kuriame dvipole depresija sergantiems pacientams buvo taikyta 20 aukšto dažnio nukreiptos į kairę DLPFŽ giliosios TMS sesijų ir stebėtas teigiamas stimuliacijos terapinis poveikis depresijos simptomams (81). Taip pat yra įrodymų, kad gilioji TMS gali pagerinti dvipole depresija sergančių pacientų kognityvines funkcijas. 2018 m. atliktame klinikiniam tyrime (n=43) stebėtas kognityvinių funkcijų (dėmesio, atminties, vykdomųjų funkcijų) pagerėjimas dvipole depresija sergantiems pacientams po 20 giliosios TMS seansų (82). Bulteau *et al.*, McGirr *et al.*, Tavares *et al.*, Mallik *et al.* tyrė TIS terapinį poveikį dvipolės depresijos simptomams, bet nei viename iš šių tyrimų statistiškai reikšmingas ryšys tarp TIS taikymo ir simptomų sumažėjimo nebuvo stebėtas (83–86).

McGirr *et al.* metaanalizėje pažymi, kad gydant DAS depresijos epizodą gali įvykti afekto inversija, tačiau pasireiškimo tikimybė – 0,9% (87). Pasak šiuo metu mokslinėje literatūroje pateiktų duomenų, afekto inversija dažniausiai įvyksta taikant aukšto dažnio kTMS protokolus ir pacientams, kurių BDK įverčiai atspindi sunkią depresiją bei kurie serga DAS ne vienerius metus (88). Remiantis 2018 m. CANMAT ir tarptautinės bipolinio sutrikimo draugijos (angl. *International Society for Bipolar Disorders*) gydymo gairėmis, kartotinę TMS nukreiptą į kairę ar dešinę DLPFŽ rekomenduotina skirti kaip papildomą, trečios eilės gydymo priemonę ūmaus depresijos epizodo metu (89). Gairėse pateikta informacija taip pat nurodo, kad šis gydymo metodas turėtų būti pridedamas tik tada, jei nėra terapinio atsako į rekomenduotinus pirmos arba antros eilės vaistus, kadangi kTMS veiksmingumui gydant DAS depresijos epizodą patvirtinti, vis dar reikalingi didesnės apimties klinikiniai tyrimai ir efektyvumą pagrindžiančios metaanalizės.

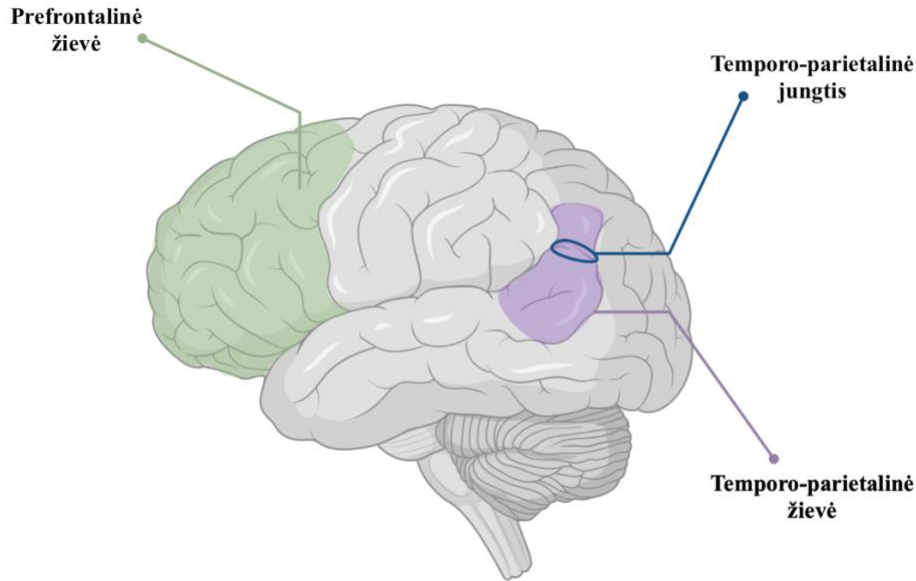
Tyrimų nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant maniją nėra daug. Pirmajame klinikiniam tyrime, 16 manija sergančių pacientų buvo taikyta aukšto (20 Hz) kairiosios ar dešinėsios prefrontalinės žievės stimuliacija (90). Šiame tyrime buvo stebėti teigiami kTMS veiksmingumo rezultatai – manijos simptomai reikšmingai sumažėjo pacientams, kuriems buvo taikyta kairiosios prefrontalinės žievės stimuliacija. Kitame atsitiktinių imčių

klinikiniame tyrime, kuriame 41 pacientui buvo taikyta aukšto dažnio kTMS, nukreipta į dešiniąją DLPFŽ, taip pat nustatytas kTMS veiksmingumas gydant manijos simptomus (91). Vis dėlto, šiuo metu tai didžiausi atlikti tyrimai, nagrinėjantys kTMS efektyvumą gydant DAS manijos epizodą, todėl vienareikšmių išvadų dėl šios stimuliacijos taikymo pateikti neįmanoma – ateityje yra būtini didesnės apimties tyrimai.

ŠIZOFRENIJA

Šizofrenija – lėtinis psichozinis sutrikimas, kuriam būdingas mąstymo, suvokimo, valios ir emocijų sutrikimų derinys (1). Tai sunki psichikos liga, dažniausiai prasidedanti paauglystėje ar ankstyvoje pilnametystėje ir besitęsianti visą gyvenimą (92). Šizofrenija serga maždaug 1% suaugusiųjų, o tai sudaro daugiau nei 26 milijonus žmonių visame pasaulyje. Tikslī šizofrenijos etiologija vis dar nėra aiški, todėl šiuo metu pagrindinis gydymas yra taikomas ligos simptomams mažinti. Šiuo metu dauguma duomenų bazėse publikuotų tyrimų nagrinėja transkranijinės magnetinės stimuliacijos terapinį poveikį pozityviesiems ir negatyviesiems šizofrenijos simptomams.

Pozityvieji šizofrenijos simptomai apibūdinami kaip reiškiniai, kurie pacientui anksčiau nebuvo būdingi ir atsirado ligos metu, pavyzdžiui: haliucinacijos, kliesediai, mąstymo nenuoseklumas, neadekvatus afektas, judesių sutrikimai (1). Iš visų pozityviųjų šizofrenijos simptomų, literatūroje daugiausiai nagrinėtas TMS poveikis klausos (verbalinėms) haliucinacijoms, kurios pasireiškia 60–85% sergančiųjų šizofrenija pacientų (93,94). Remiantis naujausiais neurovaizdiniais tyrimais, tikėtina, kad klausos haliucinacijos šizofrenijos metu yra susijusios su struktūriniais ir funkciniais pokyčiais kalbos tinkle (95). Vienas iš funkcinių pokyčių – patologinis kalbos tinklo hiperaktyvumas, todėl iškelta hipotezė, kad klausos haliucinacijos gali sumažėti ar visai išnykti taikant slopinančią žemo (1 Hz) dažnio kTMS nukreiptą į kairiąją temporo–parietalinę smegenų žievę (TPŽ; angl. *temporo–parietal cortex*), temporo–parietalinę jungtį (TPJ; angl. *temporo–parietal junction*) ar prefrontalinę žievę (PFŽ). Šios smegenų sritys pavaizduotos 5 paveiksle.



5 paveikslas. Prefrontalinės, temporo-parietalinės žievės ir temporo-parietalinės jungties padėtys. Paveikslas sukurtas naudojantis <https://app.biorender.com/>.

3 lentelė. Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant pozityviuosius šizofrenijos simptomus, apžvalga. kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija, PANSS – pozityvių ir negatyvių sindromų skalė (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*), AHRS – klausos haliucinacijų vertinimo skalė (angl. *Auditory Vocal Hallucination Rating Scale*), HCS – haliucinacijų pokyčio skalė (angl. *Hallucination Change Scale*), SMD – standartizuotas vidutinis skirtumas (angl. *standardized mean difference*), TPŽ – temporo-parietalinė žievė, PFŽ – prefrontalinė žievė.

Metaanalizė, metai	Įtraukti tyrimai (asmenų skaičius)	kTMS efektyvumo skirtumas prieš imitacinę stimuliaciją pagal PANSS, AHRS, HCS	Reikšmingos kTMS taikymo išvados
Aleman <i>et al.</i> , 2007 (96)	10 (n=252)	SMD= 0,76 (95% PI: 0,36 iki 1,17)	kTMS efektyvi gydant klausos haliucinacijas
Tranulis <i>et al.</i> , 2008 (97)	10 (n=232)	SMD= 0,51 (95% PI: 0,23 iki 0,80)	Efektyvu gydant medikamentams atsparias klausos haliucinacijas: - Žemo dažnio, nukreipta į TPŽ
Freitas <i>et al.</i> , 2009 (98)	12 (n=232)	Cohen d= 1,04 (95% PI: 0,38 iki 1,71)	Efektyvu gydant klausos haliucinacijas: - Žemo dažnio, nukreipta į kairę TPŽ
Slotema <i>et al.</i> , 2014 (99)	19 (n=548)	SMD= 0,44	Efektyvu gydant klausos haliucinacijas (ir medikamentams atsparias):

			- Žemo dažnio, nukreipta į kairę TPŽ
Otani <i>et al.</i> , 2015 (100)	10 (n=284)	SMD= 0,49 (95% PI: 0,11 iki 0,88)	Efektyvu gydant klausos haliucinacijas: - Žemo dažnio - Nukreipta į kairę TPŽ
He <i>et al.</i> , 2017 (101)	13 (n=483)	SMD = -0,29 (95% PI: -0,59 iki -0,01)	Žemo dažnio kTMS yra veiksminga gydant klausos haliucinacijas
Kennedy <i>et al.</i> , 2018 (102)	19 (n=578)	SMD= -0,51	- Mažesnis atsakas į kTMS, jei pacientai vartoja dideles antipsichozinių vaistų dozes - Žemo dažnio į DLPFŽ, PFŽ nukreipta kTMS veiksminga gydant klausos haliucinacijas - Aukšto dažnio į DLPFŽ, PFŽ nukreipta kTMS gali sustiprinti pozityvius simptomus
Li <i>et al.</i> , 2020 (103)	11 (n=253)	SMD= -0,27 (95% PI: -0,51 iki -0,03)	Žemo dažnio kTMS, nukreipta į kairę TPŽ, efektyvi gydant klausos haliucinacijas
Guttesen <i>et al.</i> , 2021 (104)	27 (n=960)	Statistiškai nereikšmingas	Nustatyta, kad kTMS nėra efektyvi gydant medikamentams atsparias klausos haliucinacijas

Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant pozityvius šizofrenijos simptomus, apžvalga pateikta 3 lentelėje. Šiuo metu atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, tiriančių kTMS veiksmingumą gydant klausos haliucinacijas, yra nedaug, todėl vis dar nėra iki galo aišku, ar TMS klinikinėje praktikoje gali būti taikoma gydant klausos haliucinacijas. Otani *et al.* publikuotoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo tirtas žemo dažnio kTMS nukreiptos į kairę TPŽ veiksmingumas gydant klausos haliucinacijas (100). Šiame tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas klausos haliucinacijų sumažėjimas (pagal klausos haliucinacijų vertinimo skalę, haliucinacijų pokyčio skalę; angl. *Auditory Hallucination Rating Scale, Hallucination Change Scale*) – nustatytas vidutinis kTMS slopinantis poveikis. He *et al.* bei Li *et al.* metaanalizėse taip pat buvo patvirtintas žemo dažnio (1 Hz) nukreiptos į kairę TPŽ kTMS efektyvumas gydant klausos haliucinacijas – jos statistiškai reikšmingai sumažėjo kTMS grupėje (101,103). Įdomūs rezultatai buvo gauti Kennedy *et al.* metaanalizėje (102). Nustatyta, kad po žemo dažnio kTMS nukreiptos į TPŽ ar PFŽ labai reikšmingai sumažėja klausos haliucinacijų pasireiškimo įverčiai (pagal klausos haliucinacijų vertinimo skalę), tačiau aukšto dažnio (virš 20 Hz) kTMS, nukreipta į PFŽ, gali sustiprinti pozityviųjų šizofrenijos simptomų pasireiškimą. Taip galėtų būti dėl aukšto dažnio stimuliacijos sukeliama didesnio

žievės jaudrumo ir dopamino išsiskyrimo stimuliuojamose žievės srityse. Šioje metaanalizėje taip pat nustatyta, kad nevienodas šizofrenija sergančių pacientų atsakas į taikomą stimuliaciją gali būti susijęs su tam tikrais veiksniais, pavyzdžiui, lytimi ar amžiumi. Naujausioje, Guttesen *et al.* publikuotoje metaanalizėje, įtraukusioje 8 klinikiniais tyrimais daugiau nei Kennedy *et al.*, nebuvo nustatytas reikšmingas nei vieno kTMS protokolo terapinis poveikis gydant klausos haliucinacijas (104). Kadangi literatūroje pateikti duomenys labai skirtingi ir nevienareikšmiai, tvirto pagrindimo ar paneigimo dėl kTMS taikymo klausos haliucinacijoms gydyti suformuluoti negalima. Ateityje turėtų būti atlikti didesni, daugiacentriai klinikiniai tyrimai. Vis dėlto, pasak naujausių Europos ekspertų grupės gairių, TMS rekomenduotina kaip papildomas gydymo metodas sergantiems šizofrenija pacientams tada, kai klausos haliucinacijos išlieka nepaisant aktyvaus gydymo antipsichoziniais vaistais (C lygio įrodymai) (9).

Negatyvieji simptomai – tai ligos eigoje susilpnėjusios ar išnykusios kai kurios asmens funkcijos, savybės, pavyzdžiui, blankus afektas, apatija, anhedonija, abulija, socialinė izoliacija (1). Pacientai, kuriems sergant šizofrenija dominuoja negatyvieji simptomai, dažniau yra atsparesni taikomam gydymui nei pacientai, kuriems vyrauja pozityvieji simptomai (105). Be to, negatyvieji simptomai dažnai nulemia prastesnę pacientų gyvenimo kokybę bei sumažėjusį kasdieninį funkcionavimą (106). Manoma, kad negatyvieji šizofrenijos simptomai gali būti susiję su dopamino trūkumu prefrontalinėje žievėje (107). Transkranijinė magnetinė stimuliacija, nukreipta į DLPFŽ, gali būti veiksminga gydant negatyvius šizofrenijos simptomus. Neurovaizdiniai tyrimai pateikia įrodymus, kad stimuliacijos metu ventralinėje dryžuotojo kūno dalyje padidėja dopamino išsiskyrimas (108). Yra įrodymų, kad kairioji DLPFŽ yra funkciškai susijusi su smegenėlėmis, o tai svarbu, nes šiuo metu viena iš keliamų hipotezių teigia, kad smegenėlių disfunkcija gali būti vienas iš šizofrenijos patofiziologinių mechanizmų (109). Be to, jau yra žinoma, kad stipresnis kTMS poveikis gydant negatyvius simptomus pasireiškia jaunesniems ir mažiau nei 8 metus šizofrenija sergantiems pacientams (110,111).

4 lentelė. Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant negatyvius šizofrenijos simptomus, apžvalga. kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija, PANSS – pozityvių ir negatyvių sindromų skalė (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*), SANS – negatyviųjų simptomų vertinimo skalė (angl. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*), DLPFŽ – dorsolateralinė prefrontalinė žievė, WMD – svertinis vidutinis skirtumas (angl. *weighted mean difference*), SMD – standartizuotas vidutinis skirtumas (angl. *standardized mean difference*).

Metaanalizė, metai	Įtraukti tyrimai (asmenų skaičius)	kTMS efektyvumo skirtumas prieš imitacinę stimuliaciją pagal PANSS, SANS	Reikšmingos kTMS taikymo išvados
Freitas <i>et al.</i> , 2009 (98)	8 (n=107)	Statistiškai nereikšmingas	Reikšmingas skirtumas tarp negatyviųjų simptomų prieš ir po gydymo taikant kTMS, nukreiptą į kairę DLPFŽ (galimas placebo efektas)
Dlabac-de Lange <i>et al.</i> , 2010 (112)	9 (n=213)	Cohen d= 0,43 (95% PI: 0,05 iki 0,80)	Efektyvu gydant negatyvius simptomus: - Aukšto dažnio stimuliacija - Ilgesnis nei 3 sav. gydymas
Shi <i>et al.</i> , 2014 (111)	16 (n=342)	Cohen d= 0,53 (95% PI: 0,191 iki 0,874)	Efektyviausia negatyviesiems simptomams, kai: - Aukšto dažnio į kairę DLPFŽ - Ilgesnis nei 3 sav. gydymas - Trumpesnė ligos trukmė - Aukštesnis PANSS (≥ 20), SANS (≥ 35) įvertis
Wang <i>et al.</i> , 2017 (113)	29 (n=1440)	SMD= -0,40 (95% PI: -0,62 iki -0,18)	Gydymas kTMS ir antipsichoziniais vaistais gali šiek tiek sumažinti negatyvius simptomus
He <i>et al.</i> , 2017 (101)	12 (n=518)	Statistiškai nereikšmingas	Aukšto dažnio kTMS nesumažina negatyviųjų šizofrenijos simptomų
Aleman <i>et al.</i> , 2018 (110)	22 (n=827)	WMD= 0,64 (95% PI: 0,32 iki 0,96)	Efektyvu gydant negatyvius simptomus: - Aukšto dažnio stimuliacija į kairę DLPFŽ - Jaunesniems pacientams - Kai trumpesnė ligos trukmė Prefrontalinė stimuliacija gali pagerinti kognityvines funkcijas
Osoewaga <i>et al.</i> , 2018 (114)	31 (n=1272)	SMD= 0,19 (95% PI: 0,07 iki 0,32)	TMS yra efektyvesnė gydant negatyvius šizofrenijos simptomus nei transkranijinė elektrinė stimuliacija
Kennedy <i>et al.</i> , 2018 (102)	19 (n=869)	SMD= -0,49	Efektyvi: - Aukšto dažnio - Nukreipta į kairę prefrontalinę žievę - Ilgesnis nei 3 sav. gydymas
Tseng <i>et al.</i> , 2022 (115)	48 (n=2211)	SMD= -0,43 (95% PI: -0,68 iki -0,18)	Aukšto dažnio nukreipta į kairę DLPFŽ efektyvi gydant negatyvius šizofrenijos simptomus

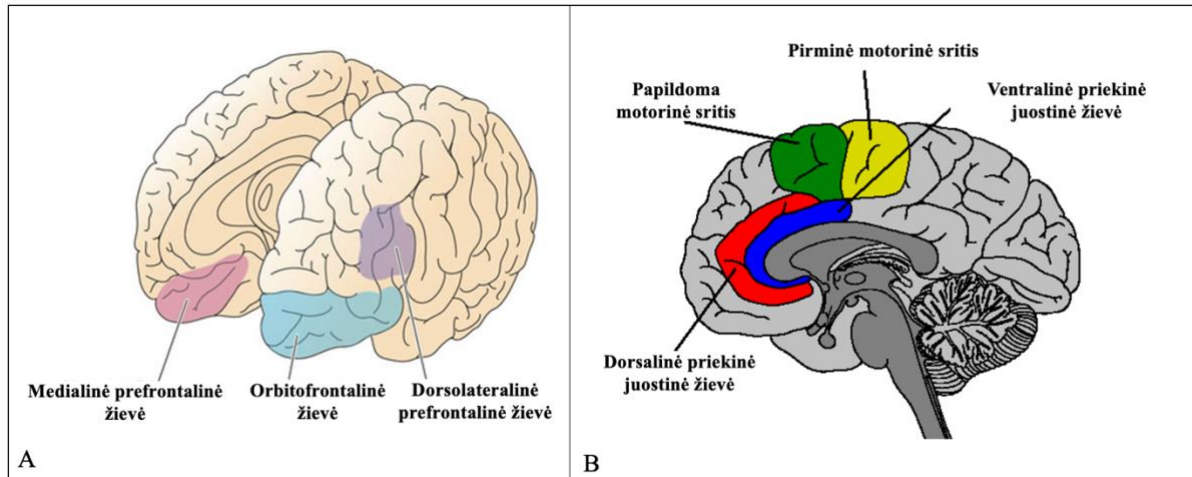
Lorentzen <i>et al.</i> , 2022 (116)	55 (n=2525)	SMD= 0,41 (95% PI: 0,26 iki 0,56)	Aukšto dažnio nukreipta į kairę DLPFŽ efektyviausia gydant negatyvius šizofrenijos simptomus
---	----------------	--------------------------------------	--

Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant negatyvius šizofrenijos simptomus, apžvalga pateikta 4 lentelėje. 2014 m. Shi *et al.* publikuotoje metaanalizėje buvo tirtas kTMS efektyvumas gydant negatyvius šizofrenijos simptomus (111). Nustatyta, kad negatyvieji šizofrenijos simptomai, remiantis negatyviųjų simptomų vertinimo skale, sumažėja labiausiai, kai tris ar daugiau savaičių taikoma aukšto dažnio (10 Hz) kTMS, nukreipta į kairę DLPFŽ. Teigiami aukšto dažnio kTMS nukreiptos į DLPFŽ terapinio poveikio rezultatai negatyviesiems šizofrenijos simptomams atsikartojo Aleman *et al.*, Osoewaga *et al.*, Tseng *et al.* metaanalizėse (110,114,115). Naujausia ir šiuo metu daugiausia klinikinių tyrimų įtraukusi, 2022 m. publikuota Lorentzen *et al.* sisteminė apžvalga ir metaanalizė nagrinėjo visų TMS protokolų terapinį efektą negatyviesiems šizofrenijos simptomams (116). Šis tyrimas taip pat patvirtino aukšto dažnio kTMS, nukreiptos į kairę DLPFŽ, veiksmingumą ir nustatė, kad statistiškai reikšmingas terapinis efektas išlieka ilgiau nei 4 savaites po taikytos stimuliacijos. Nors šių apžvalgų rezultatai yra daug žadantys, dauguma autorių pažymi, kad į šias apžvalgas įtraukti tyrimai yra labai skirtingi – skiriasi taikomi kTMS protokolai (stimuliacijos intensyvumas, stimulų skaičius, stimuliuojama smegenų vieta), išeitys matuojamos skirtingomis negatyvių simptomų skalėmis. Dėl šių priežasčių šiuo metu negalima suformuluoti tvirtai pagrįstų ir vienareikšmių išvadų dėl kTMS taikymo gydant negatyvius simptomus. Kita vertus, Europos ekspertų grupė TMS taikymo gairėse vis dėlto rekomenduoja taikyti kTMS kaip papildomą gydymo priemonę gydant negatyvius šizofrenijos simptomus, neatsižvelgiant į tai, kad veiksmingumo įrodymai yra riboti (C lygio rekomendacija) (9)

OBSESINIS–KOMPULSINIS SUTRIKIMAS

Obsesinis–kompulsinis sutrikimas (OKS) – dažnas, lėtinis sutrikimas, pasireiškiantis įkyriomis mintimis (obsesijomis) ir pasikartojančiais veiksmais (kompulsijomis) (1). OKS patofiziologija yra vis dar ne iki galo suprasta ir apima biologinius, psichologinius ir socialinius veiksnius. Tačiau vis daugėja neurovaizdiniais moksliniais tyrimais pagrįstų įrodymų, kad OKS patofiziologija gali būti susijusi su funkciniais pokyčiais (hiperaktyvumu) žievės–dryžuotojo–kūno–gumburo–žieviniuose tinkluose (angl. *cortico–striato–thalamo–cortical circuits*), kurie apima DLPFŽ, orbitofrontalinę, priekinę juostinę, medialinę prefrontalinę žievę

ir papildomą motorinę sritį (angl. *supplementary motor area*) (117,118). Remiantis literatūra, būtent DLPFŽ, orbitofrontalinės žievės ir papildomos motorinės srities hiperaktyvumas siejasi su informacijos apdorojimo ir atsako kontrolės stoka obsesinio-kompulsinio sutrikimo metu (119). Šios smegenų žievės sritys pavaizduotos 6 paveiksle.



6 paveikslas. Smegenų žievės sritys, susijusios su OKS patofiziologiniais mechanizmais.

A. *Structure and Function* [Prieiga per internetą]. *The Frontal Lobe*. [žiūrėta 2023 m. balandžio 30 d.]. Adresas: <http://appsych-thefrontallobe.weebly.com/structure-and-function.html>; B. Millan J del R. *Error-related EEG potentials in brain-computer interfaces*. 2007 m. sausio 1 d.;

Šiuo metu siūlomi pirmo pasirinkimo OKS gydymo metodai yra kognityvinė elgesio terapija ir selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), tačiau 25–40% pacientų medikamentinis ir psichoterapinis gydymas nesukelia jokio klinikinio atsako (120–122). Dėl šios priežasties bandoma ieškoti naujų gydymo būdų, kurie moduluotų smegenų sritis, atsakingas už OKS patofiziologinius mechanizmus.

5 lentelė. Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant obsesinį-kompulsinį sutrikimą, apžvalga. kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija, Y-BOCS – Yale-Brown Obsesive Compulsive Scale, PMS – papildoma motorinė sritis, OFŽ – orbitofrontalinė žievė, WMD – svertinis vidutinis skirtumas (angl. *weighted mean difference*), SSRI – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, DLPFŽ – dorsolateralinė prefrontalinė žievė, MD – vidutinis skirtumas (angl. *mean difference*), SMD – standartizuotas vidutinis skirtumas (angl. *standardized mean difference*). Pabrauktas metaanalizėje nustatytas efektyviausias protokolai.

Metaanalizė, metai	Įtraukti tyrimai	kTMS efektyvumo skirtumas prieš imitacinę	Reikšmingos kTMS taikymo išvados
--------------------	------------------	---	----------------------------------

	(asmenu skaičius)	stimuliaciją pagal Y-BOCS	
Berlim <i>et al.</i> , 2013 (123)	10 (n=282)	SMD= 0,59 (95% PI: 0,17 iki 1,01)	Efektyvu: - Žemo dažnio į PMS, OFŽ Sumažėja nerimas, depresijos simptomai
Ma ir Shi., 2014 (124)	10 (n=156)	WMD= 3,89 (95% PI: 1,27 iki 6,50)	kTMS efektyviai mažina SSRI atsparaus OKS simptomus
Trevizol <i>et al.</i> , 2016 (125)	15 (n=483)	WMD= 2,94 (95% PI: 1,26 iki 4,62)	kTMS efektyvi gydant OKS simptomus
Zhou <i>et al.</i> , 2017 (126)	21 (n=791)	SMD= 0,71 (95% PI: 0,55 iki 0,87)	Efektyvu: - Žemo ir aukšto dažnio - Į dešinę DLPFŽ - Abipus DLPFŽ - Į kairę DLPFŽ - Į PMS
Rehn <i>et al.</i> , 2018 (127)	18 (n=484)	SMD= 0,79 (95% PI: 0,43 iki 1,15)	-Efektyviausia žemo dažnio į PMS - Efektas išlieka >12 sav. po gydymo
Perera <i>et al.</i> , 2021 (128)	26 (n=781)	SMD= 0,64 (95% PI: 0,39 iki 0,89)	- Efektyvu aukšto ir žemo dažnio - Į abipusę DLPFŽ efektyviau nei į kitas sritis - Efektyviausia gydymo trukmė 1-2 sav. - Efektas išlieka > 4 sav.
Liang <i>et al.</i> , 2021(129)	22 (n=698)	MD = 6,34 (95% PI: 2,12 iki 10,42)	Efektyvu: - Žemo dažnio į DLPFŽ - Žemo dažnio į PMS - Aukšto dažnio į DLPFŽ
Fitzsimmons <i>et al.</i> 2022 (130)	21 (n=662)	SMD= -0,50 (95% PI: -0,71 iki -0,30)	Efektyvu: - Žemo dažnio į dešinę DLPFŽ - Aukšto dažnio abipus DLPFŽ - Žemo dažnio į PMS - Į medialinę frontalinę žievę
Pellegrini <i>et al.</i> 2022 (131)	23 (n=326)	Hedges' g = -0,47 (95% PI: -0,61 iki -0,27)	Efektyviau, kai: - Nėra atsparumo SSRI - Mažas atsparumas SSRI
Gao <i>et al.</i> , 2022 (132)	19 (n=526)	SMD = -0,72 (95% PI: -1,06 iki -0,37)	Efektyvu: - Aukšto ir žemo dažnio - Į DLPFŽ

Šiuo metu yra publikuotos aštuonios kTMS veiksmingumą gydant OKS simptomus patvirtinančios metaanalizės (5 lentelė). Remiantis 5 lentelėje pateiktu metaanalizių apibendrinimu, gydant OKS simptomus yra veiksminga ir aukšto, ir žemo dažnio kTMS, kuri gali būti nukreipta į dorsolateralinę prefrontalinę, orbitofrontalinę ar papildomą motorinę sritį.

Pastaraisiais metais siekta išsiaiškinti, kuris kTMS protokolai yra efektyviausias ir sukelia didžiausią terapinį poveikį OKS, tačiau gaunami rezultatai nėra vienareikšmiai. Šiuo metu daugiausia įrodymų, kad žemo dažnio į DLPFŽ nukreipta kTMS sukelia didžiausią terapinį poveikį (126,128–130,132). Rehn *et al.* ir Perera *et al.* tyrimų duomenimis, didžiausias efektas pasireiškia, kai gydymo trukmė yra 1–2 savaitės, o terapinis efektas po taikytos kTMS išlieka ilgiau nei 4–12 savaičių (127,128). Remiantis 2014 m. Ma ir Shi metaanalize, kTMS gali būti veiksminga gydant ir SSRI atsparaus OKS simptomus, tačiau 2022 m. Pellegrini *et al.* metaanalizėje buvo nustatyta, kad visgi kTMS efektyvesnė tuomet, kai nėra atsparumo SSRI arba kai jis yra mažas (124,131). Vis dėlto, remiantis naujausiomis 2018 m. Europos ekspertų grupės TMS taikymo gairėmis, klinikinėje praktikoje rekomenduojama taikyti žemo dažnio kTMS, nukreiptą į DLPFŽ, pacientams, sergantiems OKS (C lygio rekomendacija) (9). Tačiau ateityje reikėtų atlikti daugiau klinikinių tyrimų, nagrinėjančių skirtingų TMS protokolų terapinį poveikį, kadangi šiuo metu literatūroje aprašyti rezultatai yra prieštaringi. Taip galėtų būti dėl didelio duomenų heterogeniškumo, prastos kokybės klinikinių tyrimų, mažo tirtų pacientų skaičiaus.

POTRAUMINIO STRESO SUTRIKIMAS

Potrauminio streso sutrikimas (PTSS) – tai psichikos sutrikimas, kuris pasireiškia kaip pavėluota ar užsitęsusi reakcija į traumuojantį įvykį ar situaciją, sunkią ar katastrofišką (ilgalaikę ar trumpalaikę), kuri stipriai pažeistų kiekvieną asmenį (1). Literatūros duomenimis, apie 7–9% asmenų per gyvenimą susergera PTSS (133). Šio sutrikimo patogenezė sudėtinga, vis dar ne iki galo aiški, apimanti genetinius, biologinius, psichologinius bei socialinius veiksnius. Stebima, kad PTSS metu vyrauja ventromedialinės ir dorsolateralinės prefrontalinės žievės, kurios siejamos su baimės reakcijų slopinimu, hipoaktyvumas ir gilesnių struktūrų – hipokampo ir migdolinio kūno, kurie siejami su baimės reakcijų skatinimu, hiperaktyvumas (134). Šie neurovaizdinių tyrimų duomenys paskatino atlikti tolimesnius tyrimus taikant transkranijinę magnetinę stimuliaciją kaip vieną iš PTSS gydymo metodų.

6 lentelė. Metaanalizių, nagrinėjančių kTMS efektyvumą gydant potrauminį streso sutrikimą, apžvalga. kTMS – kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija, PCL – modifikuotas PTSS sąrašas (angl. *modified PTSD checklist*), SMD – standartizuotas vidutinis skirtumas (angl. *standardized mean difference*), PFŽ – prefrontalinė žievė, DLPFŽ – dorsolateralinė prefrontalinė žievė, PTSS – potrauminio streso sutrikimas, TIS – teta iškrovų stimuliacija.

Metaanalizė, metai	Įtraukti tyrimai (asmenų skaičius)	kTMS efektyvumo skirtumas prieš imitacinę stimuliaciją pagal PCL	Reikšmingos kTMS taikymo išvados
Karsen <i>et al.</i> , 2014 (135)	3 (n=74)	SMD= 2,62 (95% PI: 1,11 iki 4,23)	Efektyvu: - Aukšto ir žemo dažnio - Į dešinę PFŽ - Į kairę PFŽ
Berlim ir Van den Eynde, 2014 (136)	3 (n=64)	SMD= 1,62 (95% PI: 1,08 iki 2,23)	Efektyvu: - Į kairę DLPFŽ Taikant kTMS sumažėjo PTSS simptomai, nerimas, depresijos simptomai
Trevizol <i>et al.</i> , 2016 (137)	5 (n=118)	SMD= 0,74 (95% PI: 0,06 iki 1,42)	kTMS efektyvi gydant PTSS simptomus
Yan <i>et al.</i> , 2018 (138)	18 (n=377)	SMD= -0,66 (95% PI: -1,58 iki -0,29)	- Žemo dažnio kTMS sumažino bendrus PTSS simptomus - Aukšto dažnio kTMS sumažino bendrus PTSS simptomus, pakartotinę trauminės situacijos patyrimą, vengimą, padidėjusį jautrumą, depresijos, nerimo simptomus
Cirillo <i>et al.</i> , 2019 (139)	9 (n=139)	SMD= -0,88 (95% PI: -1,42 iki -0,34)	Efektyvu: - Aukšto ir žemo dažnio - Nukreipta į dešinę DLPFŽ
Kan <i>et al.</i> , 2020 (140)	20 (n=598)	SMD= -0,70 (95% PI: -0,99 iki -0,40)	Efektyvu: - Aukšto ir žemo dažnio - Nukreipta į dešinę DLPFŽ kTMS gydymo poveikis išlieka 2-4 sav. po stimuliacijos
McGirr <i>et al.</i> , 2021 (141)	10 (n=421)	SMD= 0,70 (95% PI: 0,22 iki 1,18)	- Efektyvi aukšto ir žemo dažnio kTMS gydant PTSS simptomus

			- kTMS, nukreipta į kairę DLPFŽ, gilioji TMS į medialinę PFŽ, TIS į DLPFŽ nesumažino PTSS simptomų
Harris ir Reece, 2021 (142)	19 (n=376)	SMD = 1,17 (95% PI: 0,89 iki 1,45)	- Efektyvi aukšto ir žemo dažnio, bet aukšto efektyvesnė - kTMS, nukreipta į kairę ar dešinę DLPFŽ, nesumažino PTSS simptomų

Remiantis metaanalizėmis, aprašytomis 6 lentelėje, kTMS gali būti veiksminga priemonė gydant potrauminį streso sutrikimą. Publikuotose analizėse gauti rezultatai parodo, kad aukšto ir žemo dažnio nukreipta į dešinę DLPFŽ kartotinė TMS gali būti efektyvi priemonė PTSS simptomams gydyti. Tačiau naujausios McGirr *et al.* bei Harris ir Reece metaanalizės nustatė, kad aukšto ir žemo dažnio stimuliacija gali sumažinti PTSS simptomus, tačiau statistiškai reikšmingo simptomų skirtumo tarp aktyvios ir imitacinės kTMS stimuliuojant DLPFŽ ar medialinę PFŽ negauta (141,142). Būtent tokie rezultatai kelia klausimų, ar DLPFŽ tikrai yra tikslinė PTSS smegenų stimuliacijos sritis ir galbūt reikėtų tirti ne viso sutrikimo gydymą kTMS, o tam tikras šio sutrikimo metu pasireiškiančias simptomų grupes (kaip tirta Yan *et al.* metaanalizėje). Be to, nutrūkstančių teta iškrovų stimuliacija dar tik pradėta tirti kaip vienas iš galimų PTSS gydymo metodų – šiuo metu publikuoti tik keli atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kurių išvadose aprašomas šio sutrikimo simptomų pagerėjimas po taikytos TIS (143,144). Vis dėlto, šiuo metu naujausios, 2018 m. atnaujintos Europos ekspertų grupės gairės rekomenduoja taikyti aukšto dažnio į dešinę DLPFŽ nukreiptą kTMS siekiant sumažinti PTSS simptomus (B lygio rekomendacija), tačiau ateityje vis dar turi būti atlikti didesnės apimties klinikiniai tyrimai nagrinėjantys kTMS taikymą PTSS metu (9).

PRIKLAUSOMYBĖS NUO PSICHOAKTYVIŲJŲ MEDŽIAGŲ

Priklausomybė nuo psichoaktyviosios medžiagos – tai lėtinis sutrikimas, kuriam būdingas kompulsyvus ir sunkiai kontroliuojamas PAM vartojimas, nepaisant žalingų pasekmių (1). Priklausomybei yra būdingi pakartotinio vartojimo, abstinencijos, potraukio vartoti medžiagą ir atkryčio procesai.

Alkoholio priklausomybės patofiziologija iki šiol dar nėra iki galo suprasta. Viena iš hipotezių aiškina, kad ši priklausomybė susijusi su sutrikusia dopaminerginės sistemos funkcija mezokortikolimbiniame kelyje (angl. *mesocorticolimbic pathway*) bei struktūriniais ir funkciniais pokyčiais prefrontalinėse žievės srityse (145,146). Kadangi TMS metu gali būti

pakeistas tam tikrų smegenų sričių aktyvumas, TMS buvo pradėta tirti ir kaip alkoholio priklausomybės gydymo būdas. Pirmasis klinikinis tyrimas atliktas 2010 m., kuriame buvo gauti teigiami aukšto dažnio kTMS, nukreiptos į dešiniąją DLPFŽ, veiksmingumo rezultatai – po 10 procedūrų reikšmingai sumažėjo gydomų pacientų potraukis alkoholiui (147). Šis teigiamas rezultatas paskatino atlikti tolimesnius klinikinius tyrimus. Naujausia, 2022 m. publikuota Sorkhou *et al.* metaanalizė, įtraukusi 6 pastaraisiais dešimtmečiais vykdytus klinikinius tyrimus (n=278), apibendrina kTMS veiksmingumo rezultatus (148). Šiame tyrime taikyta atsitiktinių efektų analizė parodė, kad vienpusė DLPFŽ stimuliacija slopina potraukį vartoti alkoholį (SMD= -0,30; 95% PI: -0,54 iki -0,05). Remiantis šiuo tyrimu ir teigiamu terapiniu poveikiu tikėtina, kad stimuliuojant DLPFŽ padidėja dopaminerginis aktyvumas ir dėl to sumažėja potraukis alkoholiui (149). Tačiau nors pirminiai rezultatai daug žadantys, vis dar trūksta didesnės apimties klinikinių tyrimų norint aprašyti tikslius šios priklausomybės gydymo kTMS parametrus – stimuliacijos intensyvumą, trukmę, dažnumą. Be to, dauguma esamų tyrimų labiau orientuoti į klinikinių simptomų, tokių kaip potraukis alkoholiui, sumažėjimą, todėl vis dar trūksta duomenų apie ilgalaikį kTMS terapinį poveikį – sumažėjusį alkoholio vartojimą ar ilgesnį blaivybės laikotarpį.

Kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija neseniai pradėta tirti ir kaip priklausomybės nuo rūkymo gydymo būdas. Nikotino priklausomybės patofiziologija, kaip ir alkoholio priklausomybės, yra glaudžiai susijusi su mezolimbinė dopaminerginės sistemos disfunkcija (150). Šiuo metu manoma, kad kTMS gali pakeisti smegenų grandines, kurios jau susidariusios dėl pastovaus nikotino vartojimo (151). Be to, aukšto dažnio kTMS gali imituoti nikotino poveikį smegenyse. Stimuliacijos metu ryškus dopamino išsiskyrimas gali būti panašus į rūkymo metu išsiskiriančių katecholaminų poveikį (152). Nustatyta, kad kairioji DLPFŽ yra tikslinė stimuliacijos sritis, kuri reguliuoja su potraukių nikotinui susijusį atsako slopinimą (nikotino priklausomybės metu stebimas kairiosios DLPFŽ hipoaktyvumas) (153). 2022 m. publikuotoje metaanalizėje, įtraukusioje 17 klinikinių tyrimų (n=710), apibendrinti kTMS poveikio rūkymo dažnumui rezultatai. Nustatyta, kad 10 Hz stimuliacija, nukreipta į kairiąją DLPFŽ, buvo susijusi su didžiausiu rūkymo dažnumo pokyčiu (SMD=-1,22; 95% PI: -1,77 iki -0,66) (154). Taip pat ir Europos ekspertų grupės TMS taikymo gairėse pažymima, kad aukšto dažnio kTMS, nukreipta į kairiąją DLPFŽ, gali susilpninti potraukį rūkyti cigaretes (C lygio rekomendacija) (9). Vis dėlto, ateityje turėtų būti atlikti didesnės apimties, sistemingesni, ilgalaikiai klinikiniai tyrimai kTMS veiksmingumo gydant nikotino priklausomybę pagrindimui.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Medicinos ir neurobiologijos mokslų pažanga neabejotinai plečia žinias apie smegenų funkcionavimą, įvairių psichikos sutrikimų priežastis bei patofiziologinius mechanizmus. Šiuo metu transkranijinė magnetinė stimuliacija tampa vis svarbesniu gydymo metodu klinikinėje praktikoje, ne tik dėl sukeliama terapinio poveikio, bet ir dėl greitai, neskausmingai atliekamų procedūrų bei ilgalaikio gydymo efekto. Šioje literatūros apžvalgoje nagrinėta naujausia mokslinė literatūra pagrindžia transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymą klinikinėje praktikoje ir galimą terapinį poveikį įvairiems psichikos sutrikimams. Remiantis naujausia mokslinė literatūra, transkranijinė magnetinė stimuliacija gali būti veiksminga priemonė gydant depresinius sutrikimus, dvipolio afektinio sutrikimo depresijos epizodą, pozityviusius (klausos haliucinacijas) ir negatyviusius šizofrenijos simptomus, obsesinį–kompulsinį sutrikimą, potrauminio streso sutrikimą, priklausomybes nuo alkoholio ir nikotino.

Kartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija yra rekomenduojama kaip pirmos eilės intervencija pacientams po vieno nesėkmingo gydymo antidepresantais kurso. Gydant depresinius sutrikimus pirmiausia siūloma taikyti į kairę dorsolateralinę prefrontalinę žievę nukreiptą aukšto dažnio transkranijinę magnetinę stimuliaciją apie 4–6 savaites, atliekant stimuliacijos seansus vieną kartą per dieną. Paciento atsaką į taikomą gydymą reikėtų vertinti ne anksčiau nei po 20 stimuliacijos seansų. Jei taikomas protokolas neefektyvus, galima taikyti žemo dažnio stimuliaciją, nukreiptą į dešiniąją dorsolateralinę prefrontalinę žievę, arba taikyti abipusę (ir kairės, ir dešinės dorsolateralinės prefrontalinės žievės) stimuliaciją. Siūloma atkreipti dėmesį, kad silpnėsi kartotinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos poveikis gali pasireikšti vyrams, depresijos epizodo metu vyraujant somatiniams simptomams, nerimui, esant psichozės simptomams. Po taikyto sėkmingo gydymo pacientą reikėtų stebėti, ar simptomai neatsinaujina. Simptomams atsinaujinus vėliau nei po 1 metų nuo paskutiniojo gydymo transkranijine magnetine stimuliacija, rekomenduojama skirti pakartotinį gydymą. Jei simptomai atsinaujina anksčiau nei po 1 metų – reikėtų taikyti kitą, nei prieš tai, stimuliacijos protokolą. Po sėkmingo gydymo rekomenduojama stebėti pacientą arba, esant galimybei, taikyti palaikomąsias stimuliacijos procedūras.

Dvipolio afektinio sutrikimo gydymo transkranijine magnetine stimuliacija rezultatai nevienareikšmiai, todėl suformuluoti aiškių rekomendacijų neįmanoma. Galimai aukšto dažnio stimuliacija nukreipta į kairę ar dešinę dorsolateralinę prefrontalinę žievę gali turėti terapinį poveikį dvipolės depresijos epizodo metu. Šiuos stimuliacijos protokolus rekomenduojama taikyti kaip papildomą, trečios eilės gydymo priemonę tik tada, jei nėra terapinio atsako į rekomenduotinus pirmos ar antros eilės vaistus. Transkranijinės magnetinės stimuliacijos

taikymas dvipolio sutrikimo manijos epizodo metu šiuo metu negali būti rekomenduotas, nes atlikti tik mažos apimties tyrimai, nepagrindžiantys šios stimuliacijos efektyvumo manijos metu.

Transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymas šizofrenija sergančių pacientų klausos haliucinacijoms gydyti nėra iki galo pagrįstas. Gali būti, kad žemo dažnio stimuliacija, nukreipta į prefrontalinę ar temporoparietalinę žievę, gali sumažinti klausos haliucinacijų pasireiškimą šizofrenija sergantiems pacientams. Ši stimuliacija galėtų būti taikoma kaip papildomas gydymo metodas sergantiems šizofrenija pacientams tada, kai klausos haliucinacijos išlieka nepaisant aktyvaus gydymo antipsichoziniais vaistais. Gydyti negatyvius šizofrenijos simptomus taip pat galėtų būti taikoma aukšto dažnio į kairę dorsolateralinę žievę nukreipta stimuliacija. Svarbu pastebėti, kad toks stimuliacijos protokolas gali turėti terapinį poveikį negatyviesiems simptomams, tačiau kai kurių tyrimų duomenimis šis protokolas gali sustiprinti pozityvius šizofrenijos simptomus. Vis dėlto, literatūroje pateikti duomenys labai skirtingi ir nevienareikšmiai, todėl ateityje turėtų būti atlikti didesni, daugiacentriai klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys transkranijinės magnetinės stimuliacijos poveikį klausos haliucinacijoms bei negatyviesiems šizofrenijos simptomams.

Naujausių tyrimų duomenimis transkranijinė magnetinė stimuliacija gali būti veiksminga ir gydant obsesinį–kompulsinį sutrikimą. Klinikinėje praktikoje obsesinio–kompulsinio sutrikimo atveju rekomenduojama taikyti žemo dažnio į dorsolateralinę prefrontalinę žievę nukreiptą stimuliaciją bent 1–2 savaites. Visgi, reikėtų detaliau iširti transkranijinės magnetinės stimuliacijos taikymo galimybes obsesinio–kompulsinio sutrikimo metu, kadangi šiuo metu atlikti tyrimai yra žemos kokybės, į juos įtraukos mažos tiriamųjų imtys.

Šiuo metu publikuotose tyrimuose atsispindi nevienareikšmiai rezultatai taip pat ir dėl potrauminio streso sutrikimo gydymo transkranijine magnetine stimuliacija. Vis dar trūksta tikslių duomenų, į kurią sritį nukreipta stimuliacija yra efektyviausia, tad remiantis atliktais tyrimais, šiuo metu siūloma taikyti aukšto dažnio stimuliaciją. Ateityje turėtų būti atlikta daugiau atsitiktinių imčių tyrimų, padėsiančių nustatyti skirtingų smegenų sričių stimuliacijos efektyvumą. Tikėtina, kad gydymas transkranijine magnetine stimuliacija gali sumažinti bendrus potrauminio streso sutrikimo simptomus, pakartotiną trauminės situacijos patyrimą, vengimą, padidėjusį jautrumą ir depresijos bei nerimo simptomus.

Nors šiuo metu nėra atlikta daug tyrimų, nagrinėjančių transkranijinės magnetinės stimuliacijos poveikį gydant priklausomybes nuo alkoholio ar nikotino, tačiau pirminiais duomenimis ši stimuliacija gali būti veiksminga gydant su šiomis priklausomybėmis susijusius

simptomus. Publikacijų duomenimis, vienas dorsolateralinės prefrontalinės žievės stimuliacija gali sumažinti potraukį alkoholiui, o aukšto dažnio į kairę dorsolateralinę žievę nukreipta stimuliacija gali būti susijusi su sumažėjusiu rūkymo dažnumu. Vis dėlto, šių abiejų priklausomybių gydymas transkranijine magnetine stimuliacija ateityje turėtų būti toliau nagrinėjamas didesnės apimties ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dembinskas A, Alekna R, Aputytė V, Bunevičius R, Danilevičiūtė V, Daškevičius K, et al. *Psichiatrija*. Vilnius: UAB 'Vaistų žinios'; 2003. 738 p.
2. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Feb 7;21(2):10.
3. Hyde J, Carr H, Kelley N, Seneviratne R, Reed C, Parlatini V, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2709–19.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*. 1985 May 11;325(8437):1106–7.
5. Kühn S, Gallinat J. Resting-State Brain Activity in Schizophrenia and Major Depression: A Quantitative Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):358–65.
6. Sale MV, Mattingley JB, Zalesky A, Cocchi L. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Oct 1;57:187–98.
7. Leuchter AF, Hunter AM, Krantz DE, Cook IA. Rhythms and blues: modulation of oscillatory synchrony and the mechanism of action of antidepressant treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 May;1344(1):78–91.
8. 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 Jan;20(1):110–6.
9. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb 1;131(2):474–528.
10. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 Sep 1;58(4):208–13.

11. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2007. xiv, 275 p. (George MS, Belmaker RH, editors. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry).
12. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Chapter 5 - Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. In: D'Esposito M, Grafman JH, editors. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2023 Mar 6]. p. 73–92. (The Frontal Lobes; vol. 163). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042816000057>
13. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007 Jul 19;55(2):187–99.
14. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, Antal A, Bestmann S, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2022 Aug;140:59–97.
15. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, et al. Fundamentals of Transcranial Electric and Magnetic Stimulation Dose: Definition, Selection, and Reporting Practices. *Brain Stimulat*. 2012 Oct;5(4):435–53.
16. Martiny K, Lunde M, Bech P. Transcranial Low Voltage Pulsed Electromagnetic Fields in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):163–9.
17. Bikson M, Lian J, Hahn PJ, Stacey WC, Sciortino C, Durand DM. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol*. 2001 Feb 15;531(Pt 1):181–91.
18. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Wang R, et al. Effects of Low-Field Magnetic Stimulation on Brain Glucose Metabolism. *NeuroImage*. 2010 Jun;51(2):623–8.
19. Schmid UD, Møller AR, Schmid J. Transcranial magnetic stimulation of the trigeminal nerve: Intraoperative study on stimulation characteristics in man. *Muscle Nerve*. 1995;18(5):487–94.
20. Koponen LM, Goetz SM, Tucci DL, Peterchev AV. Sound comparison of seven TMS coils at matched stimulation strength. *Brain Stimulat*. 2020;13(3):873–80.
21. Bergmann TO, Mölle M, Schmidt MA, Lindner C, Marshall L, Born J, et al. EEG-Guided Transcranial Magnetic Stimulation Reveals Rapid Shifts in Motor Cortical Excitability during the Human Sleep Slow Oscillation. *J Neurosci*. 2012 Jan 4;32(1):243–53.
22. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*. 2010 Jul 1;588(Pt 13):2291–304.
23. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes

- in anesthetized and awake animals. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011 May 18;31(20):7521–6.
24. Marder KG, Barbour T, Ferber S, Idowu O, Itzkoff A. Psychiatric Applications of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Focus J Life Long Learn Psychiatry*. 2022 Jan;20(1):8–18.
 25. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015 Jun 1;126(6):1071–107.
 26. Suppa A, Huang YZ, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulat*. 2016 May 1;9(3):323–35.
 27. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-Burst Stimulation: A New Form of Tms Treatment for Depression? *Depress Anxiety*. 2015;32(3):182–92.
 28. Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci*. 2021;53(10):3404–15.
 29. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ, Paul C, Faro Viana F, Rodrigues da Silva D, Seybert C, et al. Day-to-day variability in motor threshold during rTMS treatment for depression: Clinical implications. *Brain Stimulat*. 2021 Sep 1;14(5):1118–25.
 30. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2010 Mar 1;40(1):7–17.
 31. Klooster DCW, Ferguson MA, Boon PAJM, Baeken C. Personalizing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Parameters for Depression Treatment Using Multimodal Neuroimaging. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022 Jun 1;7(6):536–45.
 32. Sollmann N, Krieg SM, Säisänen L, Julkunen P. Mapping of Motor Function with Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation: A Review on Clinical Application in Brain Tumors and Methods for Ensuring Feasible Accuracy. *Brain Sci*. 2021 Jul 7;11(7):897.
 33. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2021 Jan;132(1):269–306.
 34. Caulfield KA, Fleischmann HH, George MS, McTeague LM. A Transdiagnostic Review of Safety, Efficacy, and Parameter Space in Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation. *J Psychiatr Res*. 2022 Aug;152:384–96.

35. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec 1;120(12):2008–39.
36. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Dec 7;16:2989–3000.
37. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(1):16cs10905.
38. Higienos institutas [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
39. Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.* 1995;25(2):247–61.
40. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* 2008;213(1–2):93–118.
41. Peluso MAM, Glahn DC, Matsuo K, Monkul ES, Najt P, Zamarripa F, et al. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2009 Aug 30;173(2):158–61.
42. Padmanabhan JL, Cooke D, Joutsa J, Siddiqi SH, Ferguson M, Darby RR, et al. A Human Depression Circuit Derived From Focal Brain Lesions. *Biol Psychiatry.* 2019 Nov 15;86(10):749–58.
43. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Birmpohl F, et al. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15;63(4):369–76.
44. Khedr EM, Elserogy Y, Fawzy M, Elnoaman M, Galal AM. Global cortical hypoexcitability of the dominant hemisphere in major depressive disorder: A transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2020 Jul;50(3):175–83.
45. 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(8):1405–11.
46. Dalhuisen I, van Bronswijk S, Bors J, Smit F, Spijker J, Tendolkar I, et al. The association between sample and treatment characteristics and the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Oct 1;141:104848.

47. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(1):65–75.
48. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477–89.
49. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507–16.
50. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Mar;38(4):543–51.
51. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Feb 1;74(2):143–52.
52. Sigrist C, Vöckel J, MacMaster FP, Farzan F, Croarkin PE, Galletly C, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of adolescent depression: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual-patient data from uncontrolled studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(10):1501–25.
53. Hebel T, Schecklmann M, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression during pregnancy: a review. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Aug 1;23(4):469–78.
54. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016 Sep;61(9):561–75.
55. Stern AP. Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18070810>
56. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep 1;92:291–303.
57. Tuinstra D, Percifield C, Stilwell K, Plattner A, Edwards E, Sanders W, et al. Treatment of anxiety symptoms in patients receiving rTMS for treatment resistant depression. *Psychiatry Res Commun*. 2022 Mar 1;2(1):100014.
58. De Risio L, Borgi M, Pettorruso M, Miuli A, Ottomana AM, Sociali A, et al. Recovering from depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Transl Psychiatry*. 2020 Nov 10;10:393.

59. Galletly C, Gill S, Clarke P, Burton C, Fitzgerald PB. A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychol Med.* 2012 May;42(5):981–8.
60. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MPA, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:216–20.
61. Mehta S, Konstantinou G, Weissman CR, Daskalakis ZJ, Voineskos D, Downar J, et al. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Suicidal Ideation in Treatment-Resistant Depression: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2022 Jan 18;83(2):21r13969.
62. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimulat.* 2014;7(3):421–31.
63. Levkovitz Y, Sheer A, Harel EV, Katz LN, Most D, Zangen A, et al. Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimulat.* 2011 Oct 1;4(4):266–74.
64. Sasaki N, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W, Abo M. The Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Apathy in Chronic Stroke Patients. *Eur Neurol.* 2017 Jun 3;78(1–2):28–32.
65. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry.* 2020;177(8):716–26.
66. Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:727–56.
67. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol.* 2017 Oct 1;128(10):1961–70.
68. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007 Dec;9(6):449–59.
69. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulat.* 2016 May 1;9(3):336–46.
70. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Cochran M, Stultz DJ, et al. Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS. *J Affect Disord.* 2022 Jan 1;296:79–88.

71. Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review. *Psychiatry Res.* 2018 Apr 1;262:363–72.
72. Pascual-Sánchez A, Jenaro C, Montes-Rodríguez JM. Quality of life in euthymic bipolar patients: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019 Aug 1;255:105–15.
73. Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2015 Jun 1;178:71–8.
74. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Sep 1;49(9):785–802.
75. Cotovio G, Rodrigues da Silva D, Real Lage E, Seybert C, Oliveira-Maia AJ. Hemispheric asymmetry of motor cortex excitability in mood disorders – Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2022 May 1;137:25–37.
76. Dolberg O, Dannon P, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord.* 2002;4(s1):94–5.
77. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):40–7.
78. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord.* 2016 Jul 1;198:158–62.
79. Zengin G, Topak OZ, Atesci O, Culha Atesci F. The Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Psychiatr Danub.* 2022;34(2):236–44.
80. Gama-Chonlon L, Scanlan JM, Allen RM. Could bipolar depressed patients respond better to rTMS than unipolar depressed patients? A naturalistic, observational study. *Psychiatry Res.* 2022 Jun 1;312:114545.
81. 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. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2017 Dec;42(13):2593–601.
82. Myczkowski ML, Fernandes A, Moreno M, Valiengo L, Lafer B, Moreno RA, et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:20–6.
83. Bulteau S, Beynel L, Marendaz C, Dall’Igna G, Peré M, Harquel S, et al. Twice-daily neuronavigated intermittent theta burst stimulation for bipolar depression: A

- Randomized Sham-Controlled Pilot Study. *Neurophysiol Clin*. 2019 Nov 1;49(5):371–5.
84. McGirr A, Vila-Rodriguez F, Cole J, Torres IJ, Arumugham SS, Keramatian K, et al. Efficacy of Active vs Sham Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Bipolar Depression. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 12;4(3):e210963.
 85. Tavares DF, Suen P, Rodrigues Dos Santos CG, Moreno DH, Lane Valiengo LDC, Klein I, et al. Treatment of mixed depression with theta-burst stimulation (TBS): results from a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2021 Dec;46(13):2257–65.
 86. Mallik G, Mishra P, Garg S, Dhyani M, Tikka SK, Tyagi P. Safety and Efficacy of Continuous Theta Burst “Intensive” Stimulation in Acute-Phase Bipolar Depression: A Pilot, Exploratory Study. *J ECT*. 2023 Mar;39(1):28.
 87. McGirr A, Karmani S, Arsappa R, Berlim MT, Thirthalli J, Muralidharan K, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(1):85–6.
 88. Hett D, Marwaha S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Bipolar Disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Nov 18;10:2045125320973790.
 89. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97–170.
 90. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial Magnetic Stimulation in Mania: A Controlled Study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2023 Mar 28]; Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.155.11.1608>
 91. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: A randomized sham controlled study. *J Affect Disord*. 2009 Oct 1;117(3):146–50.
 92. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009 May 1;110(1):1–23.
 93. Waters F, Fernyhough C. Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes. *Schizophr Bull*. 2017 Jan;43(1):32–43.
 94. Hugdahl K, Sommer IE. Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia From a Levels of Explanation Perspective. *Schizophr Bull*. 2018 Feb;44(2):234–41.
 95. Cavelti M, Kircher T, Nagels A, Strik W, Homan P. Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings. *Schizophr Res*. 2018 Sep 1;199:2–16.

96. 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 Mar;68(3):416–21.
97. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should We Treat Auditory Hallucinations with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation? A Metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008 Sep 1;53(9):577–86.
98. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1–3):11–24.
99. Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IEC. Review of the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2014 Jul 15;76(2):101–10.
100. Otani VHO, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015 Oct 2;19(4):228–32.
101. He H, Lu J, Yang L, Zheng J, Gao F, Zhai Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017 May 1;128(5):716–24.
102. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2018 Mar;49:69–77.
103. Li J, Cao X, Liu S, Li X, Xu Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Aug 1;290:113141.
104. Guttesen LL, Albert N, Nordentoft M, Hjorthøj C. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov 1;143:163–75.
105. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):927–42.
106. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of Recovery in Deficit Syndrome Schizophrenia: A 20-Year Multi-follow-up Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2010 Jul;36(4):788–99.
107. Remington G, Agid O, Foussias G. Schizophrenia as a disorder of too little dopamine: implications for symptoms and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2011 Apr;11(4):589–607.

108. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 1999 Feb;37(2):219–24.
109. Brady RO, Gonsalvez I, Lee I, Öngür D, Seidman LJ, Schmahmann JD, et al. Breakdown of Functional Connectivity in Cerebellar-Prefrontal Network Underlies Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019 Jul 1;176(7):512–20.
110. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jun 1;89:111–8.
111. Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014 Mar 30;215(3):505–13.
112. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Apr;71(4):411–8.
113. Wang J, Zhou Y, Gan H, Pang J, Li H, Wang J, et al. Efficacy Towards Negative Symptoms and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017 Apr 25;29(2):61–76.
114. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda ALT, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018 Jul 1;197:34–44.
115. Tseng PT, Zeng BS, Hung CM, Liang CS, Stubbs B, Carvalho AF, et al. Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):770–9.
116. Lorentzen R, Nguyen TD, McGirr A, Hieronymus F, Østergaard SD. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia*. 2022 Apr 9;8(1):35.
117. Lusicic A, Schruers KR, Pallanti S, Castle DJ. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive–compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jun 29;14:1721–36.
118. Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan 1;16(1):43–51.
119. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2011;64(2):61–85.
120. Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive–compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clin Psychol Rev*. 2015 Aug 1;40:156–69.

121. NICE Guidelines for the treatment of OCD | OCD-UK [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.ocduk.org/overcoming-ocd/nice-guidelines-for-the-treatment-of-ocd/>
122. Romanelli RJ, Wu FM, Gamba R, Mojtabai R, Segal JB. Behavioral Therapy and Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacotherapy in the Treatment of Obsessive–Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Randomized Controlled Trials. *Depress Anxiety*. 2014;31(8):641–52.
123. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive–compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013 Aug 1;47(8):999–1006.
124. Ma ZR, Shi LJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):4897–905.
125. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimarães FB, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J ECT*. 2016 Dec;32(4):262.
126. Zhou DD, Wang W, Wang GM, Li DQ, Kuang L. An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2017 Jun 1;215:187–96.
127. Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatr Q*. 2018 Sep 1;89(3):645–65.
128. Perera MPN, Mallawaarachchi S, Miljevic A, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis of Randomized, Sham-Controlled Trials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Oct 1;6(10):947–60.
129. Liang K, Li H, Bu X, Li X, Cao L, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021 May 28;11:332.
130. Fitzsimmons SMDD, van der Werf YD, van Campen AD, Arns M, Sack AT, Hoogendoorn AW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Apr 1;302:302–12.
131. Pellegrini L, Garg K, Enara A, Gottlieb DS, Wellsted D, Albert U, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (r-TMS) and selective serotonin reuptake inhibitor-resistance in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis and clinical implications. *Compr Psychiatry*. 2022 Oct 1;118:152339.

132. Gao T, Du J, Tian S, Liu W. A meta-analysis of the effects of non-invasive brain stimulation on obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2022 Jun 1;312:114530.
133. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Sep;5(3):281–98.
134. VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and in anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Sep;113:3–18.
135. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation for Post-traumatic Stress Disorder. *Brain Stimulat.* 2014 Mar 1;7(2):151–7.
136. Berlim MT, Van den Eynde F. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Treating Posttraumatic Stress Disorder: An Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2014 Sep;59(9):487–96.
137. Trevizol AP, Barros MD, Silva PO, Osuch E, Cordeiro Q, Shiozawa P. Transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Trends Psychiatry Psychother.* 2016 Mar;38:50–5.
138. Yan T, Xie Q, Zheng Z, Zou K, Wang L. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2017 Jun 1;89:125–35.
139. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodon J, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 May 7;9(6):e01284.
140. Kan RLD, Zhang BBB, Zhang JJQ, Kranz GS. Non-invasive brain stimulation for posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2020 May 28;10:168.
141. McGirr A, Devoe DJ, Raedler A, Debert CT, Ismail Z, Berlim MT. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis: La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive Pour le Traitement du Trouble de Stress Post-Traumatique : Une Revue Systématique et une Méta-Analyse en Réseau. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2021 Sep;66(9):763–73.
142. Harris A, Reece J. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021 Jun 15;289:55–65.
143. Philip NS, Barredo J, Aiken E, Larson V, Jones RN, Shea MT, et al. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry.* 2019 Nov 1;176(11):939–48.
144. Nurse J, Sbisá A, Knight H, Ralph N, Cowlshaw S, Forbes D, et al. Exploring Theta Burst Stimulation for Post-traumatic Stress Disorder in Australian Veterans—A Pilot Study. *Mil Med.* 2020 Sep 18;185(9–10):e1770–8.

145. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):760–73.
146. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. “Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability”. *Addict Biol*. 2009 Jan;14(1):108–18.
147. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*. 2010;105(1):49–55.
148. Sorkhou M, Stogios N, Sayrafizadeh N, Hahn MK, Agarwal SM, George TP. Non-invasive neuromodulation of dorsolateral prefrontal cortex to reduce craving in alcohol use disorder: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend Rep*. 2022 Jul 9;4:100076.
149. Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: Electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):7966–9.
150. Jarvik ME, Madsen DC, Olmstead RE, Iwamoto-Schaap PN, Elins JL, Benowitz NL. Nicotine Blood Levels and Subjective Craving for Cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000 Jul 1;66(3):553–8.
151. Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res*. 2007 Jul;180(4):583–93.
152. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2001;21(15).
153. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain Metabolic Changes During Cigarette Craving. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Dec 1;59(12):1162–72.
154. Tseng PT, Jeng JS, Zeng BS, Stubbs B, Carvalho AF, Brunoni AR, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation interventions in reducing smoking frequency in patients with nicotine dependence: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*. 2022;117(7):1830–42.