

## Aktualne możliwości i perspektywy terapii schorzeń neurologicznych i zaburzeń psychicznych przezczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców

### Current applications and perspectives of neurologic and psychiatric disorders therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation

JAKUB ANT CZAK<sup>1,E</sup>, ANNA POLESZCZYK<sup>2,E</sup>, MARTA BANACH<sup>1,F</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup> II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna serią bodźców (*repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*) jest modyfikacją tradycyjnej TMS. W odróżnieniu od TMS, w której pojedyncze lub podwójne bodźce pola magnetycznego używane są w celu diagnostyki funkcjonalnej układu nerwowego, rTMS stosuje serie bodźców magnetycznych w celu modyfikacji pobudliwości korowej. W zależności od częstotliwości bodźców można uzyskać wzrost lub spadek pobudliwości, określane mianem odpowiednio długotrwałej depresji i długotrwałej potencjacji. W obu przypadkach dochodzi do zmian w przewodnictwie nerwowym, co z kolei może przełożyć się na zmianę funkcji poznawczych, motorycznych i innych. Zmiany te mogą być indukowane celem osiągnięcia pozytywnych efektów w wielu chorobach układu nerwowego. Artykuł prezentuje zasadę działania, zasady bezpieczeństwa i zastosowania rTMS w chorobach, w których skuteczność terapeutyczna jest wystarczająco udokumentowana. Najszerzej omówione zostaną choroby, w których skuteczność terapeutyczną rTMS można uznać za pewną, czyli choroba afektywna jednobiegunowa i ból neuropatyczny, a także te, w których skuteczność jest prawdopodobna, czyli negatywne objawy schizofrenii oraz niedowład po udarze mózgu. Ponadto w artykule wspomniane są potencjalne zastosowania rTMS, wymagające jeszcze badań klinicznych, np. szumy uszne, migrena, a także nowoczesne paradygmaty stymulacji, jak stymulacja *theta burst*. W artykule omówiono także, zyskujące ostatnio na znaczeniu, merytoryczne i etyczne kwestie stymulacji rTMS osób zdrowych w celu podniesienia wydajności funkcji poznawczych.

**Słowa kluczowe:** rTMS, depresja, długofalowa potencjacja, długofalowa depresja, ból neuropatyczny.

**Summary** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a modification of the traditional TMS. While the latter uses single or paired pulses of magnetic field for the purpose of functional assessment of the nervous system, the former applies a series of magnetic stimuli, which modifies cortical excitability. Depending on the frequency of the stimuli, it is possible to increase or decrease the excitability or, in other words to induce the long term depression or long term potentiation. Both effects lead to specific changes in neuronal transmission and in cognitive and other functions. These effects can be used to achieve clinical improvement in some diseases. This article describes the theoretical principles, safety issues and clinical applications of rTMS in diseases where the efficacy is sufficiently evidenced. The diseases with definite efficacy i.e. unipolar depression and neuropathic pain and with probable efficacy i.e. negative symptoms of schizophrenia and post stroke paresis will be described in more details. In further part of the article, the potential applications, requiring more studies e.g. tinnitus or migraine, as well as the new paradigms of stimulation e.g. theta burst will be mentioned. Finally, the authors present theoretical and ethical aspects of stimulation of healthy subjects, which has gained recently interest as the method to enhance the cognitive performance.

**Key words:** rTMS, depression, long term potentiation, long term depression, neuropathic pain.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(4): 267–273

## Wstęp

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna serią bodźców (*repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*) jest modyfikacją tradycyjnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) – metody badania układu nerwowego za pomocą pojedynczych lub podwójnych bodźców pola magnetycznego. rTMS polega na stosowaniu serii bodźców, które modyfikują pobudliwość stymulowanej okolicy kory mózgowej. Efekt ten wykorzystywany jest od wczesnych lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku w terapii schorzeń układu nerwowego [1]. Obecnie obserwowany jest znaczny wzrost dostępności metody: na początku 2015 r. w Stanach Zjednoczonych zarejestrowanych było około 700 sty-

mulatorów magnetycznych stosowanych terapeutycznie. FDA oraz analogiczne agencje rządowe kilkunastu innych krajów zaakceptowały w ostatnich latach rTMS jako metodę leczniczą kilku schorzeń. Coraz częściej także leczenie tą metodą jest refundowane przez ubezpieczycieli. Taki rozwój sytuacji pozwala przypuszczać, że w najbliższych latach dojdzie do upowszechnienia leczenia stymulacją magnetyczną także w Polsce. Zarys podstaw teoretycznych metody, aktualnych wskazań, a także zastosowań mogących pojawić się w niedalekiej przyszłości jest głównym celem artykułu. Pokróćce przedstawione będą próby stosowania metody u osób zdrowych w celu poprawy funkcji motorycznych i poznawczych oraz kwestie bezpieczeństwa.



## Podstawy teoretyczne

Zasada działania rTMS opiera się na pochodzącym z 1831 r. prawie Faradaya o indukcji elektromagnetycznej. Według tego prawa, zmienny prąd elektryczny indukuje pole magnetyczne, które z kolei może indukować pole elektryczne i przepływ prądu w znajdującym się w sąsiedztwie materiale przewodzącym. Zgodnie z powyższym, stymulator magnetyczny jest kondensatorem elektrycznym, potrafiącym wytworzyć napięcie do kilku tysięcy volt. Podczas rozładowania kondensatora dochodzi do przepływu prądu przez miedziany drut, który tworzy zwoje na cewce (fot. 1). Powoduje to indukcję pola magnetycznego o natężeniu porównywalnym do pola obecnego w aparacie do badania rezonansu magnetycznego, czyli kilku Tesli. W odróżnieniu od MRI pole indukowane przez stymulator magnetyczny ma jednak bardzo krótki – rzędu kilkudziesięciu mikrosekund – czas narastania. Jeśli cewka trzymana jest nad powierzchnią głowy, wyindukowane pole magnetyczne przenika przez powłoki i indukuje przepływ prądu w mającej właściwości przewodzące tkance mózgowia. Doprowadza to w końcu do depolaryzacji błony objętej polem magnetycznym neuronów i powstania potencjału czynnościowego [2].



**Fotografia 1.** Zestaw do stymulacji

Fot. Jakub Antczak.

Drugim zjawiskiem, na którym opiera się zasada działania rTMS, jest długotrwała potencjacja (*long term potentiation*, LTP). LTP zostało opisane w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku przez Lřmo. Badacz ten wykazał, że seryjne, elektryczne pobudzenie neuronu powoduje zwiększenie jego wrażliwości na bodźce przekazywane synaptycznie z sąsiedniego neuronu [3]. LTP jest jednym z kilku podstawowych mechanizmów plastyczności mózgu, które z kolei są podstawą pamięci i uczenia się. W celu wywołania LTP, rTMS wykorzystuje w miejsce bodźców elektrycznych serie bodźców magnetycznych o częstotliwości > 3 Hz. Obok LTP, rTMS wywiera działanie w mechanizmie długotrwałej depresji (*long term depression*, LTD). LTD polega na osłabieniu wrażliwości synapsy neuronu na przekaźnictwo z sąsiednich neuronów. LTD wywoływana jest zarówno przez silną stymulację synaptyczną (jak w przypadku komórek Purkiniego) bądź długotrwałą, słabą stymulację (jak w przypadku neuronów hipokampa). W jej powstawaniu główną rolę odgrywa przekaźnictwo glutaminergiczne. Podobnie jak LTP, LTD zaliczana jest do mechanizmów plastyczności mózgu. W obrębie mózdzku pełni prawdopodobnie dużą rolę w procesach nauki nowych wzorców ruchowych. W obrębie hipokampa przypisywana jej jest rola w oczyszczaniu starych szlaków przekaźniczych związanych z pamięcią [4, 5]. Za pomocą rTMS można wyindukować LTD, stymulując niskimi (< 1 Hz) częstotliwościami [6].

Badania techniką PET z użyciem odpowiednich izotopów oraz fMRI wykazały, że LTD związana jest z nasileniem, a LTP z osłabieniem wewnątrzkorowego przekaz-

nictwa gabaergicznego [7]. Oprócz wywierania bezpośredniego wpływu na pobudliwość stymulowanego obszaru kory rTMS – przez połączenia neuronalne – pośrednio wpływa na struktury mózgowia będące poza zasięgiem pola magnetycznego. Dotyczy to zarówno okolic kory mózgu znajdujących się daleko od stymulującej cewki, jak też i jąder podstawy i innych struktur głębokich, do których, z uwagi na dużą odległość od powierzchni głowy, nie dociera znaczące pole magnetyczne [8]. Efekt pojedynczej, zawierającej zwykle od kilkuset do kilku tysięcy bodźców, sesji rTMS, utrzymuje się od kilku minut do kilku dni [9]. Przedłużenie efektu do kilku tygodni lub nawet miesięcy można uzyskać powtarzając sesje stymulacyjne. W większości opublikowanych badań prowadzono codziennie jedną sesję przez 5 do 20 dni.

Oprócz wymienionych powyżej sposobów stymulacji wysoką bądź niską częstotliwością w użyciu znajdują się także różne i cały czas modyfikowane protokoły stymulacji ze zmienną częstotliwością, określane mianem *patterned stimulation*. Najszerzej stosowanym spośród takich protokołów jest *theta burst stimulation* – TBS [10], w którym bodźce magnetyczne emitowane są w pakietach po trzy, z częstotliwością 50 Hz co 200 ms. Opracowaniu protokołu TBS towarzyszyła idea synchronizacji zadawania bodźców stymulujących z wewnętrzną, oscylacyjną aktywnością ludzkiego mózgu, widoczną w standardowym badaniu EEG. TBS można stosować w sposób ciągły przez 40 sekund. Protokół taki określa się mianem *continuous TBS* – cTBS. Obniża on pobudliwość kory. Natomiast TBS emitowane w 2-sekundowych ciągach, z przerwami ośmiosekundowymi, nosi miano *intermittent TBS* – iTBS i prowadzi do podwyższenia pobudliwości.

## rTMS w leczeniu chorób układu nerwowego

W celach terapeutycznych rTMS zastosowano po raz pierwszy w 1994 r. Wykazano, że seria 20 impulsów o częstotliwości ponad 2 Hz redukuje czas wykonywania ćwiczeń manualnych u osób z chorobą Parkinsona [1]. Od tego czasu działanie rTMS wypróbowano w bardzo wielu chorobach neurologicznych i zaburzeniach psychicznych o bardzo różnorodnej etiologii i objawach. Badania nad zastosowaniem rTMS objęły choroby neurozwyrodnieniowe, obejmujące różne formy parkinsonizmu, otępień i polineuropatii, choroby naczyniowe, jak poudarowy niedowład czy afazja, choroby o charakterze napadowym, jak padaczka czy migrena oraz w końcu różne zaburzenia psychiczne czy choroby o niejednorodnej etiologii, jak szumy uszne. Przyczyną tak szerokiego zastosowania jest opisany wyżej mechanizm działania rTMS: indukowanie zmian w plastyczności mózgu jest ingerencją w podstawowe mechanizmy działania układu nerwowego, które w taki czy inny sposób ulegają zaburzeniu w prawie każdej chorobie neuropsychiatrycznej. Całość literatury na temat leczniczych prób z rTMS została oceniona przez komisję Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej (*International Federation of Clinical Neurophysiology*, IFCN), która wydała zalecenia dotyczące terapii w poszczególnych jednostkach chorobowych. Zgodnie z tymi zaleceniami, skuteczność rTMS można uznać za pewną (poziom A) w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) – jeśli do leczenia wykorzystuje się protokół stymulacji wysoką częstotliwością, kierowaną na lewą, grzbietowo-boczną korę przedczołową (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC). Skuteczność alternatywnego protokołu, wykorzystującego stymulację prawej DLPFC niską częstotliwością określono jako prawdopodobną (poziom B). Drugą jednostką chorobową, w której efekt terapeutyczny rTMS można uznać za pew-

ny, jest ból neuropatyczny. W tej dolegliwości celem stymulacji jest pierwotna kora ruchowa (*primary motor cortex*, PMC) – kontralateralna do strony umiejscowienia bólu. Poziom B rekomendacji uzyskały, oprócz wspomnianego protokołu dla depresji, stymulacja wysoką częstotliwością lewej DLFPC w celu leczenia negatywnych objawów schizofrenii oraz stymulacja niską częstotliwością u osób dotkniętych poudarowym niedowładem. Celem tego ostatniego protokołu jest PMC kontralateralna do półkuli dotkniętej udarem. Stymulacja w kilku innych chorobach, jak szumy uszne czy omamy słuchowe w przebiegu schizofrenii, uzyskała rekomendację C – możliwa efektywność [11].

## rTMS w bólu neuropatycznym

Ból neuropatyczny jest dotkliwym schorzeniem, wiążącym się z cierpieniem konkretnego chorego, ale mającym także duży zasięg społeczny: dotyka 6–7% populacji [12]. Dostępne leki przynoszą satysfakcjonującą ulgę jedynie u 30–40% chorych [13]. rTMS jest u tych osób kontynuacją pochodzącej z początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku eksperymentalnej metody leczenia za pomocą stymulatorów elektrycznych, wszczepianych nadtwardówkowo [14]. Metoda ta okazała się skuteczna u blisko połowy chorych, co jednak było zbyt słabym wynikiem z uwagi na jej inwazyjność. Z tego powodu zainteresowanie badaczy zwróciło się w stronę rTMS, co zaowocowało przeprowadzeniem do tej pory blisko 20 kontrolowanych badań. (Początkowo kontrola placebo polegała na ułożeniu cewki na głowie pod kątem prostym, co wykluczało przedostanie się do tkanki mózgowej istotnego pola magnetycznego. Z czasem zaczęto konstruować cewki przypominające cewki terapeutyczne, lecz nieemitujące istotnego pola). Częstotliwość stymulacji w tych badaniach wahała się między 5 a 20 Hz, a jej intensywność wynosiła od 80 do 90% proggu pobudliwości ruchowej (pojęcia oznaczającego najmniejszą intensywność stymulacji, zdolną do pobudzenia PMC i wywołania potencjałów ruchowych, rejestrowanych ze skurczu mięśni szkieletowych). Efekt leczniczy pojawiał się zwykle kilka dni po rozpoczęciu sesji stymulacyjnych i utrzymywał się kilka tygodni po pięciu codziennych sesjach. Podsumowanie danych z literatury wykazało ponad 30% zmniejszenie bólu (określane za pomocą analogowych skal wizualnych) u 46–62% chorych, a zmniejszenie ponad 50% – u 29% chorych. Mimo dobrych wyników jak dotąd brak jest badań na temat kwestii podtrzymywania tego efektu [11]. Brak jest także badań określających skuteczność rTMS w różnych typach neuropatii, a także jej skuteczność w połączeniu z dostępnymi lekami.

## rTMS w udarze mózgu

Próby wykorzystania rTMS w udarze pojawiły się relatywnie późno w porównaniu z innymi chorobami, bo dopiero w 2001 r. [15]. Opracowywanie protokołu stymulacji opierało się na wiedzy o neurofizjologicznych procesach towarzyszących zawałowi tkanki mózgowej: początkowej utracie funkcji w okolicy lezji oraz reorganizacji funkcji okolic mających z nią połączenia neuronalne. Szczególną uwagę zwrócono na połączenia przez ciało modzelowate do homologicznych okolic w półkuli niedotkniętej udarem. Po udarze okolice te wykazywały wzrost pobudliwości związany z mechanizmami adaptacyjnymi, mającymi prawdopodobnie na celu przejęcie części funkcji półkuli chorej [16]. Wzrost pobudliwości półkuli zdrowej wydaje się utrzymywać i pogłębiać patologicznie niską pobudliwość okolicy dotkniętej udarem, związaną z utratą czynnych neuronów [17]. W związku z tym użycie rTMS w rehabilitacji po udarze ma na celu pobudzenie półkuli dotkniętej udarem

przez stymulację wysokimi częstotliwościami, bądź też obniżenie nadmiernej pobudliwości półkuli zdrowej przez stymulację niską częstotliwością. Spośród neurologicznych deficytów związanych z udarem przedmiotem badań klinicznych z rTMS były najczęściej: niedowład połowiczny, afazja oraz zaniedbywanie połowicze. Pierwszy z tych deficytów przebadano w blisko 200 pracach, z których jednak tylko około 20 było kontrolowanych. Badania stosujące protokół stymulacji niską częstotliwością były liczniejsze. Ich wyniki i jakość metodologiczna, a także wyniki odpowiednich metaanaliz [18, 19], są wystarczające, aby uznać tę metodę stymulacji za prawdopodobnie skuteczną w przewlekłej fazie udaru mózgu. Kilka prac oceniało, czy efekt terapeutyczny rTMS ma działanie synergistyczne z terapią zajęciową [20, 21]. W badaniach tych uzyskano niejednoznaczne wyniki. Jedynie w kilku pracach [22, 23] próbowano stymulacji wysokimi częstotliwościami kory dotkniętej udarem. W większości tych prac opisywano istotną poprawę siły i sprawności kończyn. Protokół ten wymaga jednak dalszych badań. W jednym badaniu stosowano protokół stymulacji obu półkul: 1 Hz dla półkuli zdrowej i 10 Hz dla przeciwnej. Odnotowano poprawę funkcji w skalach Fugl-Meyera i teście ruchowym Wolfa oraz redukcję spastyczności w skali Ashwortha [24]. W końcu przedmiotem dwóch prac było określenie, jaki typ udaru najlepiej odpowiada na rTMS. Wyniki obu wskazują, że podkorowa lokalizacja ogniska niedokrwiennego rokuje lepiej co do odpowiedzi na stymulację [25].

## Afazja

W kilku kontrolowanych oraz ponad siedemdziesięciu otwartych pracach opisywano efekt rTMS o niskiej częstotliwości, kierowanej na prawą okolicę – homologiczną do dotkniętego udarem pola Broki. Wyniki podsumowane zostały w kilku pracach poglądowych [26, 27]. Docelową okolicę determinowano używając badania fMRI lub też odnajdując metodą kolejnych prób okolicę, w której pojedynczy bodziec TMS wywoływał chwilowe upośledzenie funkcji językowych. W prawie wszystkich badaniach wspomnianych w obu powyższych pracach poglądowych wykazano pozytywny wpływ rTMS stosowanej w monoterapii bądź w kombinacji z terapią logopedyczną. Przeciwnie wyniki przyniosły jednak dwa kontrolowane badania przeprowadzone w Polsce na dużych grupach chorych. Wykazano w nich brak efektywności rTMS w poudarowej afazji [28, 29]. Przyczyną uzyskania rozbieżnych wyników może być włączenie do badań chorych różniących się pod względem afazji. Ewentualne wprowadzenie rTMS do terapii zaburzeń mowy wymaga zatem przeprowadzenia odpowiednich dodatkowych badań.

## Zaniedbywanie połowicze

Badania z użyciem stałej częstotliwości stymulacji nie przyniosły w leczeniu zaniedbywania jednoznacznych wyników. Dopiero w dwóch kontrolowanych pracach obejmujących odpowiednio 24 i 20 pacjentów wykazano wyższość stymulacji cTBS kierowanej na zdrową okolicę ciemieniową nad placebo [30, 31], jakkolwiek terapia zaniedbywania połowiczego za pomocą rTMS wymaga dalszych badań. Wydaje się, że protokół cTBS posiada potencjał terapeutyczny w zespole zaniedbywania.

Badania przeprowadzone w pozostałych chorobach neurologicznych nie pozwalają według IFCN uznać skuteczności rTMS za pewną lub prawdopodobną w żadnej z nich. Możliwa skuteczność istnieje w szumach usznych, w ogniskowej padaczce i w objawach ruchowych w chorobie Parkinsona. Wymaga ona jednak weryfikacji w dalszych



badaniach [11]. Spośród innych chorób na wspomnienie zasługuje jednak kwestia zastosowania rTMS w migrenie. Protokół leczenia zakłada stymulację okolic potylicznych pojedynczym lub podwójnym bodźcem pola magnetycznego, celem przerwania napadu jeszcze w trakcie aury wzrokowej [32]. Pomimo niedużej liczby prac i niejednoznacznych wyników na przełomie 2013 i 2014 r. leczenie to zostało zarejestrowane przez FDA oraz jej brytyjski odpowiednik the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/guidance/IPG477>).

## rTMS w leczeniu zaburzeń psychicznych

### Zaburzenia afektywne

Obok bólu neuropatycznego depresja w przebiegu CHAJ jest jedyną chorobą, w której skuteczność rTMS uznana została za pewną. W odróżnieniu jednak od bólu neuropatycznego, zastosowanie stymulacji magnetycznej w tej grupie chorych weszło w kilku krajach do rutynowego użycia: FDA już w 2008 r. zaakceptowała metodę do terapii epizodów depresji w przebiegu CHAJ, w trakcie których nie nastąpiła reakcja na leczenie jednym lekiem przeciwdepresyjnym. Odpowiednie agencje rządowe w kilku innych krajach (Kanada, Brazylia, Australia, Izrael) uczyniły to samo nieco później. W Europie istnieją regulacje prawne dotyczące użycia rTMS w zaburzeniach psychicznych w Finlandii, Serbii i Niemczech. Pierwsze placówki, w których stosowana jest ta metoda, powstają w Wielkiej Brytanii, a wielośrodkowe badania kliniczne prowadzone są we Francji. W USA obecnie stosuje się stymulację magnetyczną w terapii depresji w ponad siedmiuset placówkach, co przynosi remisję objawów około dziesięciu pacjentom na dzień. Zainteresowanie stymulacją magnetyczną wśród profesjonalistów oraz samych pacjentów cały czas rośnie. Powodem tego jest fakt, że jedynie u około 30% chorych występuje remisja po zastosowaniu pierwszego leku przeciwdepresyjnego [33], a około 30–40% chorych na depresję nie reaguje na zastosowanie wielu prób leczenia [34, 35]. Równocześnie wielu pacjentów nie decyduje się bądź ma przeciwwskazania do terapii elektrowstrząsowej (uznawanej za najskuteczniejszą w lekoopornych epizodach depresji).

Podstawowym protokołem leczenia depresji za pomocą rTMS, którego skuteczność została uznana za pewną, jest stosowanie wysokich częstotliwości na lewą DLPFC. Konkurencyjny protokół zakładający stymulację niskimi częstotliwościami prawej DLPFC posiada ewidencję pozwalającą uznać jego skuteczność za prawdopodobną. Wybór powyższych protokołów opiera się na patofizjologicznych zmianach towarzyszących depresji: badania z użyciem fMRI wykazały obniżenie przepływu krwi oraz zmniejszone zużycie tlenu i glukozy w lewej okolicy czołowej oraz zmiany przeciwne w okolicy prawej [36, 37]. Stosowanie rTMS ma więc na celu przywrócenie metabolicznej równowagi między lewą a prawą okolicą czołową. Niedawna metaanaliza zawierająca 1371 pacjentów stymulowanych na lewą DLPFC wykazała odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie na poziomie 29% w grupie terapeutycznej w porównaniu z 10% w grupie placebo. (Reakcja na leczenie definiowana była jako redukcja punktacji w skali Hamiltona o więcej niż 50%) [38]. Według dotychczasowych prac podsumowanych w metaanalizie skuteczność rTMS jest również istotna, kiedy jest ona terapią dodaną do leczenia farmakologicznego [39]. Zdecydowanie mniej opublikowano badań stosujących niską częstotliwość na prawą DLPFC. Jedną z ostatnich metaanaliz objęła 263 pacjentów. Odsetek reakcji na leczenie kształtował się na poziomie 38% w grupie terapeutycznej i 15% w grupie placebo [40]. Jest on porównywalny do wyników osiąganych przy stymulacji półkuli lewej także w badaniach bezpośrednich: Fitzgerald i wsp. stymulowa-

li w swych badaniach dwie grupy chorych odpowiednio na lewą i prawą DLPFC, uzyskując podobną skuteczność [41]. Przyczyną uznania przez IFCN skuteczności stymulacji prawej DLPFC jako prawdopodobną jest zatem jedynie mniejsza liczba badań i stymulowanych chorych. Ich uzupełnienie może z dużym prawdopodobieństwem podwyższyć rekomendacje. Interesujące wyniki dały badania Fitzgerald i wsp. oraz McDonald i wsp. u chorych, którzy nie odpowiedzieli na rTMS odpowiednio prawej i lewej DLPFC. Wykazały one istotne prawdopodobieństwo odpowiedzi na stymulację półkuli przeciwnej do stymulowanej w pierwszej – nieudanej próbie [42, 43].

Ponadto, przedmiotem kilkunastu badań była stymulacja obu półkul. Wyniki były jednak bardzo rozbieżne, tak że obecnie ten sposób stymulacji nie jest rekomendowany [11].

Trzeba podkreślić, że większość badań z zastosowaniem rTMS w depresji dotyczy populacji pacjentów z CHAJ. Odnalezienie metod alternatywnych względem farmakoterapii w grupie chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegowymi ma szczególne znaczenie z uwagi na wątpliwości związane ze stosowaniem u nich leków przeciwdepresyjnych (pogorszenie przebiegu choroby, możliwość wywołania hipomanii/manii). W wielu badaniach nie analizowano oddzielnie wyników stosowania tej metody u pacjentów z depresją w przebiegu CHAJ i CHAD. Wyniki kilku badań obejmujących chorych z tej ostatniej grupy są niejednoznaczne [44–46]. Ponadto obejmowały one nieliczne grupy chorych i miały ograniczenia metodologiczne. Jednocześnie w niedawno opublikowanej metaanalizie nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności rTMS u chorych z depresją w przebiegu CHAJ i w grupach mieszanych obejmujących także pacjentów z CHAD [38]. Nie stwierdzono także, by stosowanie rTMS u chorych z CHAD wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wywołania hipomanii/manii [47].

Liczba opublikowanych prac i liczba pacjentów objętych badaniami pozwalają także na określenie kilku czynników zwiększających prawdopodobieństwo powodzenia terapii. Należą do nich liczba sesji większa niż 10, liczba bodźców magnetycznych w jednej sesji większa niż 1000 oraz siła bodźca większa niż 100% progu pobudliwości ruchowej [39]. Ponadto wydaje się, że rTMS ma większą szansę powodzenia, jeśli stosowana jest w trakcie epizodu depresyjnego o czasie trwania mniejszym niż rok, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, u pacjentów poniżej 65. roku życia i o umiarkowanym stopniu oporności na leczenie farmakologiczne [48].

### Negatywne objawy schizofrenii

Zgodnie z dominującymi teoriami na temat patofizjologii schizofrenii, wskazującymi na dysfunkcję głównie okolic przedczołowych, większość prób w tej chorobie badała rTMS kierowane na korę przedczołową. Najwięcej prób badało stymulację lewej DLPFC wysokimi częstotliwościami. Istotny terapeutycznie efekt uzyskano w 7 z 11 badań. Pozwoliło to na określenie skuteczności rTMS w negatywnych objawach schizofrenii jako prawdopodobną [11].

Badania w pozostałych chorobach psychicznych nie dały jednoznacznych wyników lub były nieliczne. Możliwa skuteczność (poziom rekomendacji C) istnieje w zespole stresu pourazowego i w halucynacjach słuchowych w przebiegu schizofrenii, a także w niektórych uzależnieniach [11].

### Stosowanie rTMS u osób zdrowych

Od około 20 lat badana jest kwestia użycia rTMS u osób zdrowych w celu podniesienia wydajności określonych funkcji poznawczych. Początkowo, idea ta wiązana była ze zjawiskiem paradoksalnej facylitacji (*paradoxical facilitation*, PF). Zjawisko PF odkryte zostało przez Ladavasa i wsp.

[49] podczas badania funkcji poznawczych u osób z prawostronnym uszkodzeniem półkuli mózgu. Wyniki wykazały, że osoby, które w związku z ubytkiem kory cierpiały na zaniedbywanie połowicze, wykonywały lepiej testy dotyczące uwagi w prawej części pola widzenia. PF określa więc neurofizjologiczny fenomen poprawy niektórych funkcji poznawczych związanej z ubytkiem innych funkcji. Zgodnie z tą ideą, początkowo próbowano podnieść wydajność układu nerwowego przez stosowanie rTMS o niskich częstotliwościach. I tak, Kobayashi i wsp. opisali poprawę uczenia się sekwencji ruchów ręki tożstronnej do stymulowanej PMC [50]. W innym badaniu, rTMS o niskiej częstotliwości, kierowana na lewą lub prawą korę ciemieniową poprawiała spostrzeganie bodźców w obrębie ipsilateralnej do stymulacji połowy pola wzrokowego. (Jednocześnie pogarszając ich spostrzeganie w obrębie przeciwstronnej połowy pola widzenia) [51]. Innym przykładem facylitacji przez hamowanie był wpływ na impulsywność: stymulacja hamującym protokołem cTBS powodowała zwiększenie zdolności do wybierania nagrody większej, ale odległej w czasie. W tym samym eksperymencie efekt przeciwny uzyskano po stymulacji iTBS (protokół zwiększający pobudliwość) [52]. Protokoły zwiększające pobudliwość były w ogóle przedmiotem większości prac badających modulację czynności mózgowia osób zdrowych. W pracach tych uzyskano m.in.: skrócenie czasu reakcji na różnego rodzaju bodźce wzrokowe i słuchowe po stymulacji prawej DLPFC [53], poprawę pamięci po stymulacji lewej i prawej DLPFC [54], poprawę zdolności planowania (mierzoną testem Analogic Reasoning Task) po stymulacji prawej DLPFC [55], a także poprawę zdolności kłamania, wyrażoną zmniejszeniem czasu zawahania przy udzielaniu nieprawdziwej odpowiedzi [56]. Jak dotąd jednak efekty stymulacji osób zdrowych oceniane były jedynie w warunkach laboratoryjnych za pomocą programów komputerowych. Brak jest badań oceniających wpływ stymulacji na efektywność realnej pracy czy poprawę jakości realnego życia.

## Kwestie etyczne

Kwestie etyczne związane ze stosowaniem rTMS u osób zdrowych są przedmiotem żywej dyskusji wśród odpowiednich profesjonalistów. Generalnie bliskie są one tym związanym z używaniem psychostymulantów farmakologicznych i dotyczą autentyczności zachowania, osiągnięć i możliwości. Na przykład krótkotrwałe podniesienie wydolności mózgu podczas egzaminu lub rozmowy o pracę może doprowadzić do błędnej oceny osoby stosującej rTMS [57]. Ponadto nabycie zdolności poznawczych dzięki stymulacji może być także błędnie użyte. Tu głównym przykładem jest wspomniana wyżej poprawa zdolności kłamania. Aktualnie jednak brak jest jeszcze jakichkolwiek konsensusów wypracowanych przez bioetyków dotyczących stosowania rTMS u osób zdrowych.

## Bezpieczeństwo stosowania rTMS

rTMS jest uznawana za metodę bezpieczną. Jedynym ważnym działaniem niepożądanym, obserwowanym do tej pory, była indukcja pojedynczego napadu drgawek. Nie są znane żadne trwałe, negatywne następstwa metody dla zdrowia. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania rTMS jest obecność metalu w obrębie głowy (z wyłączeniem plomb dentystrycznych). Pozostałe przeciwwskazania mają charakter względny. Należą do nich m.in.: padaczka, rozrusznik serca, ciąża, przebyte wstrząsy mózgu, utrata przytomności w wywiadzie. Omówiono je w zaleceniach bezpieczeństwa stosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej opracowanych przez IFCN [58]. Do zaleceń dołączony został także kwestionariusz, który powinien być wypełniony na podstawie wywiadu z pacjentem (lub zdro-

wą osobą stymulowaną) przed rozpoczęciem stymulacji. Osobom zainteresowanym polskim tłumaczeniem kwestionariusza używanego w Klinice Neurologii Collegium Medicum UJ może zostać przesłane przez autorów artykułu.

**Tabela 1. Zalecenia Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej w zakresie wskazań do terapii przezczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców [11]**

Wskazanie do zastosowania rTMS	Stosowany protokół	Poziom zaleceń IFCN
Depresja w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej	HF-rTMS L-DLPFC	A
	LF-rTMS R-DLPFC	B
Ból neuropatyczny	HF-rTMS M1 kontralateralna do strony występowania bólu	A
Niedowład poudarowy	LF-rTMS M1 kontralateralna względem leżji	B
	HF-rTMS M1 ipsilateralna względem leżji	C
Objawy negatywne w przebiegu schizofrenii	HF-rTMS L-DLPFC	B
Szumy uszne	LF-rTMS kora skroniowa/skroniowo-ciemieniowa	C
Omamy słuchowe w przebiegu schizofrenii	LF-rTMS lewa kora skroniowo-ciemieniowa	C
Uzależnienie od nikotyny	HF-rTMS L-DLPFC	C
Zespół stresu pourazowego	HF-rTMS R-DLPFC	C

A – pewna skuteczność; B – prawdopodobna skuteczność; C – możliwa skuteczność; L/P-DLPFC – lewostronna/prawostronna kora przedczołowa grzbietowo-boczna; M1 – pierwotna kora ruchowa; HF/ LF-rTMS-rTMS o wysokiej/niskiej częstotliwości; IFCN – International Federation of Clinical Neurophysiology.

## Podsumowanie

rTMS jest nieinwazyjną metodą modyfikacji pobudliwości neuronów za pomocą serii bodźców pola magnetycznego. Pole magnetyczne indukuje w tkance mózgu prąd elektryczny, który depolaryzuje neurony. Odpowiednio długie działanie seriami bodźców magnetycznych indukuje mechanizmy plastyczności mózgu o typie LTP i LTD. Pierwszy z nich indukowany jest bodźcami o wysokiej, a drugi o niskiej częstotliwości. Powtarzanie sesji rTMS przez kilka-, kilkadziesiąt dni powoduje, że wyindukowane zmiany pobudliwości utrzymują się przez następne kilka tygodni do kilku miesięcy. Zmiany w pobudliwości mogą przekładać się na pozytywny efekt kliniczny w wielu chorobach układu nerwowego, zależnie od protokołu stymulacji i stymulowanej okolicy. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych efekt ten można uznać za pewny w depresji w przebiegu CHAJ i w bólu neuropatycznym. Efekt prawdopodobny istnieje w negatywnych objawach schizofrenii i w rehabilitacji poudarowego niedowładu. W wielu innych chorobach efekt leczniczy jest możliwy, lecz wymaga potwierdzenia w dodatkowych badaniach. U osób zdrowych rTMS może poprawić funkcje motoryczne, pamięć, planowanie i inne funkcje poznawcze. Ten obszar zastosowania stymulacji pozostawia jednak pytania etyczne, będące przedmiotem dyskusji.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków uczelnianych.  
Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994; 44: 892–898.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406: 147–150.
- Lřmo T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand* 1966; 68(Suppl. 277): 128.
- Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1991; 6: 53–60.
- Nicholls RE, Alarcon JM, Malleret G, et al. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron* 2008; 58: 104–117.
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148: 1–16.
- Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C, et al. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1827–1833.
- Lefaucheur JP, Brugicres P, Guimont F, et al. Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: a pilot study with assessment by fMRI and AEPs. *Neurophysiol Clin* 2012; 42: 95–109.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398–1403.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201–206.
- Lefaucheur J, Andrć-Obadia N, Antal A. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150–2206.
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7: 281–289.
- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–1169.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52: 137–139.
- Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul* 2008; 1: 370–382.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400–409.
- Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, et al. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke. *Brain Res* 1998; 803: 1–8.
- Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, et al. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation. *Exp Brain Res* 2013; 224: 335–358.
- Le Q, Qu Y, Tao Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 422–430.
- Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rtms promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 2012; 78: 256–264.
- Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of post-stroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 1072–1079.
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466–468.
- Chang WH, Kim YH, Yoo WK, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30: 179–189.
- Yamada N, Kakuda W, Kondo T, et al. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res* 2013; 36: 323–329.
- Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009; 66: 298–309.
- Murdoch BE, Barwood CH. Non-invasive brain stimulation: a new frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders. *Int J Speech Lang Pathol* 2013; 15: 234–244.
- Wong IS, Tsang HW. A review on the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on post-stroke aphasia. *Rev Neurosci* 2013; 24: 105–114.
- Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, et al. Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham controlled study. *Sci World J* 2012; 2012: 518–568.
- Seniów J, Waldowski K, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil* 2013; 20: 250–261.
- Cazzoli D, Muri RM, Schumacher R, et al. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain* 2012; 135: 3426–3439.
- Koch G, Bonni S, Giacobbe V, et al. h-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012; 78: 24–30.
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 373–380.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
- Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008; 40: 149–159.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 46–54.



36. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 467–475.
37. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995; 25: 247–261.
38. Berlim MT, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 225–239.
39. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e122–e129.
40. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. 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; 38: 543–551.
41. Fitzgerald PB, Sriharan A, Daskalakis ZJ, et al. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 488–492.
42. Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, et al. A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to rightsided stimulation. *Psychiatry Res* 2009; 169: 12–15.
43. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depres Anxiety* 2011; 28: 973–980.
44. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, et al. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002; 2(Suppl. 1): 94–95.
45. Nahas Z, Kozel FA, Li X, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5: 40–47.
46. Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomised, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 198–199.
47. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 119–30.
48. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 356–364.
49. Ladavas E, Petronio A, Umiltà C. The deployment of visual attention in the intact field of hemineglect patients. *Cortex* 1990; 26: 307–317.
50. Kobayashi M, Hutchinson S, Théoret H, et al. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology* 2004; 62: 91–98.
51. Hilgetag CC, Théoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced “virtual lesions” of human parietal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 953–957.
52. Cho SS, Pellecchia G, Ko J, et al. Effect of continuous theta burst stimulation of the right dorso-lateral prefrontal cortex on cerebral blood flow changes during decision making. *Brain Stimul* 2012; 5: 116–123.
53. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, et al. The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes. *Brain Res* 2007; 1137: 111–116.
54. Preston G, Anderson E, Silva C, et al. Effects of 10Hz rTMS on the neural efficiency of working memory. *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 447–456.
55. Borojerdi B, Phipps M, Kopylev L, et al. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 2001; 56: 526–528.
56. Karim AA, Schneider M, Lotze M. The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. *Cereb Cortex* 2010; 20: 205–213.
57. Illes J, Bird SJ. Neuroethics: a modern context for ethics in neuroscience. *Trends Neurosci* 2006; 29: 511–517.
58. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008–2039.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Antczak

Katedra i Klinika Neurologii UJ CM

ul. Botaniczna 3

31-503 Kraków

Tel.: 795 421-153

E-mail: jacob.antczak@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.10.2015 r.

Po recenzji: 20.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 25.10.2015 r.