

Transkranijalna magnetska stimulacija u psihijatriji

Megla, Mihovil

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:426518>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mihovil Megla

Transkranijalna magnetska stimulacija u psihijatriji

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof.dr.sc.

Nevena Henigsberga i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

| | |
|------------------------------|--|
| TMS | transkranijalna magnetska stimulacija |
| rTMS, dTMS, HF-rTMS, LF-rTMS | repetitivna, duboka, <i>high frequency</i> , <i>low frequency</i> transkranijalna magnetska stimulacija |
| TBS, cTBS, iTBS | <i>theta-burst</i> stimulacija, <i>continuous</i> , <i>intermittent theta-burst</i> stimulacija |
| FDA | <i>U.S. Food and Drug Administration</i> |
| MEP | motorni evocirani potencijal |
| TRD | depresija rezistentna na terapiju |
| DLPFC | dorzolateralni prefrontalni korteks |
| TPC | temporalni polarni korteks |
| mPFC | medijalni prefrontalni korteks |
| ACC | anteriorni cingulatni korteks |
| EST | elektrostimulativna terapija |
| MDD | <i>Major Depressive Disorder</i> |
| OKP | opsesivno-kompulzivni poremećaj |
| PTSP | posttraumatski stresni poremećaj |
| MKB-11 | Međunarodna klasifikacija bolesti-11 |
| MADRS | <i>Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale</i> |
| HAMD, HDRS | <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> |

| | |
|--------|---|
| PANSS | <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> |
| SMD | <i>Severity Measure for Depression</i> |
| NNT | <i>number-needed-to-treat</i> |
| CPT | <i>Cognitive processing therapy</i> |
| CAPS | <i>Clinician Administered PTSD Scale</i> |
| PCL-M | <i>PTSD Checklist-Military</i> |
| IPF | <i>Inventory of Psychosocial Functioning</i> |
| IDR-SR | <i>Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report</i> |
| YBOCS | <i>Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale</i> |
| AVHRS | <i>Auditory vocal hallucination rating scale</i> |

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Mehanizmi TMS..... | 2 |
| 1.2. Parametri, tehnike izvođenja i vrste TMS | 3 |
| 1.3. Razlike transkranijalne magnetske stimulacije i elektrostimulativne terapije..... | 5 |
| 1.4. Indikacije..... | 6 |
| 1.5. Kontraindikacije..... | 7 |
| 1.6. Nuspojave..... | 8 |
| 1.7. Transkranijalna magnetska stimulacija u Hrvatskoj | 8 |
| 2. DEPRESIJA..... | 9 |
| 2.1. Efikasnost TMS u liječenju depresije..... | 10 |
| 3. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ..... | 12 |
| 3.1. Efikasnost TMS u liječenju PTSP-a | 12 |
| 4. OPSESIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ..... | 14 |
| 4.1. Efikasnost TMS u liječenju OKP-a..... | 14 |
| 5. SHIZOFRENIJA..... | 15 |
| 5.1. Efikasnost TMS u liječenju shizofrenije..... | 15 |
| 5.1.1. Slušne halucinacije..... | 15 |
| 5.1.2. Negativni simptomi..... | 16 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 17 |
| 7. ZAHVALE | 18 |
| LITERATURA | 19 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 24 |

SAŽETAK

Transkranijalna magnetska stimulacija u psihijatriji

Mihovil Megla

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) neinvazivna je metoda stimulacije moždanih struktura u svrhu postizanja terapijskih učinaka u raznim poremećajima. Postoje razne tehnike izvođenja i podtipovi TMS-a, a za psihijatriju najbitniji i najistraženiji protokoli su: protokol visoke frekvencije rTMS-a (HF rTMS) koji se primjenjuje na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC), protokol niske frekvencije rTMS-a (LF rTMS) koji se primjenjuje na desnom DLPFC-u te bilateralni HF/LF rTMS koji se koriste u terapiji depresije rezistentne na terapiju (TRD). Od ostalih indikacija za uporabu TMS-a valja izdvojiti posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, shizofreniju te nepsihijatrijske poremećaje u kojima djeluje analgetski (fibromijalgija, neuropatska bol) ili rehabilitacijski (oporavak motorike ruke u postakutnom moždanom udaru). Velika prednost TMS-a u usporedbi s ostalim neurostimulacijskim metodama su blage nuspojave i mogućnost izvođenja procedure bez uporabe anestezije, što znači da nema ni nuspojava anestezije kao ni troška vremena i novca za adekvatno obavljanje postupka pod anestezijom. Kontraindikacije za izvođenje pretrage su metalni objekti u tijelu pacijenta, a FDA preporučuje oprez u osoba s prijašnjom anamnezom epileptičkih napadaja iako sama pretraga veoma rijetko uzrokuje napadaje. FDA odobrava uporabu TMS za MDD od 2008., za migrenozne glavobolje od 2013., OKP od 2018., prestanak pušenja od 2020., te za anksioznu depresiju od 2021. godine.

Ključne riječi: transkranijalna magnetska stimulacija (TMS), depresija, PTSP, OKP, shizofrenija

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation in psychiatry

Mihovil Megla

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive method of stimulation of the brain structures with the purpose of achieving therapeutic effects in various disorders. There are different techniques and subtypes of TMS, but the most important and most researched protocols in psychiatry are: high-frequency rTMS protocol (HF rTMS) applied on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), low-frequency rTMS protocol (LF rTMS) applied on the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and bilateral HF/LF rTMS which are used in therapy of treatment-resistant depression (TRD). From other indications for TMS, one should point to post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia and non-psychiatric disorders in which it has analgetic effects (fibromyalgia, neuropathic pain) or rehabilitational effects (recovery of hand motorics in postacute stroke). TMS, in comparison with other neurostimulation methods, has a big advantage in its mild side-effects and the ability to perform the procedure without anesthesia, meaning there is no side-effects of anesthesia and there is no need for the time and money expense which adequate anesthesia requires. Contraindications for performing the procedure include metallic objects inside the patient's body, while the FDA recommends caution in persons with prior history of epileptic seizures even though the procedure very rarely causes seizures. FDA approves the use of TMS for MDD from 2008, for migraines from 2013, for OCD from 2018, smoking cessation from 2020 and for anxious depression from 2021.

Key words: transcranial magnetic stimulation (TMS), depression, PTSD, OCD, schizophrenia

1. UVOD

Svrha ovog rada pobliže je objasniti proceduru transkranijalne magnetske stimulacije, definirati principe na kojima je zasnovana, indikacije i kontraindikacije, nuspojave kao i istražiti njenu uspješnost kao terapijske procedure za pojedine psihijatrijske poremećaje.

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) neinvazivna je neurofiziološka metoda bazirana na elektromagnetskoj indukciji- magnetsko polje u vodiču generira električnu struju. Tako se pacijentu na vlasište stavlja magnetska zavojnica koja će generirati magnetski puls koji penetrira kroz kožu i kosti lubanje te putuje do ciljane regije u mozgu i inducira električne struje u obliku akcijskih potencijala (1,2).

Začeci suvremenog korištenja ove metode datiraju iz 1985., kad su Barker i sur. inducirali pokrete stopala i prstiju stavljanjem magnetske zavojnice na motorički korteks (1). Od onda do danas, osnovni princip pretrage ostao je isti, no razvojem nove tehnologije, boljim tehnikama mapiranja mozga kao i dobrim odabirom dizajna zavojnice koja generira magnetsko polje došlo je do značajnijih pomaka u korištenju TMS u medicini. FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) tako odobrava uporabu TMS za depresiju, migrene, opsesivno-kompulzivni poremećaj kao i u terapiji prestanka pušenja (13). Za neke od tih stanja, kao depresija, postoje nepobitni dokazi u uspješnosti ove terapije, pogotovo u depresiji rezistentnoj na terapiju (TRD), no u proteklih desetak godina, postoji sve više studija koje govore o sve većoj uspješnosti TMS i u nekim drugim poremećajima.

1.1. Mehanizmi TMS

Prema osnovnim principa elektromagnetske indukcije, kada električna struja prolazi kroz primarnu zavojnicu, generira se magnetsko polje. Kada pak protok magnetskog polja dolazi do sekundarne zavojnice (neuralno tkivo), generira se sekundarno električno polje koje stimulira okolno tkivo. Sama anatomija neurona, tj. njihovih aksonskih nastavaka koji su zavijeni omogućuje im da se ponašaju kao zavojnice. Kada rapidnom i repetitivnom stimulacijom mijenjamo tok magnetskog polja, samim time uzrokuje i perzistentnu depolarizaciju aksona neurona, koja će ovisno o tome jesmo li podražili ekcitacijski neuron ili inhibicijski imati svoje zbirne učinke. Akutni učinci TMS ovise o tome koji je korteks stimuliran. U primarnom motornom korteksu se izaziva mišićna aktivnost, tj. motorni evocirani potencijal (MEP). U okcipitalnom korteksu generiraju se vizualne distorzije, a podražajem u govorna područja mogu se postići razni oblici afazije (3). Opetovanim terapijskim procedurama, ova metoda modulira i neuroplastičnost mozga te inducira promjene u sinapsama i povezanosti neuronske mreže (2,3). Lan i sur. (2016) opisali su strukturne promjene mozga (volumen sive tvari porastao je 3,5-11,2 %) u bolesnika s depresivnim poremećajem tijekom liječenja rTMS-om. Četiri regije u kojima su se uočile ove promjene bile su: lijevi prednji cingularni korteks, lijeva insula, lijevi superiorni temporalni girus i desni angularni girus. Povećanje volumena lijevog prednjeg cingularnog korteksa korelira s poboljšanjem simptoma depresije (3).

1.2. Parametri, tehnike izvođenja i vrste TMS

Parametri koje je potrebno definirati kod svakog uređaja za TMS su snaga magnetskog polja izražena u teslama (1-3T), minimalna snaga stimulusa koja stimulira 5 motoričkih odgovora od 10 izazvanih stimulusa dok se aplicira na određeno motorno područje, npr. za m.abductor pollicis i frekvencija i puls samog uređaja koje govore koliko je stimulusa isporučeno u sekundi, a definiraju i interval između podražaja. U repetitivnoj transkranijalnoj magnetskoj stimulaciji (rTMS) definirane su niske, tj. spore frekvencije <1 Hz i visoke, tj. brze >1 Hz. Konvencionalni rTMS isporučuje oko 3000 impulsa na 10 Hz tijekom 37,5 min, dok se u TBS (*theta burst* stimulaciji) isporučuju tri implusa frekvencije 50 Hz u frekvenciji 5 Hz tijekom 3-6 minuta. U niskim frekvencijama (LF), rTMS djeluje inhibitorno na korteks, dok u višim frekvencijama (HF) djeluje ekscitacijski (2,3,4).

Ovisno o tipu zavojnice koja se koristi, postižu se razni rezultati dubine prodiranja u tkivo. Tako stimulusi najčešće dopiru na razinu od 2 do 4 cm ispod kortikalne površine, tj. stimuliraju se površinske moždane strukture. Što je zavojnica šira u promjeru, to joj je i veća sposobnost generiranja jačeg magnetskog polja što znači da je sposobnija podražiti šire područje, a to može značiti i da podražuje i neželjenu okolinu te tako može izazvati neočekivane nuspojave ili neuspjeh tretmana. Tanjom zavojnicom postiže se bolja fokalnost, tj. usmjerenost na točno određeno područje uz gubitak veće dubine prodiranja u tkivo. Postoje obične kružne zavojnice, leptir-zavojnice, H-zavojnice, palanarna *figure-8* zavojnica i ostale. Od zavojnica koje se koriste valja pobliže istaknuti zavojnicu tipa osmice (*figure-8*) koja zasad postiže bolji omjer penetrantnosti i fokalnosti (u korist fokalnosti) te je jedna od češće korištenih zavojnica upravo zbog te karakteristike. H-zavojnica i ostale postižu veću penetrantnost, no manju fokalnost, ali također imaju svoju uporabu (3,5).

Duboka transkranijalna magnetska stimulacija (dTMS) je novija tehnologija koja omogućuje nekiruršku stimulaciju relativno dubokih područja mozga. Terapija dTMS-om provodi se pomoću uređaja opremljenog H-zavojnicom koja je dizajnirana kako bi stimulirala područja dubokog prefrontalnog korteksa koja uključuju neuronske putove povezane s moždanim sustavom za nagradu što je ciljano područje u MDD (3,7).

Prema Milovac i sur. (2017.) rTMS tretman za depresivni poremećaj najčešće uključuje jedan od tri protokola: protokol visoke frekvencije rTMS-a (HF rTMS) koji se primjenjuje na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC), protokol niske frekvencije rTMS-a (LF rTMS) koji se primjenjuje na desnom DLPFC-u te bilateralni HF/LF rTMS. Prije primjene terapije rTMS-om obavlja se lociranje DLPFC-a, a najčešća metoda lociranja bez pomoći neuronavigacije (kao što je magnetska rezonanca koja je slabo dostupna i skupa) je „metoda 5 centimetara“. Prvo se magnetskom zavojnicom locira motoričko područje mozga koje stimulira mišić abduktor policis brevis ruke suprotne strane od stimulirane strane mozga. Tako izazvanom kontrakcijom locirali smo referentnu točku te u idućem koraku zavojnicu pomičemo 5 cm anteriorno uz površinu vlasišta kako bi locirali DLPFC (6,7).

1.3. Razlike transkranijalne magnetske stimulacije i elektrostimulativne terapije

TMS u usporedbi s EST-om ima prednost u tome što je fokusirana i premošćuje impedanciju lubanje i površinskih tkiva. Zato se s manje stimulusa slabijih snaga postiže dobar efekt bez potrebe za anestezijom. Studije rađene na temu usporedbe ovih dviju metoda nisu ni do danas dale značajniju razliku u efikasnosti ovih dviju metoda (8,10). Treba naglasiti kako se uz EST veže stigma, zbog prijašnjih psihijatrijskih praksi upitne etike koje su donosile mnogo neugodnosti za pacijente koji su primali tu vrstu terapije. U svakom slučaju obje metode, provedene po današnjim standardima imaju učinak u liječenju depresije, a postoje studije s obje strane koje govore u korist ovih terapijskih procedura (12). Prema studiji Lefaucheur i sur. o smjernicama za uporabu TMS, koje sažimaju studije iz 2014.-2018. prikazan je trend pada usporedbe ovih dviju metoda, tj. ne prikazuje se dovoljno adekvatnih studija koje bi jasno evidentirale koja je procedura veće efikasnosti (11). U svakom slučaju nuspojave EST kao što su poremećaji pamćenja i rizici vezani uz anesteziju nisu istovrsne TMS u kojoj nema takvih nuspojava (14).

1.4. Indikacije

Prema smjernicama za uporabu TMS koje su u svojoj studiji predložili Lefaucheur i sur., analizirajući prethodne radove do 2018., predložili su tri razine dokaza efikasnosti: A (definitivna efikasnost), B (vjerojatna efikasnost) i C (moguća efikasnost). U A kategoriju svrstali su MDD (veliki depresivni poremećaj) ukoliko se koristi metoda duboke HF-rTMS metode na DLPFC i to H1 i tip-8 zavojnicom, u B kategoriju svrstali su ostale TMS tehnike (bilateralnu/lijevostranu/desnostranu, LF-rTMS) za MDD kao i HF-rTMS desnostranog DLPFC za posttraumatski stresni poremećaj, a u C kategoriju svrstali su LF-rTMS desnostranog DLPFC za opsesivno-kompulzivni poremećaj, LF-rTMS lijevostranog TPC za slušne halucinacije u shizofreniji, HF-rTMS lijevostranog DLPFC za negativne simptome shizofrenije kao i za žudnju za nikotinom i pušenjem cigareta (11).

Od nepsihijatrijskih indikacija u A kategoriju svrstali su LF-rTMS kontralezionalnog M1 za motorički oporavak ruke u postakutnom stadiju oporavka od moždanog udara i analgetski učinak za neuropatsku bol uporabom HF-rTMS M1 kontralateralnog prema strani koja je bolna. U B i C kategorije svrstali su analgetski učinak kod fibromijalgije, poboljšanje motoričkih simptoma u Parkinsonove bolesti (za koji također postoji i antidepresivni učinak), efikasnost u liječenju afazije nakon moždanog udara, kronični tinitus kao i poboljšanje kognitivne, memorijske i jezične funkcije u osoba oboljelih od Alzheimerove demencije (11).

FDA odobrava uporabu TMS za MDD od 2008., za migrenozne glavobolje od 2013., OKP od 2018., prestanak pušenja od 2020., te za anksioznu depresiju od 2021. godine (13).

1.5. Kontraindikacije

Prema dokumentu FDA o sigurnom provođenju TMS-a daju se kontraindikacije za TMS. U njih se ubrajaju konduktivni, feromagnetski metalni objekti u glavi ili u blizini glave- kohlearni implantati, elektrode/stimulatori, stimulatori vagusa, aneurizmatiski klipovi ili tzv. *coilovi*, stentovi, fragmenti metka, eventualni nakit. U kontraindikacije spadaju ugrađene elektrode izvan glave- kao što su pacemakeri, implantirani kardioverter defibrilatori te nosivi kardioverter defibrilatori. Iako je rizik za izazivanje epileptičkog napadaja izrazito nizak, u osoba s prijašnjom anamnezom napadaja, osoba koje su proboljele moždani udar, ozljedu glave, imaju visok intrakranijski tlak, izrazito jake glavobolje, prisutnost bilo kojeg neurološkog poremećaja koji bi snizio prag podražaja za napadaj kao i kod pacijenata koji koriste tricikličke antidepressive te neuroleptičke lijekove preporuča se oprez. Opres, no ne kao isključujući kriterij, preporučuje se i za dob manju od 22 godine kao i za dojilje i trudnice zbog manjka dokaza o sigurnosti izvođenja procedure u ovim populacijama (4).

Svi pacijenti i osoblje tijekom procedure trebaju nositi adekvatnu slušnu zaštitu sa naznačenom redukcijom glasnoće od 30Db (4).

1.6. Nuspojave

Metaanaliza Sehatzadeh i sur. iz 2019. koja je obradila rezultate 23 randomizirane kontrolirane studije (*sham-controlled* studije, tj. usporedba TMS sa placebo-postupkom) kroz dva desetljeća prikazala je nuspojave TMS-a: ni jedna studija nije zabilježila napadaj, najčešća nuspojava je glavobolja (rTMS: 0 %–60 %; placebo: 0 %–50 %), bol ili neugoda u vlasištu (rTMS: 4.5 %–79 %; placebo: 0 %–21 %), gastrointestinalni problemi (rTMS: 5 %–22 %; placebo: 0 %–22 %), očni problemi (rTMS: 5.6 %– 21 %; placebo: 0 %–1.9 %), mišićni spazmi (rTMS: 0 %–20.6 %; placebo: 0 %–3.2 %), vrtoglavica (rTMS: 0 %–16.7 %; placebo: 2 %–14 %), nesаница (rTMS: 4.5 %–7.6 %; placebo: 0 %–10 %) i tinitus (rTMS: 0 %–11 %; placebo: 0 %–3 %) (14).

1.7. Transkranijska magnetska stimulacija u Hrvatskoj

Prema Milovac i sur. iz 2017. u psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ od 2016. godine provodi se liječenje transkranijskom magnetskom stimulacijom (TMS-om). Koristi se repetitivna rTMS i dTMS. U timu koji provodi liječenje TMS-om su psihijatri, neurolog, medicinska sestra i tehničar. Liječenje depresivnog poremećaja rTMS-om se provodi prema protokolu HFrTMS- (10Hz 4 sekunde), na 120 % motoričkog praga i 3000 impulsa po dnevnom tretmanu. Liječenje depresivnog poremećaja dTMS-om provode frekvencijom 18 Hz tijekom 2 sekunde, na 120 % motoričkog praga i 1980 impulsa po dnevnom tretmanu (8).

2. DEPRESIJA

Depresija je kronična, multifaktorijalna bolest koja se javlja u svakoj životnoj dobi, a ponajviše između adolescencije i 45. godine života. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije trenutna prevalencija depresije varira između 2 i 10 % ovisno o kriterijima po kojima se depresija dijagnosticira. Iz ove statistike evidentno je da depresija predstavlja veliki javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj (15). U najnovijoj klasifikaciji bolesti MKB-11, depresivna epizoda definira se kao istovremena prisutnost pet od deset simptoma koji su prisutni većinu vremena u danu, skoro svaki dan u periodu od najmanje dva tjedna (16). Simptom koji mora biti zadovoljen za dijagnozu depresije jest depresivno raspoloženje ili značajan gubitak interesa i zadovoljstva u aktivnostima. Od ostalih simptoma valja istaknuti: poremećaj spavanja, teka, pažnje i koncentracije, sniženo samopoštovanje i samopouzdanje, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, pesimizam, ideje o samoranjavanju ili suicidu. Kod prve epizode potrebno je utvrditi o kojem se depresivnom poremećaju radi, radi li se o ponavljajućem depresivnom poremećaju ili bipolarnom afektivnom poremećaju. Ovisno o broju prisutnih simptoma i trajanju simptoma postoje mala i velika depresivna epizoda (17). Zastupljenost više od pet navedenih simptoma ukazuje na *major* ili veliku depresivnu epizodu, a četiri ili manje na *minor* ili malu depresivnu epizodu. U terapiji depresije postoje psihoterapijske i farmakoterapijske metode. Depresija koja je rezistentna na terapiju, poznata i kao terapijski rezistentna depresija (TRD) odnosi se na stanje u kojem pacijent ne pokazuje značajno poboljšanje simptoma depresije nakon adekvatnog liječenja standardnim terapijskim pristupima (18). Ponekad se pogrešno dijagnosticira ukoliko se daje neadekvatna terapija ili pacijent samoinicijativno iz nekog razloga prekine uzimati terapiju ili ju uzima nedovoljno dugo. Terapijska rezistencija može biti i rezultat genetskih i biokemijskih faktora pojedinog pacijenta. Prisutnost drugih psihijatrijskih poremećaja, kao što su

anksiozni poremećaji, poremećaji ličnosti ili poremećaji ovisnosti mogu otežati liječenje depresije i povećati rizik od terapijske rezistencije. Upravo zbog TRD kao i visoke prevalencije depresivnih poremećaja uopće postoji veliki interes za postavljanjem što boljih smjernica i razvijanjem što bolje i preciznijeg protokola transkranijalne magnetske stimulacije (15,19,20).

2.1. Efikasnost TMS u liječenju depresije

Visokofrekventna repetitivna transkranijalna magnetska stimulacija (HF-rTMS) područja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC) jedna je od najčešće primijenjenih metoda TMS-a u terapiji depresije. Brojna istraživanja su provedena kako bi se procijenila efikasnost HF-rTMS DLPFC u liječenju depresije, posebno u slučajevima terapijski rezistentne depresije. Nekoliko metaanaliza koje su analizirale rezultate više studija ukazuju na to da HF-rTMS DLPFC može biti učinkovita u smanjenju simptoma depresije i poboljšanju općeg funkcioniranja oboljelih.

Među najvećim multicentričnim studijama koje se uključivale veliki broj bolesnika uključenih u studiju (301 i 199 bolesnika) spadaju studije O'Reardona i sur. 2007. godine (23) i Georgea i sur. 2010. godine. O'Reardon i sur. su 2007. podvrgnuli 301 bolesnika na rTMS lijevog DLPFC-a ili placebo-postupak i to pet puta tjedno kroz period od četiri do šest tjedana. Bolesnici nisu primali psihofarmakoterapiju za vrijeme studije. Nakon 6 tjedana bolesnici u aktivnoj TMS skupini su oko dvaput vjerojatnije postizali remisiju u usporedbi s bolesnicima placebo TMS skupine (MADRS: 14,2 % nasuprot 5,2 %, HAMD 17: 15,5 % nasuprot 7,1 %, HAMD 24; 17,4 % nasuprot 8,2 %) (21,22).

Druga multicentrična studija koja je uključivala veći broj bolesnika bila je studija Georgea i sur. iz 2010. godine koja je provedena na 190 bolesnika s depresivnim poremećajem, koji nisu uzimali

psihofarmakoterapiju, uz protokol od 10 Hz na lijevom prefrontalnom korteksu s motoričkim pragom na 120 % (3000 impulsa po seansi) tijekom tri tjedna svakodnevnog tretmana. Remisija je postignuta kod 14,1 % bolesnika aktivne skupine nasuprot 5,1 % kod placebo skupine (22).

Fitzgerald i sur. (2016.) u svojoj metaanalizi s podacima iz 11 kliničkih ispitivanja u kojima su proučavali stopu kliničkog odgovora i remisije pokazali su stopu remisije od 31 %, a stopa kliničkog odgovora bila je 46 % (23).

Prema Sehatzadeh i sur. iz 2019. koji su analizirali podatke 23 randomizirane kontrolirane studije, TMS u kombinaciji s antidepresivima postiže bolje učinke nego samostalna primjena TMS. Koristeći unilateralne i bilateralne tehnike, bodovi na HAMD i SMD skali su se smanjili za pola u četvrtine sudionika. Pokazalo se da su i 11 %, tj. 6,8 % sudionika koji su primili placebo tretman također imali pozitivne efekte terapije što su pripisali suboptimalnim lažnim zavojnicama u placebo tretmanu koje su možda producirale i nešto kortikalne aktivnosti te simulirale pravi efekt TMS. Statističkom obradom podataka dobili su NNT za remisiju i odgovor na terapiju od 11 i 8 za unilateralne TMS te NNT za remisiju i odgovor na terapiju od 8 i 6 za bilateralne TMS (13).

Li i sur. su 2014. na 75 bolesnika (60 aktivnih, 15 placebo) koristili lijevostrani iTBS i desnostrani cTBS te dobili rezultate smanjenja HDRS scorea (HDRS-17: bilateralni TBS: -52.5 %, lijevostrani iTBS: -42.3 %, placebo: -17.4 %) i više stope odgovora na terapiju (HDRS-17 score redukcija ≥ 50 %: bilateralni TBS: 66.7 %, lijevostrani iTBS: 40.0 %, placebo: 13.3 %) na kraju dvotjednog protokola (24).

3. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je poremećaj koji nastaje kao reakcija na stresne događaje poput tragedije, katastrofe, ratnih trauma, teških nesreća ili nasilja. Može se javiti kasnije, kao odgođena reakcija nakon nekog traumatičnog događaja. Učestalost PTSP-a u općoj populaciji iznosi 1-14 %. Simptomi PTSP-a su različiti, a često dugo ostaju neprepoznati. Kod nekih se simptomi javljaju tek 6 mjeseci nakon traumatskog događaja, dok se kod drugih simptomi javljaju unutar 3 mjeseca od traumatskog događaja- akutni PTSP. U simptome ubrajamo: uznemirujuće snove, intruzivna uznemirujuća prisjećanja, osjećaj ponovnog proživljavanja traume, izbjegavanje podsjetnika na traumu, misli i osjećaja vezanih uz traumu, psihogena amnezija, poteškoće spavanja, poremećaji afekta, smanjen interes, iritabilnost. U liječenju PTSP-a bitna je psihosocijalna terapija, psihoterapija te psihofarmakoterapija kao i praćenje somatskog stanja u oboljelih zbog ranijih nastupa kroničnih bolesti vezanih sa starenjem (15,19).

3.1. Efikasnost TMS u liječenju PTSP-a

U PTSP-u, glavni cilj stimulacije je desni DLPFC, stimuliran niskom ili visokom frekvencijom. Do 2014. postojale su dvije studije koje su pokazale značajniji benefit HF-rTMS (16 pacijenata, 10 aktivna skupina, 6 placebo) Cohena i sur. (2004.) te na 20 pacijenata (10 aktivna skupina, 10 placebo) Boggioa i sur. (2010.). Obje studije pokazale su poboljšanje u vidu anksioznih simptoma, a Cohen i sur. su zaključili da je svakodnevni tretman kroz 10 dana polučio najveći uspjeh. Studija Watts i sur. iz 2012. godine pokazala je na 20 pacijenata (10 aktivnih, 10 placebo) da je primjenom LF-rTMS uzrokovala poboljšanje u kliničkoj slici i to u naknadnom pregledu obavljenom 2 mjeseca nakon tretmana (25, 26).

Kozel i sur. (2018.) koristili su 1Hz-rTMS na desni DLPFC neposredno prethodno CPT (*Cognitive Processing Therapy*) i to u 12-15 dnevnih sesija (1800 pulseva po sesiji sa 100 % motoričkog praga). U studiji su sudjelovala 62 ratna veterana (32 aktivna skupina, 30 placebo). Šest mjeseci nakon provedenog postupka pratili su stanje u 59 pacijenata, a u aktivnoj skupini rTMS+CPT dokazali su veće poboljšanje prema CAPS i PCL-M skalama od placebo skupine. U recentnijoj studiji Kozel i sur. (2019.) gdje su uspoređivali rTMS visoke i niske frekvencije, dokazali su da u obje aktivne skupine za pojedine tretmane dolazi do sličnog poboljšanja kliničke slike po skali za depresiju, no za HF-rTMS se istaknulo da po IPF *score*-u dolazi do većih poboljšanja (27). Isserles i sur. (2013.) su na 18 pacijenata (9 aktivna skupina, 9 placebo) stimulacijom H1 zavojnicom na bihemisferalno mPFC područje dokazali poboljšanje u aktivne skupine po CAPS, a placebo skupina ostala je bez tih poboljšanja.

Prema Philip i sur. 2019. koji na 50 veterana (26 u aktivnoj skupini, 24 placebo) kroz 10 dana koristili iTBS, dokazali su poboljšanje CAPS scorea i to kao redukciju od barem 12 bodova. U 81 % aktivne skupine došlo je do poboljšanja naspram 67 % onih koji su primili placebo tretman. Na IDR-SR (*self report*) skali koju su također koristili nisu utvrdili značajniju razliku među skupinama (28).

4. OPSESIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) u svojoj podlozi ima opsesije i kompulzije. Opsesije su ponavljajuće misli, ideje ili osjećaji koje oboljeli ne može kontrolirati. Kompulzije su radnje i ponašanja koje osoba radi da smanji napetost koju uzrokuju opsesije, npr. ekscesivno čišćenje, dodatne provjere u svakodnevici, nakupljanje stvari, prebrojavanje svakodnevnih stvari i preispitivanje samog sebe i okoline. Bolest se najčešće javlja u ranoj adolescenciji. Za dijagnozu je potrebna prisutnost opsesija i/ili kompulzija u trajanju od 2 tjedna. Najčešći mjerni instrument za procjenu inteziteta poremećaja je Yale-Brownova opsesivno-kompulzivna ljestvica. Kombinacija lijekova i kognitivno-bihevioralne psihoterapije pokazala se najučinkovitija u liječenju OKP-a. Od lijekova, najefikasniji su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, dok psihoterapija pomaže u učenju moduliranja misli (15,19).

4.1. Efikasnost TMS u liječenju OKP-a

Carmi i sur. (2018.) koristili su H7 zavojnicu da bi stimulirali mPFC-ACC regiju rTMS-om niske i visoke frekvencije. Kliničko poboljšanje uvidjeli su u grupi u kojoj su primjenili HF-rTMS od 20 Hz i to kao redukcija veća od 30 % YBOCS *score*-a (29).

Isti autori su 2019. proveli novu studiju u kojoj su uspoređivali HF-rTMS u aktivnoj skupini (42 ispitanika) naspram placebo skupini (45 ispitanika). U skupini koja je dobila tretman u 45,2 % slučajeva došlo je do poboljšanja YBOCS *score*-a, naspram 17,8 % u placebo skupini. Rezultati ove studije bili su dovoljni da FDA odobri korištenje nefokalnog HF-rTMS-a za bilateralnu stimulaciju mPFC-ACC regija mozda za OKP (30).

5. SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je težak psihijatrijski poremećaj varirajuće kliničke slike. Prevalencija shizofrenije u svijetu iznosi oko 2 do 8/1000 osoba. Početak bolesti najčešći je u vrijeme adolescencije, a bolest je češća u muškaraca nego u žena (omjer 1,4:1) te se ona kod njih ranije dijagnosticira; između 18. i 25. godine kod muškaraca te između 25. i 35. godine kod žena. Simptomi se uz depresivne/anksiozne, kognitivne i hostile dijele i na pozitivne (halucinacije, sumanutosti, dezorganizirani govor ili ponašanje te katatoni simptomi) i negativne (alogiju, abuliju, anhedoniju, avoliciju, afektivnu tupost, emocionalno povlačenje te pasivnost). Antipsihotici su prva linija liječenja shizofrenije, a dijele se u tri skupine: prvu, drugu i treću generaciju antipsihotika. Psihoterapija je osnovni oblik nefarmakološke terapije, a terapijski rezistentna shizofrenija liječi se i elektrokonvulzivnom terapijom (15,19).

5.1. Efikasnost TMS u liječenju shizofrenije

Originalne randomizirane placebo studije usmjerene korištenju TMS u terapiji shizofrenije dijele se na one usmjerene na slušne halucinacije te na one usmjerene na negativne simptome shizofrenije (11).

5.1.1. Slušne halucinacije

Bais i sur. (2014.) su na 34 (16 aktivni, 16 placebo) pacijenata koristiti lijevostrani LF-rTMS TPC-a te primjetili mali trend ka redukciji težine halucinacija na P3 stavki PANSS skale (31).

Dollfus i sur. (2018.) su na 59 (26 aktivni, 33 placebo) pacijenata koristili lijevostrani HF-rTMS TPJ-a te su primjetili značajniju razliku u redukciji u *score*-u između skupina na AHRS skali kao

sekundarni ishod nakon 14 dana od početka tretmana- 34.6 % naspram 9.1 % u placebo skupini (32).

5.1.2. Negativni simptomi

Najveća i jedina multicentrična studija provedena do danas (Wobrock i sur. 2015.) u kojoj je sudjelovalo 157 ispitanika (76 aktivna skupina, 81 placebo) nije pokazala značajniju razliku u promjeni na PANSS negativnoj subskali (33). Ipak ostale, manje studije koje su koristile HF-rTMS protokol na lijevostrani DLPFC kao što je studija Quan i sur. iz 2015. (117 pacijenata: 78 aktivna skupina, 39 placebo) pokazala je klinički benefit u aktivnoj skupini zbog redukcije *score*-a prema PANSS skali (34).

Studija Garg i sur. iz 2016. pak je koristila potpuno drugačiji protokol od prijašnji studija; koristili su rTMS dvostruko-stožastom zavojnicom podražujući vermalni dio malog mozga stimulusima frekvencije 5-7 Hz. U studiji je sudjelovalo 40 pacijenata koji su ravnomjerno raspoređeni u aktivnu i placebo skupinu te se u aktivnoj skupini subscore negativnog sindroma PANSS značajno poboljšao. Takva studija do danas nije ponovljena pa ostaje upitna efikasnost ovog protokola (35).

6. ZAKLJUČAK

Transkranijalna magnetska stimulacija pokazala se kao učinkovita metoda u liječenju terapijski rezistentne depresije. Ta spoznaja, proizašla iz tridesetak godina znanstvenih studija, daje nadu za bolesnike koji nemaju drugih opcija u liječenju depresije. Depresija kao bolest predstavlja veliki javnozdravstveni problem pa svaka spoznaja bazirana na dokazima o mogućoj terapiji ima svoj odjek, ne samo na pacijenta i njegov uži krug ljudi, već i na globalno opterećenje bolesti zbog onesposobljenosti koju uzrokuje depresija. TMS ima i dokazanih uspješnosti u tretmanu drugih bolesti kao što su: oporavak u postakutnom moždanom udaru, analgetski učinak neuropatske boli, poboljšanje motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti, smanjenju simptoma OKP-a, PTSP-a, slušnih halucinacija i negativnih simptoma u shizofrenije, a daljnja istraživanja potrebna su za uspostavu standardiziranih protokola za ove i moguća druge poremećaje.

Samo izvođenje metode, bez uporabe neuronavigacijskih metoda, ostavlja upitnim terapijski učinak TMS-a jer dovodi u pitanje i vještost osobe koja izvodi pretragu. Subjektivnost u procjeni stimulirane regije može dovesti do neuspjelog liječenja ili neželjenih nuspojava.

Velika prednost TMS-a u usporedbi s ostalim neurostimulacijskim metodama su blage nuspojave i mogućnost izvođenja procedure bez uporabe anestezije, što znači da nema ni nuspojava anestezije kao ni troška vremena i novca za adekvatno obavljanje postupka pod anestezijom.

Premalo je objavljenih studija koje bi govorile o dugoročnosti jednog ciklusa tretmana TMS za pojedine protokole za specifične poremećaje te buduće studije treba usmjeriti ka dizajnu studije s većim i reprezentativnijim uzorcima te većim multicentričnim prospektivnim kohortnim studijama koje će pratiti bolesnike u duljem periodu nakon prvog tretmana te, moguće, definirati algoritam liječenja za u ovom radu prikazane kronične psihijatrijske poremećaje.

7. ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada, želim se zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci. Posebno hvala mojoj dragoj Mari koja me uvijek vidi. Zahvaljujem i mentoru prof. Henigsbergu na pomoći u pisanju rada i na lakoći dogovora.

LITERATURA

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4. PMID: 2860322.
2. Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J*. 2018:172-180. doi: 10.4103/ipj.ipj_88_18. PMID: 31359968; PMCID: PMC6592198.
3. Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis. *Brain Stimul* 2016: 577-83
4. U.S. Food and Drug Administration [internet]. USA: U.S. Food and Drug Administration; c2011 [pristupljeno 2.6.2023.]. [Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staff]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-systems-class-ii-special-controls-guidance>
5. Tendler A, Roth Y, Barnea-Ygael N, Zangen A. How to Use the H1 Deep Transcranial Magnetic Stimulation Coil for Conditions Other than Depression. *J Vis Exp*. 2017;(119):55100. doi: 10.3791/55100. PMID: 28190035; PMCID: PMC5352287.
6. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1-

13. doi: 10.1016/j.brs.2012.02.005. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22483681; PMCID: PMC3568257.
7. Lu M, Ueno S. Computational Study Toward Deep Transcranial Magnetic Stimulation Using Coaxial Circular Coils. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015 Dec;62(12):2911-9. doi: 10.1109/TBME.2015.2452261. Epub 2015. PMID: 26151931.
8. Milovac, Ž., Sučić, S., Gajšak, T., Aljinović, V., Zečević Penić, S., Ivezić, E. i Filipčić, I. (2017). Nove spoznaje u liječenju depresije transkranijalnom magnetskom stimulacijom. *Socijalna psihijatrija*, 45 (2), 125-138. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/183749>
9. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F i sur. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1643-52.
10. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013; 30: 614-23.
11. Jean-Pascal Lefaucheur, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar Ayache, Chris Baeken, et al.. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125 (11)
12. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat* 2014; 2014: 135049.
13. U.S. Food and Drug Administration [internet]. USA: U.S. Food and Drug Administration; c2018 [pristupljeno 20.6.2023.]. [FDA permits marketing of transcranial magnetic

stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>

14. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;44(3):151-163. doi: 10.1503/jpn.180056. PMID: 30720259; PMCID: PMC6488490.
15. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
16. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med.* 2020;18(1):21.
17. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2003.
18. Štrkalj-Ivezić S, Jukić V, Jakovljević M. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. *Medix.* 2013;21(Suppl.1):2-19.
19. Begić D. Psihopatologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
20. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:221-234. doi:10.2147/NDT.S198774
21. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG i sur. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression:a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-16.

22. George MS, Lisanby SH, Avery D i sur. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-16
23. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016;33: 746-53
24. Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014b;(9):CD009083.
25. Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:992-9.
26. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004;161:515-24.
27. Kozel FA, Motes MA, Didehbani N, DeLaRosa B, Bass C, Schraufnagel CD, et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2018;229:506-14.
28. Philip NS, Barredo J, Aiken E, Larson V, Jones RN, Shea MT, Greenberg BD, van 't Wout-Frank M. Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry*. 2019;176(11):939-948. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101160. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31230462; PMCID: PMC6824981.
29. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimul* 2018;11:158-65.

30. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2019. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18101180.
31. Bais L, Vercammen A, Stewart R, van Es F, Visser B, Aleman A, et al. Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e108828.
32. Dollfus S, Jaafari N, Guillin O, Trojak B, Plaze M, Saba G, et al. High-Frequency Neuronavigated rTMS in Auditory Verbal Hallucinations: A Pilot Double-Blind Controlled Study in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:505-14.
33. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015;77:979-88.
34. Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett* 2015;584:197-201.
35. Garg S, Sinha VK, Tikka SK, Mishra P, Goyal N. The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency (thetarange) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia: A randomized rater blind-sham controlled study. *Psychiatry Res* 2016;243:413-20.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29.4.1997. u Zagrebu, no odrastao sam u Čakovcu. Završio sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec te Osnovnu glazbenu školu Miroslav Magdalenić, gdje sam naučio svirati klavir. 2016. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu, što mi je bilo veliko ostvarenje želja i snova.