

Репетитивна транскранијална магнетна стимулација као адјувантна метода у лечењу депресије – почетна искуства

Милица Јовичић¹, Саша Радовановић², Нађа П. Марић^{1,3}, Владимир Костић^{1,4}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Репетитивна транскранијална магнетна стимулација (*rTMS*) је метода мождане стимулације која се све чешће примењује у клиничком и истраживачком раду. Досадашња истраживања су указала на могуће антидепресивно дејство *rTMS*, али јасна надмоћност ове методе у односу на плацебо још није потврђена.

Циљ рада Циљ рада је било праћење ефекта *rTMS* као адјувантног третмана антидепресивима на јачину депресивности током 18 недеља примене протокола стимулације.

Методе рада Четири болесника са дијагнозом умереног, односно тешког депресивног поремећаја била су укључена у студију. Протокол је подразумевао примену 2.000 стимулација на дан током 15 дана са фреквенцијом *rTMS* од 10 Hz, интензитета 120% моторног прага, над левим дорзолатералним префронталним кортексом. Субјективни и објективни симптоми депресије оцењени су пре почетка примене *rTMS* и поново процењени у 3, 6, 12. и 18. недељи од почетка стимулације.

Резултати Код два испитаника је по завршетку протокола *rTMS* уочено повлачење симптома депресије које се одржало током читавог периода надгледања. Код једне испитанице запажена је тенденција успостављања ремисије у првих 12. недеља клиничког праћења, али је у 18. недељи дошло до појачања симптома депресије. Код друге испитанице није запажено значајније смањење симптома депресије ни у једном тренутку клиничког праћења.

Закључак Прелиминарни резултати указују на добру подношљивост *rTMS* и ефикасност у појачавању деловања антидепресива, и то најпре код епизода депресије које краће трају и чији су симптоми умереног интензитета.

Кључне речи: транскранијална магнетна стимулација; депресија; антидепресиви; *HAMD*

УВОД

Репетитивна транскранијална магнетна стимулација (енгл. *repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS*) је метода мождане стимулације која се, због своје неинвазивности и профила сигурности, све чешће примењује у клиничком и истраживачком раду [1]. Иако је метода *rTMS* званично одобрена само за лечење фармакорезистентне депресије (Америчка агенција за храну и лекове – *FDA*, одлука из 2008. године), истраживања показују да техника може имати позитивне терапијске ефекте и код других психијатријских обољења (опсесивно-компулсивни поремећај, халуцинације у шизофренији), као и неуролошких болести (рехабилитација након цереброваскуларног инсульта, поремећаји покрета, неуропатски бол) [2-6]. Током последњих двадесет година (почев од 1993. године) објављен је велики број појединачних студија и неколико метаанализа које указују на могуће антидепресивно дејство *rTMS* [7].

Дејство *rTMS* се испољава директно на нивоу кортикалних неурона. Активација електромагнета на површини главе ствара

електричну струју која доводи до деполаризације неурона локализованих испод места стимулације [8]. Иако механизам дејства *rTMS* у депресији није потпуно разјашњен, сматра се да би терапијско деловање могло бити резултат повећања кортикалног пластицитета и промена у моноаминергичкој неуротрансмисији у централном нервном систему [9]. Досадашњи резултати неуроимицинг студија показали су да је код особа са депресијом активност дорзолатералног префронталног кортекса (*DLPFC*) и дорзалних делова предњег цингулатног кортекса слабија [10], те се оправдано претпоставило да би деловањем *rTMS* на лако доступан *DLPFC* могло доћи до нормализације активности неурона и симптоматског опоравка [11]. Претпоставка је потврђена кроз истраживања применом неуроимицинга (*PET*, *SPECT* и *fMRI* [12, 13, 14]), којима је показано да је након примене *rTMS* над *DLPFC* код особа са депресијом дошло до значајних промена у активности не само *DLPFC*, већ и других кортикалних и лимбичких структура (предњег цингулатног кортекса, перириналног кортекса, средњег темпоралног кортекса и фузиформног гируса).

Correspondence to:

Saša RADOVANOVIĆ
Institut za medicinska istraživanja
Univerzitet u Beogradu
Dr Subotića 4, 11129 Beograd
Srbija
sasar@imi.bg.ac.rs

Метода *rTMS* се препоручује у неколико светских водича [15, 16], као и у националном водичу за лечење депресије [17]. Међутим, сами протоколи стимулације варирају између студија, те параметри стимулације који би били најделотворнији још нису тачно дефинисани, нити универзално прихваћени.

Фактори који доприносе хетерогености резултата, осим параметара у вези са самом стимулацијом (локализација калема, фреквенција, интензитет, трајање *rTMS*), јесу и дужина праћења ефеката стимулације, карактеристике испитаника и тип депресивног поремећаја који се лечи. Показано је да број примењених сесија *rTMS* корелира са трајањем ефеката стимулације (већи број сесија – дужи ефекат), као и то да су сесије спровођене у краћим временским интервалима (дан за даном) делотворније од оних где су паузе између примене биле дуже [18, 19]. Студије се разликују и по томе да ли су испитаници лечени антидепресивима током периода стимулације или је *rTMS* примењена код испитаника који нису узимали психофармаке (тзв. *drug-free*). Резултати студија у којима је *rTMS* коришћена уз антидепресиве не показују усаглашеност резултата око питања надмоћности ове методе у односу на плацебо терапију [20, 21], а исто важи и за студије где је *rTMS* била једини терапијски модалитет [22, 23].

Већина истраживача је посматрала деловање *rTMS* свега неколико недеља после завршетка стимулације [20, 22, 24], но најновије студије показују да се изражени антидепресивни ефекат ове методе запажа тек око 12. недеље или још касније [21, 25]. Такође, има података у литератури који говоре о томе да је *rTMS* била ефикаснија код болесника код којих је епизода депресије трајала релативно кратко, као и у случајевима где је постојала само делимична резистенција на примењену терапију [23, 26], док се за јасне случајеве униполарне депресије резистентне на терапију, према светским и националним смерницама [16, 17], и даље препоручује електроконвулзивна терапија (ЕКТ). ЕКТ је такође сигурнија код биполарних депресија услед ризика од појаве маничне епизоде током стимулације особа са биполарном депресијом методом *rTMS* [27, 28], док је за *rTMS* показано да ће брже и ефикасније деловати код униполарне депресије с израженим симптомима несанице [26].

Када је у питању сигурносни профил *rTMS*, нежељена дејства су забележена, али не и трајније последице по здравље испитаника. Процењено је да се конвулзије, најтеже нежељено дејство *rTMS*, јављају с учесталашћу мањом од 0,5%, као и да код досад забележених случајева није било понављаних напада нити потребе за терапијском интервенцијом [15]. Остали забележени нежељени ефекти, као што су когнитивни и неуропсихолошки испади, синкопа, главобоља, бол и осећај нелагоде на месту стимулације, оштећење слуха и лезије коже на месту контакта с калемом, били су пролазни [29]. Због постојања магнетног поља и промена које изазива у активности можданих неурона, *rTMS* је контраиндикован код особа с металним имплантатом у телу, органским оштећењем мозга, сниженим конвулзивним прагом или тешким соматским обољењем [29].

У сваком случају, капацитете *rTMS* треба пажљиво проучавати и примењивати у најбољем интересу болесника, а пут ка томе је што систематичнији приступ креирању одговарајућег протокола на основу светских и локалних искустава. Прва искуства примене *rTMS* код нас забележена су пре десетак година на Клиници за неурологију Клиничког центра Србије, код групе испитаника са депресијом у Паркинсоновој болести [30].

ЦИЉ РАДА

Актуелна пилот-студија је резултат сарадње Клинике за психијатрију и Клинике за неурологију Клиничког центра Србије ради стицања почетних искустава у примени *rTMS* као адувантне терапије код четири испитаника у фази акутне депресије који су најмање три недеље пре увођења *rTMS* добијали преписани антидепресив. Циљ је био клиничко праћење удруженог дејства *rTMS* и датих антидепресива на јачину депресивности током 18 недеља примене протокола.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

У студију су укључена четири болесника Клинике за психијатрију Клиничког центра Србије која су задовољавала установљене критеријуме и дала писани пристанак за учешће у истраживању током двомесечног периода одређеног за регрутацију испитаника.

Услов за укључивање у студију подразумевао је актуелну дијагнозу депресивне епизоде (*F32.2*) или рекурентног депресивног поремећаја (*F33.2*) без симптома психозе (према МКБ-10), као и то да су болесници најмање три недеље већ примали антидепресиве у одговарајућој дози и да је интензитет депресивности на Хамилтоновој скали депресије (*Hamilton Rating Scale for Depression – HAMD*) [31] био већи од 17 (укупни резултат ове скале одређује тежину депресивности на следећи начин: резултати у опсегу 17–24 односе се на умерену депресивност, а вредности веће од 24 представљају изражену депресивност).

Додатни услови за укључивање у истраживање били су и да није било ниједног другог психијатријског обољења на оси I, нити соматских обољења или стања која су контраиндикација за примену *rTMS* (ментални имплантат у телу, епилепсија, васкуларне, трауматске, инфективне, метаболичке туморске лезије у мозгу, депривација спавања, алкохолизам, тешко или скорашње обољење срца, трудноћа, примена лекова који снижавају конвулзивни праг без истовремене примене лекова који штите од појаве конвулзија) [29], као и да је налаз на ЕЕГ (урађен пре укључивања у програм стимулације) без одступања од физиолошког.

Од сваког испитаника добијена је писана сагласност за учешће у овако дефинисаном протоколу. Протокол је био потпуно у складу с Хелсиншком декларацијом.

Клиничка процена

Клиничка процена је рађена на Клиници за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду. На почетној визити дијагноза униполарне депресије потврђена је применом структурираног интервјуа за психијатријске болести према критеријумима *DSM-IV* и МКБ-10 (*M.I.N.I.*, верзија 5.0.0) [32]. Интензитет депресивне симптоматологије проценили су испитивач помоћу *HAMD* [31] и сам испитаник применом Цунгове (*Zung*) скале за самопроцену симптома депресије [33] и Упитника за самопроцену симптома депресије из скале *DASS* (*Depression Anxiety Stress Scales*) [34].

Остала процена подразумевала је детаљну социодемографску анкету, преглед историје болести (ради анализе дужине епизоде депресије, броја епизода, времена постављања дијагнозе) и преглед историје психофармаколошког лечења. Пре почетка стимулације, ради искључивања постојања ризика од конвулзија, обављено је ЕЕГ снимање на Клиници за неурологију Клиничког центра Србије. Ни код једног испитаника нису забележене контраиндикације за *rTMS*. Одлике испитаника приказане су у табели 1.

Психометријска процена (*HAMD*, Цунгова скала, *DASS*) поновљена је у 3, 6, 12. и 18. недељи од почетка протокола стимулације и била је комплетна, осим у једном случају (испитаник бр. 3), где је изостала посета лекару у 18. недељи испитивања.

У време примене *rTMS* испитаник бр. 1 лечен је у диспанзеру, испитаник бр. 4 стационарно, док су испитаници бр. 2 и 3 лечени у условима парцијалне хоспитализације. Фармакотерапијски режим се није мењао током трајања *rTMS* (прве три недеље испитивања). По завршетку протокола *rTMS* терапија антидепресивима је настављена.

rTMS

Испитивања су рађена на Клиници за неурологију Клиничког центра Србије. Магнетна стимулација је вршена помоћу магнетног стимулатора *Rapid Transcranial Magnetic Stimulator* (*rapidTMS*, *Magstim Co*, *UK*), с

калемом у облику осмице и кружним калемом пречника од 90 *mm*. Испитаници су смештени у удобну столицу која је прилагођена тако да испитанику лекар несметано може калемом намештеном на одговарајући начин применити серију стимулуса, са подесивим наслонима за главу и руке ради максималне релаксације тела и удова испитаника током самог протокола.

Протокол стимулације је подразумевао примену *rTMS* фреквенције од 10 *Hz*, интензитета од 120% унапред одређеног моторног прага, над левим *DLPFC*. Једна *rTMS* сесија се састојала од 5 *s* стимулације (фреквенцијом од 10 *Hz*, што чини укупно 50 стимулуса) и 29 *s* паузе. Испитаници су добијали 2.000 стимулуса на дан (50 стимулуса пута 40 поновљених сесија). Стимулација је укупно трајала 15 дневних сесија током три недеље (сваким радним даном, уз паузу за викенд). Пре почетка стимулације сваком испитанику је одређиван праг активације (енгл. *motor threshold*), који је процењиван према протоколу помоћу ЕМГ одговора на постепено појачање магнетне стимулације, као минимални интензитет стимулације који производи одговор мишића у шест од десет покушаја.

РЕЗУЛТАТИ

Код четири испитаника (три жене и једног мушкарца) примењен је наведени протокол стимулације на исти начин. Осим описа локалних сензација непријатности у пределу лица и вилице током трајања стимулације код два испитаника (под редним бројевима 1 и 3), нежељена дејства нису забележена.

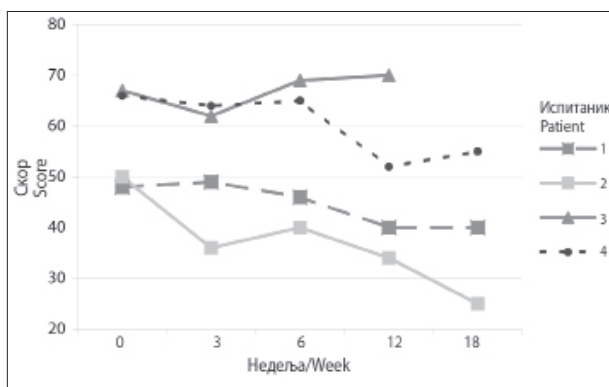
Код прва два испитаника, код којих је актуелна епизода депресије трајала месец дана, односно четири месеца, током клиничког праћења уочено је постепено повлачење симптома поремећаја забележених на почетку примене *rTMS* као адјувантне терапије, што је потврђено и проценом испитивача и самопроценом. Побољшање уочено на почетку лечења (у 3. и 6. недељи) одржавало се и током даљих визита до 18. недеље испитивања, тј. свих 15 недеља након прекида *rTMS* и лечења преписаним антидепресивом (Графикони 1, 2 и 3). Најизраженији помак током саме стимулације

Табела 1. Одлике испитаника

Table 1. Patients' characteristics

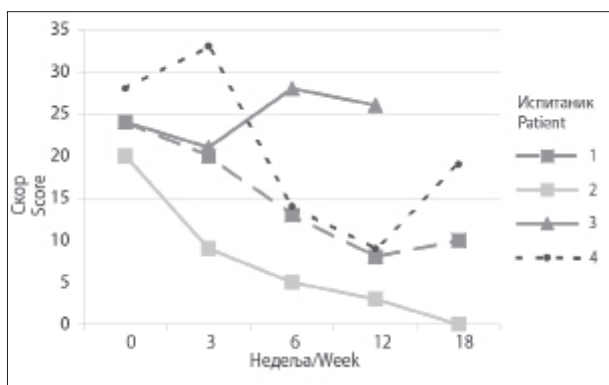
Бр. No.	Старост (године) Age (years)	Пол Gender	Доминантна рука Dominant hand	Године школовања Years of education	Дијагноза према МКБ-10 ICD-10 diagnosis	Време од прве епизоде Time since first episode	Број епизода Number of episodes	Трајање актуелне епизоде (месеци) Duration of current episode (months)	<i>HAMD</i>	Антидепресив Antidepressant	Доза (mg) Dosage (mg)
1	38	М/М	Д/Р	16	F32.2	1 месец 1 month	1	1	24	Пароксетин Paroxetine	20
2	37	Ж/Ф	Л/Л	15	F33.2	6 година 6 years	3	4	20	Есциталопрам Escitalopram	15
3	56	Ж/Ф	Д/Р	16	F33.2	16 година 16 years	7	4	24	Кломипрамин Clomipramine	100
4	46	Ж/Ф	Д/Р	12	F33.2	7 година 7 years	2	10	28	Мапротилин Maprotiline	200

М – мушко; Ж – женско; Д – десна; Л – лева; МКБ-10 – Десета ревизија Међународне класификације болести; *HAMD* – Хамилтонова скала депресије
M – male; F – female; R – right; L – left; ICD-10 – 10th Revision of the International Classification of Diseases; *HAMD* – Hamilton Rating Scale for Depression



Графикон 1. Скорови испитаника на Цунговом упитнику за самооцену депресије

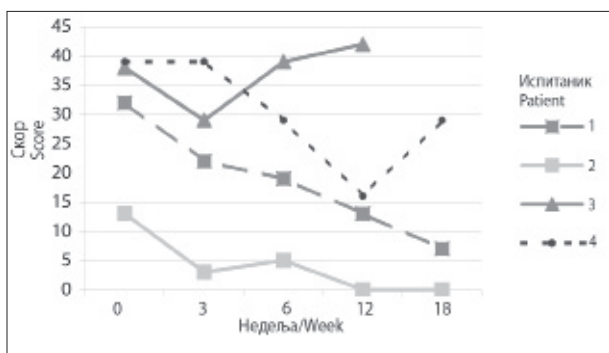
Graph 1. Patients' scores on Zung self-rating depression scale



Графикон 2. Скорови испитаника на скали HAMD

Graph 2. Patients' scores on HAMD

HAMD – Hamilton Rating Scale for Depression



Графикон 3. Скорови испитаника на DASS

Graph 3. Patients' scores on DASS

DASS – Depression Anxiety Stress Scales

уочен је код испитаника бр. 2, где је ниво депресивности био сведен на супклинички интензитет током прве три недеље надгледања и дати ефекат се одржавао (Графикони 1, 2 и 3).

Код друга два испитаника, код којих је актуелна епизода депресије трајала дуже (10 месеци) или сама болест трајала дуго (у овом случају чак 16 година од јављања прве епизоде и седам епизода у међувремену), стабилно побољшање није уочено током периода клиничког праћења. Извесна тежња успостављања ремисије уочена је код испитаника бр. 4, почевши од треће недеље испитивања, тј. након завршене серије

стимулација, али у 18. недељи дошло је до новог интензивирања симптома депресије (релапса).

ДИСКУСИЈА

Резултати наше студије показују да описани протокол *rTMS*, примењен као адјувантна терапија уз лечење антидепресивима, није имао нежељена дејства, што је веома важно за почетна искуства која смо стекли поштујући основни принцип свих лекарских интервенција који гласи: *Primum non nocere*. Протокол стимулације био је изведен уз пуну и непрестану сарадњу укључених испитаника, што је у складу с подацима из литературе о прихватљивости и доброј подношљивости *rTMS* међу популацијом депресивних болесника [35]. Када је о ефикасности реч, иако је испитивани узорак мали да би се доносили јасни закључци, стиче се утисак да се *rTMS* може користити ради појачања деловања антидепресива, и то првенствено код оних епизода депресије које трају краће и умерене су тежине (или имају умерену резистенцију на терапију). У овим случајевима ефекат тронедељне стимулације *rTMS*, стимулације од 15 сесија, која у просеку траје 40 минута дневно, уз лечење антидепресивима, одржавао се свих осамнаест недеља клиничког праћења током студије. Овај налаз је у складу са смерницама водича за примену *rTMS* у депресији, према којима се најбоље дејство *rTMS* остварује код особа којима се најбоље дејство *rTMS* остварује код особа млађег животног доба, код краћег трајања депресивне епизоде и у случајевима где нема резистенције на примењену терапију [18, 23, 26].

Невелики број досад објављених појединачних студија указао је на постојање антидепресивног дејства *rTMS*, али надмоћност ове методе у односу на плацебо није у свима потврђена [36]. Мултицентрична рандомизирана контролисана студија са сличним протоколом указала је на антидепресивно дејство *rTMS*, али не и на надмоћност *rTMS* у односу на плацебо (тзв. *sham*-стимулацију) [20]. Међутим, ова студија је бележила антидепресивни ефекат само до 6. недеље од почетка стимулације, а наши резултати су показали да се најизраженије антидепресивно дејство јавља касније, између 6. и 12. недеље. С тим у вези, студија отвореног типа, с нешто другачијим протоколом (високофреквентна *rTMS* над левим *DLPFC*, слабијег интензитета, краћег трајања и с мање пулсева на дан), испитивала је девет болесника током годину дана и показала да се највеће смањење скорa на скали *HAMD* бележи у 8. месецу од почетка лечења [25]. Сви испитаници су упоредо били на стабилној медикаментној терапији, а седам од девет испитаника било је у ремисији и у 12. месецу од почетка стимулације. Такође, код ових испитаника утврђен је делимични одговор на терапију антидепресивима (тј. болесници резистентни на терапију нису укључени у студију) [25]. Ово би значило да је за наставак нашег испитивања, као и за истраживања дејства *rTMS* на депресију која ће тек уследити, поред повећања броја испитаника, кључно продужити и период њиховог надгледања (клиничког праћења) после стимулације.

ЗАКЉУЧАК

Побољшање ефикасности лечења депресије, која значајно доприноси онеспособљености људи код нас [37] и у свету [38], један је од главних задатака савремене медицинске науке, посебно ако се има у виду чињеница да је ефикасност постојећих антидепресива који делују на нивоу моноаминергичких система недовољно [39].

Саопштени резултати овог пилот-истраживања показују да високофреквентна *rTMS* може деловати на смањење депресије код особа које нису довољно добро одговориле на антидепресиве након најмање три недеље лечења и да је при увођењу *rTMS* у терапијски протокол потребно детаљно сагледати одлике самих болесника (старост, трајање епизоде депресије, трајање болести, терапијски одговор), те пажљиво одабрати протокол стимулације (локализација калема, фреквенција *rTMS*, број и распоред сесија самих третмана стимулације).

Нема сумње да би у наставку истраживања било корисно спровести плацебо-контролисану (тзв. *sham*) стимулацију на већем броју испитаника, као и да би било важно размотрити продужење посматрања дејства магнетне стимулације на испитанике код којих је примењен овако дефинисан протокол. Додатно праћење одређених биолошких корелата депресивности,

нпр. методама функционалног неуроимидинга (*PET*, *fMRI* или *SPECT*) или испитивањем могућих биомаркера депресије, као што су *BDNF* (енгл. *brain derived neurotrophic factor*), цитокини, функција глукокортикоидног рецептора итд., допринело би бољем разумевању молекуларних и електрофизиолошких аспеката дејства *rTMS* и самим тим омогућило индивидуализацију и оптимизацију ове терапијске методе, која јесте уврштена у алгоритме за лечење депресије, али је и даље непознаница за већину стручне јавности.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори дугују посебну захвалност прим. др Драгани Стојановић и доц. др Борјанки Батинић са Клинике за психијатрију Клиничког центра Србије, на сарадњи и помоћи у овом истраживању.

НАПОМЕНА

Истраживачи у овој студији су ангажовани у оквиру научноистраживачких пројеката Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (број ИИИИ41029 и ОН175090).

ЛИТЕРАТУРА

- George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for *rTMS* treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(1):13-8.
- 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; 47(8):999-1006.
- Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res*. 2012; 142(1-3):40-5.
- Pinter MM, Brainin M. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation. *Front Neurol Neurosci*. 2013; 32:112-21.
- Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, Enomoto H, Ugawa Y; Research Committee on *rTMS* Treatment of Parkinson's Disease. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. *Neurology*. 2013; 80(15):1400-5.
- Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*. 2013; 154(7):1065-72.
- Schutter DJ. 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.
- Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(2):53-9.
- Leuchter AF, Cook IA, Jin Y, Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:37.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008; 29(6):683-95.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9820):1045-55.
- Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Bossuyt A. HF-*rTMS* treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*. 2009; 14(8):439-48.
- Richieri R, Boyer L, Padovani R, Adida M, Colavolpe C, Mundler O, et al. Equivalent brain SPECT perfusion changes underlying therapeutic efficiency in pharmacoresistant depression using either high-frequency left or low-frequency right prefrontal *rTMS*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 39(2):364-70.
- Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, Hsieh JC, Bai YM, Hong CJ, et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord*. 2010; 127(1-3):219-29.
- Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H; WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(1):2-18.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ; World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3(1):5-43.
- Ministartvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011.
- Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*. 2009; 26(7):682-8.
- Turnier-Shea Y, Bruno R, Pridmore S. Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation in major depression: a pilot study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006; 40(9):759-63.
- Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*. 2007; 191:441-8.

21. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2007; 150(2):181-6.
22. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Y, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007; 62(11):1208-16.
23. Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety.* 2004; 19(1):24-30.
24. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: high frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253:103-9.
25. Charnsil C, Suttajit S, Boonyanaruthee V, Leelarphat S. Twelve-month, prospective, open-label study of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in partial remission. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012; 8:393-7.
26. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressant response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res.* 2007; 41(5):395-403.
27. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry.* 2001; 49(5):468-70.
28. Krstić J, Ilić TV. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: another puzzle of manic switch? *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(6):595-9.
29. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120(12):2008-39.
30. Dragašević N, Potrebić A, Damjanović A, Stefanova E, Kostić VS. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord.* 2002; 17(3):528-32.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56-62.
32. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatr.* 1998; 59(Suppl 20):22-33.
33. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965; 12:63-70.
34. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation; 1995.
35. Frank E, Eichhammer P, Burger J, Zowe M, Landgrebe M, Hajak G, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 261(4):261-6.
36. Schönfeldt-Lecuona C, Cárdenas-Morales L, Freudenmann RW, Kammer T, Herwig U. Transcranial magnetic stimulation in depression – lessons from the multicentre trials. *Restor Neurol Neurosci.* 2010; 28(4):569-76.
37. Janković S, Vlainac H, Bjeđović V, Marinković J, Sipetić-Grujić S, Marković-Denić L, et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health.* 2007; 17(1):80-5.
38. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One.* 2013; 8(7):e69637.
39. Maric NP, Adzic M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression – new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatr Danub.* 2013; 25(3):299-305.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Adjuvant Method in the Treatment of Depression: Preliminary Results

Milica Jovičić¹, Saša Radovanović², Nadja P. Marić^{1,3}, Vladimir Kostić^{1,4}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Clinic for Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a method of brain stimulation which is increasingly used in both clinical practice and research. Up-to-date studies have pointed out a potential antidepressant effect of rTMS, but definitive superiority over placebo has not yet been confirmed.

Objective The aim of the study was to examine the effect of rTMS as an adjuvant treatment with antidepressants during 18 weeks of evaluation starting from the initial application of the protocol.

Methods Four patients with the diagnosis of moderate/severe major depression were included in the study. The protocol involved 2000 stimuli per day (rTMS frequency of 10 Hz, intensity of 120% motor threshold) administered over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 15 days. Subjective and objec-

tive depressive symptoms were measured before the initiation of rTMS and repeatedly evaluated at week 3, 6, 12 and 18 from the beginning of the stimulation.

Results After completion of rTMS protocol two patients demonstrated a reduction of depressive symptoms that was sustained throughout the 15-week follow-up period. One patient showed a tendency of remission during the first 12 weeks of the study, but relapsed in week 18. One patient showed no significant symptom reduction at any point of follow-up.

Conclusion Preliminary findings suggest that rTMS has a good tolerability and can be efficient in accelerating the effect of antidepressants, particularly in individuals with shorter duration of depressive episodes and moderate symptom severity.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; depression; antidepressants; HAMD