

Komputerowe modelowanie zabiegów elektrowstrząsowych i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej – wyjaśnienie słabej skuteczności metody magnetycznej

Computer modelling of electroconvulsive treatment and transcranial magnetic stimulation – an explanation of poor efficacy of the magnetic method

Tomasz Zyss¹, Andrzej Krawczyk², Andrzej Zięba³, Dominika Dudek³, Robert T. Hese⁴, Paweł Drzymała⁵, Sławomir Wiak⁵, Bartosz Sawicki⁶, Jacek Starzyński⁶, Robert Szmurło⁶, Stanisław Wincenciak⁶

¹ Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

² Centralny Instytut Ochrony Pracy, Państwowy Instytut Badawczy,

Zakład Bioelektromagnetyzmu, Warszawa

Kierownik: prof. dr hab. A. Krawczyk

³ Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

⁴ Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, SUM

Kierownik: dr hab. n. med. Robert T. Hese

⁵ Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych, Politechnika Łódzka

Kierownik: prof. dr hab. S. Wiak

⁶ Instytut Elektrotechniki Teoretycznej i Systemów Informacyjno-Pomiarowych,

Politechnika Warszawska

Kierownik: prof. dr hab. S. Wincenciak

Summary

With help of informatics technology it is possible to simulate various physiological processes in virtual models of biological structures. In a created realistic model of the human head we made some comparative investigations over physical phenomena accompanying the electroconvulsive treatment ECT and transcranial magnetic stimulation TMS - two methods with confirmed (ECT) or presumable (TMS) antidepressant efficacy.

The present investigations are a continuation of the earlier conducted study in the simple spherical model of the head.

Investigations confirmed, that magnetic stimulation TMS generates a considerably weaker current flow in the brain than it is present in electroconvulsive technique. Applying of such weak stimulation in modus „at haphazard”, i.e. on the brain area which does not need to be metabolically disturbed in this patient - cannot cause an antidepressant effect at all. The results of the investigations explain not only the safety of the magnetic method, but the weak effectiveness of this method.

The authors propose some methods for improvement of TMS efficacy.

Słowa klucze: terapia EW, stymulacja TMS, modelowanie komputerowe

Key words: ECT, TMS, computer modelling

1. Wstęp

Rozwój technik komputerowych ostatnich dekad dał badaczom do dyspozycji potężne narzędzia badawcze pozwalające na mniej lub bardziej wierne modelowanie zjawisk biofizycznych zachodzących w obrębie obiektów biologicznych. W przypadku badań neurofizjologicznych – możliwe stało się tworzenie modeli struktury biologicznej, jaką jest głowa ludzka, przy czym rozmaite modele mogą się charakteryzować różnym stopniem złożoności, wynikającym z jej strukturalnej i bioelektrycznej niehomogenności [1]. Stworzony model głowy może być następnie poddany procesom stymulacji elektrycznej lub magnetycznej. W ten sposób stało się możliwe prześledzenie na modelu komputerowym zjawisk biofizycznych towarzyszących dwóm metodom fizykalnego leczenia depresji, jakimi są zabiegi elektrowstrząsowe EW oraz przezczaszkowa stymulacja magnetyczna TMS. Pierwsza z metod (EW) ma swoje uznane i potwierdzone miejsce w repertuarze leczenia psychiatrycznego [2, 3], z kolei druga z wymienionych technik (TMS) od połowy lat 90. ubiegłego wieku badana jest pod kątem skuteczności przeciwdepresyjnej [4], będąc pierwszą z nowych eksperymentalnych metod neuromodulacyjnych [5, 6].

W 1999 r. zaprezentowaliśmy na łamach „Psychiatrii Polskiej” wyniki własnych badań modelowych – z zastosowaniem prostego sferycznego modelu głowy [7]. Badania te były kontynuowane na bardziej złożonym modelu głowy i są tematem niniejszej pracy. Wyniki badań własnych pozwalają ostatecznie zrozumieć, dlaczego technika magnetyczna TMS [8] charakteryzuje się względnie małą skutecznością terapeutyczną w porównaniu z metodą elektryczną, jaką są zabiegi EW [9].

2. Modelowanie stymulacji elektrycznej

Przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej techniki TMS – różnym próbom modelowania poddawana była technika stymulacji elektrycznej głowy i mózgu. Wyniki badań elektrostymulacyjnych stanowią pewnego rodzaju kontrolę lub porównanie do badań nad stymulacją magnetyczną. Należy zauważyć, iż – oprócz modelowania techniki EW – istnieją badania, w których analizie poddawane były metody stymulacji elektrycznej tzw. niedrgawkowej, tj. za pomocą takich parametrów stymulacyjnych, które nie prowadzą ostatecznie do wywołania czynności napadowej. W przypadku modelowania zabiegów EW interesujący jest rozptył prądu pod elektrodami, a sam proces modelowania „zatrzymuje się” tuż przed wywołaniem czynności napadowej w obrębie mózgowia, która w technice stymulacji magnetycznej nie jest pożądana i stanowi domenę zupełnie innych badań nad modelami padaczki. Zanim omówione będą własne badania modelowe, zaprezentowane zostaną wyniki prac innych autorów.

Pierwsze badania tego typu przeprowadzane były już w latach 60. ubiegłego wieku. Pierwszeństwo badań modelowych należy się raczej zapomnianemu Ollendorfowi, któ-

ry w obszernej publikacji [10] zaprezentował matematyczny opis zjawisk elektrycznych towarzyszących elektrowstrząsowi. W związku z czysto matematycznym charakterem jego prac znacznie bardziej znane są prace modelowe Rusha i Driscolla [11], którzy zaprezentowali szczegółowe badania nad rozkładem wewnątrzczaszkowego prądu elektrycznego, aplikowanego za pomocą powierzchniowych elektrod skórnych. Ich badania miały kluczowe znaczenie w zakresie zrozumienia procesów tzw. przewodzenia objętościowego wewnątrz głowy. Wykazali m.in., iż jedynie (aż?) 45% prądu aplikowanego za pomocą elektrod położonych w okolicy czołowo-potylicznej dociera do wnętrza jamy czaszkowej.

Ciekawą pracą dotyczącą modelowania zabiegów EW było badanie Ferdjallaha i wsp. [12]. Stworzyli oni sferyczny czterowarstwowy (skalp, czaszka, płyn rdzeniowo-mózgowy oraz tkanka mózgowa; w obrębie mózgu w przypadku określonych badań wyodrębniona została jeszcze okolica wzgórza) model głowy ludzkiej. Przeanalizowali rozkłady potencjału oraz gęstości prądu w trakcie stymulacji elektrycznej – przykładając do głowy jedynie 1 mA, co odpowiada 0,05–0,001 wartości stosowanych w trakcie zabiegów elektrowstrząsowych.

W 1988 r. badania nad rozkładem pola elektrycznego powstającego w trakcie stosowania techniki przeczaszkowej stymulacji elektrycznej (TES – transcranial electric stimulation) zaprezentował Grandori [13]. Wykazał, iż gęstość prądu powstającego w wyniku stymulacji TES maleje wraz z głębokością (tj. zbliżaniem się do środka głowy/mózgu), co jest zrozumiałe. Prąd płynie w bardziej powierzchniowych warstwach i im dalej od elektrod stymulujących – jego gęstość w głębokich strukturach mózgu stopniowo się zmniejsza (nie dociera do „środku” mózgu lub w coraz to mniejszych ilościach). W warstwach powierzchniowych mózgu gęstość prądu była tym większa, im mniejsza była odległość między elektrodami. Efekt ten można tłumaczyć „zaginaniem się” drogi płynięcia prądu między elektrodami. Gdy elektrody są blisko, droga prądu ulega silniejszemu zagięciu: największa ilość prądu usiłuje płynąć między elektrodami w płytkich, powierzchniowych warstwach. Z kolei sytuacja, gdy elektrody są w większej odległości od siebie – wymuszane jest płynięcie prądu w większej objętości mózgu: maleje jego gęstość w warstwach powierzchniowych, a zwiększa się w warstwach głębokich. Obserwacje te w dużym stopniu pokrywają się z tymi, które zostały opisane w przypadku stymulacji elektrycznej, jaką są elektrowstrząsy [3].

Z nowszych badań nad modelowaniem stymulacji elektrycznej głowy można wymienić pracę Holdefera i wsp. [14]. Ich badanie po raz kolejny udowodniło, iż położenie elektrod ma decydujący wpływ na głębokość stymulacji. Mała odległość międzyelektrodowa wymuszała przepływ prądu w płytkich warstwach – głównie w skórze. Z kolei duża odległość między elektrodami stymulującymi, np. po przeciwnych stronach głowy, pozwalała na lepszą penetrację prądu w głębokie struktury mózgowia.

3. Modelowanie stymulacji magnetycznej

Badania modelujące zjawiska towarzyszące stymulacji magnetycznej głowy zaczęły się pojawiać później niż te dotyczące elektrostymulacji. Jednym z pierwszych badaczy zajmujących się modelowaniem komputerowym magnetostymulacji był Tofts

[15]. Przeprowadził obliczenia matematyczne dla różnych położeń cewki względem powierzchni głowy.

Za pomocą prostych modeli imitujących budowę głowy, Ueno [16] badał rozkład prądów wirowych (odpowiadających wtórnie indukowanemu polu elektrycznemu), powstających w trakcie stymulacji TMS pod różnego typu cewkami.

Fińscy badacze Malmivuo i Plonsey [17] przeprowadzili analizę rozkładu gęstości prądu – indukowanego w trakcie stymulacji magnetycznej – w różnych warstwach głowy.

Jednym z ważniejszych badań modelowych była praca Rotha i wsp. [18]. Większość innych badań odwoływała się do zaprezentowanej przez nich metody. Roth i wsp. stworzyli trójwarstwowy sferyczny model głowy, na który składała się warstwa kory, czaszka oraz skalp – będące kulami o wspólnym środku. Za pomocą stworzonego modelu przeprowadzili różnorodnie próby stymulacyjne, wykorzystując wirtualne cewki stymulacyjne o rozmaitej budowie i kształcie. Z badań tych wynikało m.in. że najsilniejsze wtórnie indukowane pole elektryczne oraz największa ogniskowość możliwe są do osiągnięcia dla cewki ósemkowej. Badania modelowe wykazały również, w jaki sposób indukowane pole elektryczne zmniejsza swoje natężenie wraz ze zwiększaniem się odległości od cewki stymulacyjnej, co wydaje się jednym z głównych ograniczeń stymulacji magnetycznej. Badacze ci stwierdzili, iż wielkość pola elektrycznego 100 V/m – krytyczna do uzyskania efektywnego pobudzenia neuronów – osiągana jest z pewnym trudem jedynie w powierzchniowych warstwach mózgu. Wykorzystując ten sam model głowy, Saypol i wsp. [19] porównali także rozkład pola elektrycznego generowanego za pomocą techniki stymulacji elektrycznej (w tym wypadku stymulacją elektryczną były nie elektrowstrząsy, lecz przezczaszkowa stymulacja elektryczna TES [6]). W przeciwieństwie do Barkera [20], w dość przekonujący sposób wykazali, iż pole elektryczne indukowane za pomocą techniki magnetycznej jest słabsze od tego uzyskiwanego w trakcie stymulacji elektrycznej.

Istnieje szereg innych, mniej znaczących opracowań zajmujących się modelowaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej – z zastosowaniem różnorodnie skomplikowanych modeli głowy ludzkiej i cewek stymulujących [21–24]. Badania te pozwalały na zbadanie rozkładu różnych wielkości fizycznych towarzyszących technice TMS: wtórnie indukowane pole elektryczne, gęstość płynącego prądu, ładunek, rozpraszana energia itp. Stosunkowo niewiele znaleźć można prac, w których dokonywano bezpośredniego porównania technik TMS z EW. Należą do nich badania Nadeema i wsp. [25], którzy wykorzystali niezwykle skomplikowany przestrzenny model głowy składający się z aż 24 różnych elementów składowych – struktur anatomicznych. Wykazali, iż w EW wartości gęstości prądu i natężenia pola elektrycznego są prawie 4 razy większe niż w trakcie stymulacji TMS; tym samym bodziec fizyczny w EW może penetrować dalej i być skuteczniejszy w głębszych strukturach mózgu. Stwierdzili jednak, iż również stymulacja TMS może osiągać biologicznie czynne wartości gęstości prądu i natężenia pola elektrycznego w strukturach mózgu, lecz jedynie powierzchniowych.

4.1. Własne badania modelowe z zastosowaniem prostego modelu głowy

Pierwsze własne badania modelowe przeprowadziliśmy w latach 90. ubiegłego wieku, używając prostego sferycznego modelu trójwymiarowego (3D). Były one wy-

konywane wspólnie z Zakładem Badań Podstawowych Elektrotechniki PAN Instytutu Elektrotechniki w Warszawie oraz Instytutem Maszyn Elektrycznych i Transformatorów (obecnie: Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych) Politechniki Łódzkiej [26, 27].

Przeprowadzone badania wykazały występowanie w trakcie zabiegów EW (stymulacji elektrycznej) efektu tzw. pełzania (crawling/spreading effect) – polegającego na tym, że prąd płynie głównie w kierunku równoległym, a nie prostopadłym do powierzchni mózgu. Innymi słowy – prąd nie ma tendencji do penetrowania struktur mózgowych, lecz poprzez pewne właściwości bioelektryczne warstw głowy płynie w warstwach bardziej powierzchniowych. Wymieniony efekt pełzania stwierdza się przy tym nie tylko w warstwie skóry, lecz również w warstwie płynu mózgowo-rdzeniowego. Ostatecznie wielowarstwowa budowa głowy, z warstwami o naprzemiennej dobrej i złej (lub gorszej) przewodności właściwej (wielkość fizyczna mówiąca o zdolności materiału – tu: poszczególnych warstw głowy – do przewodzenia prądu elektrycznego; odwrotność oporu), prowadzi do tego, iż znacząca część prądu elektrycznego (85–90%), aplikowanego za pomocą elektrod, w trakcie zabiegu EW tracona jest w bardziej powierzchniowych warstwach i jego niewielka ilość dociera do warstw korowych mózgu. Mimo że do pobudzenia struktur nerwowych w przypadku bezpośredniej stymulacji wystarczające są impulsy elektryczne o napięciu kilku (kilkunastu) woltów – to w przypadku pośredniej stymulacji, jaką są zabiegi EW, konieczne jest zastosowanie impulsów o napięciu do 150–450 V.

Z założeń teoretycznych wydawało się, że stymulacja TMS – wykorzystująca impulsy pola magnetycznego do przenoszenia bodźca fizykalnego w głąb struktur biologicznych – powinna być „lepsza” do głębokiego penetrowania niż stymulacja elektryczna, tj. zabiegi EW.

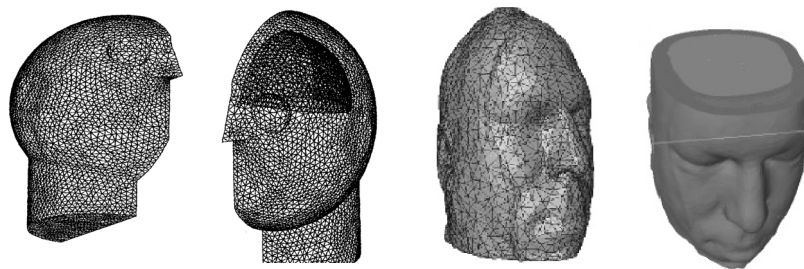
W pierwszych badaniach uzyskano wyniki mówiące jednak, że wartości tzw. gęstości prądowych w obrębie tkanki mózgu podczas TMS były niższe niż w przypadku zabiegów EW. Ponieważ zakładano wówczas, iż stymulacja TMS będzie wykazywała skuteczność przeciwdepresyjną (per analogiam do różnorodnych efektów neurologicznych czy neuropsychologicznych), z uzyskanych wówczas wyników wywodzono głównie większe bezpieczeństwo techniki TMS. Trzeba jednak wyraźnie stwierdzić, iż bezpieczeństwo określonej metody terapeutycznej jest czynnikiem mającym ostatecznie drugorzędne znaczenie, najważniejsza jest bowiem skuteczność danej metody leczenia. Jeżeli metoda ta nie jest (lub tylko nieznacznie) skuteczna w zakresie leczniczym – dywagacje i oceny jej bezpieczeństwa schodzą na plan dalszy.

4.2.1. Własne badania modelowe z zastosowaniem złożonego modelu głowy

Własne prace modelowe – po pewnej przerwie – były kontynuowane z zastosowaniem tym razem bardziej złożonego rzeczywistego modelu głowy. Badania te zostały przeprowadzone we współpracy z Instytutem Elektrotechniki Teoretycznej i Systemów Informatycznych Politechniki Warszawskiej oraz Zakładem Bioelektromagnetyzmu Centralnego Instytutu Ochrony Pracy – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie [28–31].

Pełne dane anatomiczne o strukturalnej budowie ludzkiej głowy, a zwłaszcza mózgu, możliwe są do pozyskania z atlasów stereotaktycznych [32, 33]. Możliwe jest również korzystanie z danych Amerykańskiej Narodowej Biblioteki Medycyny dotyczących projektu badawczego, który miał na celu stworzenie dokładnego trójwymiarowego modelu (obrazu) ciała ludzkiego – Przezroczystego Człowieka (Visible Human Project) [34]. Dane zawarte we wspomnianych bazach danych stanowiły cenne źródło dla badań nad tworzeniem cyfrowych modeli głowy, które mogą być wykorzystane w procesie symulacji komputerowej zjawisk fizycznych występujących w technice EW i TMS. Oczywiście dla celów modelowania zjawisk elektromagnetycznych nie jest konieczne tworzenie aż tak dokładnych strukturalnie modeli głowy ludzkiej. Graficzne – nawet trójwymiarowe – modele głowy nie nadają się jednak do zastosowania w procedurach związanych z modelowaniem zjawisk fizycznych. Pakiety oprogramowania do analiz fizycznych nie są w stanie wykorzystywać plików graficznych. Dlatego też dane anatomiczne mogą być jedynie pośrednio adaptowane do oprogramowania przeznaczonego dla obliczeń numerycznych procesów fizycznych zachodzących w trakcie stosowania technik stymulacji magnetycznej lub elektrowstrząsów. Czyste dane graficzne muszą być przetworzone na programowo generowane sieci, które złożone są niekiedy z wielu milionów elementów – brył.

Tworzenie trójwymiarowych modeli obiektów rzeczywistych metodą elementów skończonych jest samo w sobie poważnym problemem i wyzwaniem. W ciągu kilku lat przebadano modele głowy o różnym stopniu skomplikowania. Opis tworzenia modeli komputerowych przekracza ramy niniejszego opracowania i został zaprezentowany w licznych własnych publikacjach. Na poniżej przedstawionych rysunkach zademonstrowano prostszy model głowy skonstruowany w programie Netgen [35] (rys. 1a) oraz bardziej złożony model – oparty na oprogramowaniu Amira [36] (rys. 1b).

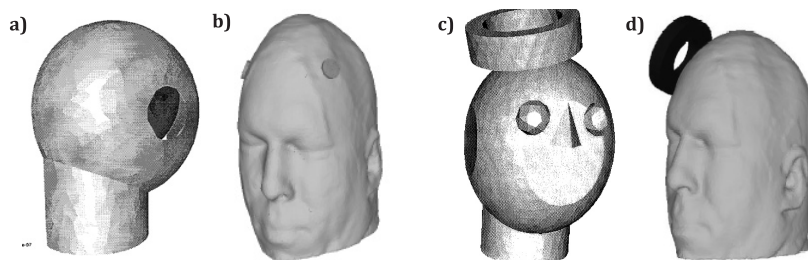


Rys. 1. a) Prostszy model głowy zbudowany w programie Netgen; bardziej złożony realistyczny model głowy skonstruowany za pomocą programu Amira

4.2.2. Modelowanie elektrod do EW oraz cewek do TMS

Kolejnym krokiem badawczym było skonstruowanie modeli elektrod i cewek stymulacyjnych (odpowiednio dla techniki elektrowstrząsów i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej), za pomocą których możliwe jest poddanie modelu głowy odpowiedniej postaci stymulacji. Konstruowanie modelu elektrody czy cewki – w związku z ich prostszą geometrią – jest znacznie łatwiejsze niż modelu głowy. Za wzór służą dane

techniczne elementów oryginalnych stosowanych w technikach EW i TMS. Rys. 2a i 2b pokazuje różne postacie elektrod stymulacyjnych, jakie zostały skonstruowane na różnych etapach badań modelowych. Problemy styku lub przejścia między elektrodą a skórą są jednak na tyle złożone, że poświęciliśmy im osobne opracowania [37]. Z kolei rycina 2c i 2d zawiera prezentacje różnych modeli cewek do TMS.



Rys. 2. Elektrody stymulacyjne do EW w modelu CSG (a) oraz realistycznym (b) głowy; cewki stymulacyjne do TMS w modelu CSG (c) oraz realistycznym (d)

4.2.3. Badanie porównawcze




Po skonstruowaniu modelu głowy, elektrod stymulacyjnych do EW oraz cewek do TMS można było przejść do fazy bezpośredniego porównania obu technik. W trakcie wstępnych badań opracowano szereg wskaźników, które pozwalają porównać poszczególne konfiguracje (ułożenie elektrod, pozycjonowanie i rodzaj cewek) obu rodzajów stymulacji i zbadać ich równoważność. Analizę przeprowadzono na podstawie trójwymiarowego, elektrycznego modelu głowy uwzględniającego przewodności elektryczne poszczególnych warstw.

Badania objęły różne konfiguracje elektrod i cewek. Do badań porównawczych wybrano trzy przypadki (przedstawione w tabeli 1). Odpowiednio ECT-FT – odpowiada zabiegom EW jednostronnym z elektrodami w ułożeniu czołowo-skroniowym (fronto-temporal); ECT-TT – to zabieg EW dwustronny przeprowadzany za pomocą elektrod umieszczonych w okolicach skroniowych (temporo-temporal); TMS – to stymulacja TMS cewką okrągłą. Tabela 1 – *na następnej stronie*.

W ramach porównania techniki zabiegów EW ze stymulacją TMS ustalono standardowe parametry techniczne używanych w praktyce klinicznej urządzeń medycznych służących do stymulacji elektrycznej (aparaty do elektrowstrząsów) oraz magnetycznej (stymulatory magnetyczne do TMS) mózgu. Celem było obliczenie rzeczywistych rozkładów pola elektromagnetycznego wewnątrz głowy ludzkiej.

Szeroki zakres zmienności rozmaitych ustawień aparatów oraz wymiarów aplikatorów (elektrod czy cewek) stwarzał pewne problemy. Rozwiązanie wszystkich możliwych kombinacji zajęłoby zbyt wiele czasu i wydaje się, że do celów wstępnego porównania nie jest to konieczne. Zdecydowano się na dokonanie obliczeń tylko dla trzech kombinacji parametrów: minimalnej (min.), przy której wytworzone pole E (gęstość prądu) było najsłabsze, maksymalnej (maks.) – wytwarzającej najsilniejsze pole, średniej (śred.) – uwzględniającej środkowe ustawienie aparatów medycznych. Obliczenia w przypadkach

Tabela 1. Parametry geometryczne i elektryczne różnych wariantów stymulacji. Oznaczenia parametrów min., śred. i maks. odniesione są do wartości energii przekazywanej do stymulowanego obiektu

Model	Parametry	Wartości parametrów
 ECT-FT	min.	U = 50 V R = 1,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
	śred.	U = 200 V R = 1,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
	maks.	U = 400 V R = 1,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
 ECT-TT	min.	U = 50 V R = 1,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
	śred.	U = 200 V R = 1,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
	maks.	U = 400 V R = 2,5 cm; $t_{\text{wide}} = 1 \text{ ms}$; $f = 50 \text{ Hz}$
 TMS	min.	I = 4 kA $n = 5$; $r = 1 \text{ cm}$, $R = 3 \text{ cm}$, $h = 1 \text{ cm}$ $t_{\text{rise}} = 100 \mu\text{s}$, $f = 10 \text{ Hz}$
	śred.	I = 7 kA $n = 7$; $r = 1 \text{ cm}$, $R = 5 \text{ cm}$, $h = 1 \text{ cm}$ $t_{\text{rise}} = 100 \mu\text{s}$, $f = 10 \text{ Hz}$
	maks.	I = 9 kA $n = 10$; $r = 2 \text{ cm}$, $R = 7 \text{ cm}$, $h = 2 \text{ cm}$ $t_{\text{rise}} = 100 \mu\text{s}$, $f = 10 \text{ Hz}$

U – napięcie prądu

I – natężenie prądu

R – promień elektrody stymulacyjnej lub promień zewnętrzny cewki stymulacyjnej

r – promień wewnętrzny cewki stymulacyjnej

t_{wide} – szerokość impulsu elektrycznego EW

f – częstotliwość generowania impulsów

h – wysokość cewki stymulacyjnej

n – ilość zwojów cewki

t_{rise} – czas narastania prądu elektrycznego w cewce stymulacyjnej

ekstremalnych gwarantują objęcie całej przestrzeni możliwych rozwiązań. Szczegóły ustawień dla każdego z przypadków obliczeniowych zestawiono w tabeli 1. Parametry urządzeń EW oraz TMS dokładnie omówiono w osobnych opracowaniach [2, 3, 38]. W przypadku elektrowstrząsów parametrem zmiennym było przykładane napięcie U równe

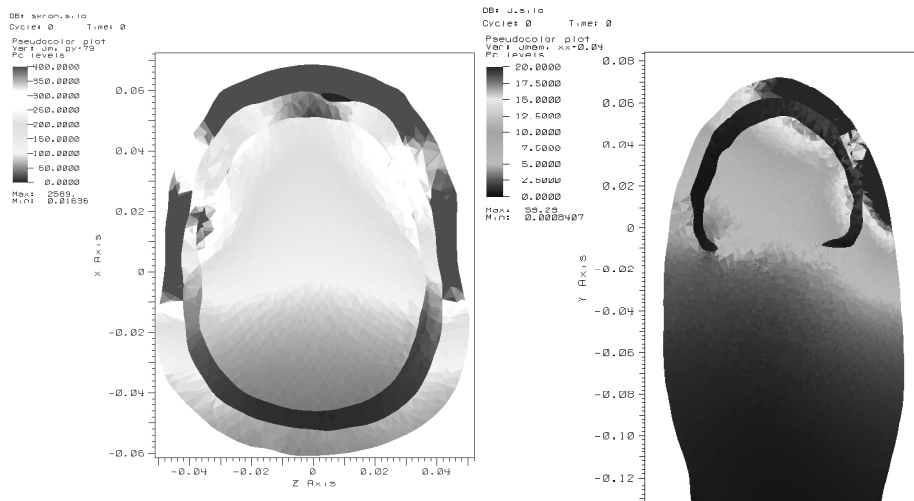
50, 200 i 400 V. Z obserwacji klinicznych wynika, iż dla przeprowadzenia efektywnego zabiegu EW najczęściej stosowane są prądy o napięciu między 200 a 400 V. W każdym badanym przypadku prąd aplikowany był za pomocą elektrod o promieniu $R = 1,5$ cm, a impulsy elektryczne o szerokości (t_{wide}) 1 ms generowane były z częstotliwością 50 Hz. Z kolei dla stymulacji TMS podlegającym zmianom parametrem było natężenie prądu płynącego w cewce I: 4, 7 i 9 kA, jak również nieco zwiększające się wymiary geometryczne samych cewek (liczba zwojów n : 5, 7 lub 10; promień wewnętrzny cewki r : 1 lub 2 cm; promień zewnętrzny R : 3, 5 lub 7 cm; wysokość cewki h : 1 lub 2 cm). W przypadku stymulacji TMS stymulatory magnetyczne najczęściej generują impulsy prądowe o natężeniu 5–7 kA.

4.2.4. Wyniki i omówienie

Z medycznego punktu widzenia ważne są maksymalne wartości pola występujące w poszczególnych tkankach: skórze, czaszce i mózgu. Natężenie pola elektrycznego (E) jest ilorzem gęstości prądu (J) i przewodności (γ). Do prezentacji wybrano wartości pola gęstości prądu J , albowiem ze względu na niską przewodność natężenie pola E ma największe wartości w tkance kostnej, dominując rozwiązanie w tkankach miękkich.

Z porównania stymulacji EW z TMS wyraźnie widać, iż wartości gęstości prądu osiągnięte podczas elektrowstrzaśsu są znacznie silniejsze niż podczas stymulacji magnetycznej.

Kolejny rys. – 3 przedstawia gęstości prądów powstających w modelu głowy dla „średnich” ustawień parametrów stymulacji EW (3a) i TMS (3b).



Rys. 3. Gęstość prądu na przekroju głowy w trakcie dwustronnych (dwuskroniowych) elektrowstrzaśsów ECT-TT (a) oraz stymulacji magnetycznej cewką okrągłą TMS1 (b) dla „średnich” ustawień parametrów stymulacji

Z analizy rys. 3 wynika, iż w warstwie mózgu (w okolicach przednich) stymulacja elektryczna EW powoduje powstanie prądów o gęstości rzędu 150–400 A/m².

Tymczasem stymulacja magnetyczna TMS pozwala na osiągnięcie w warstwie tkanki nerwowej mózgu prądów o gęstości około 7–15 A/m². Tym samym uwidacznia się wyższość metody elektrycznej nad techniką stymulacji magnetycznej. Różnica w gęstości powstających/płynących prądów w obu metodach może wyjaśniać zarówno bezpieczeństwo metody TMS, jak i jej mniejszą skuteczność w porównaniu z zabiegami EW. Z perspektywy klinicznej trudno jednak cieszyć się z faktu, że technika TMS nie wywołuje poważniejszych objawów ubocznych lub w znacznie mniejszym zakresie niż EW, skoro równocześnie nie ma skuteczności klinicznej bądź też skuteczność ta jest minimalna. To tak jakby większe znaczenie przypisywać faktowi niewywoływania drgawek techniką elektrosnu Giljarowskiego [39], nie zwracając uwagi na brak skuteczności tej metody w porównaniu z elektrowstrząsami.

Zestawienie wyników obliczeń numerycznych zostało przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki maksymalnej gęstości prądu w trzech warstwach modelu dla wariantów stymulacji

		ECT-FT			ECT-TT			TMS		
		min	śred.	maks.	min.	śred.	maks.	min.	śred.	maks.
Skóra	J _{maks.} [A/m ²]	917	3778	7557	604	2416	4843	9	50	210
Czaszka		129	517	1034	75	296	933	0,7	4	20
Mózg		70	287	575	101	443	1538	3	10	120

Analiza wyników pozwala zauważyć wiele ciekawych faktów. Porównanie różnic między dwoma położeniami elektrod do EW potwierdziło, iż ich bliższe położenie (czołowo-skroniowe = jednostronne) wymusza silniejszy przepływ prądu w warstwie powierzchniowej (skóra) niż ma to miejsce przy położeniu odległym (skroniowo-skroniowym = dwustronnym). Bardziej odległe położenie elektrod skutkuje natomiast lepszą penetracją w głębsze warstwy głowy, tj. mózgu, co zdaje się w pełni korespondować z lepszą skutecznością kliniczną zabiegów wykonywanych metodą dwustronną.

Szerokie zakresy zmienności parametrów w obu typach stymulacji – zobrażowane w tabeli 1 – powodują, że przedziały rozwiązań częściowo zachodzą na siebie. Mogłoby to oznaczać, że dobierając ustawienia zapewniające maksymalną stymulację magnetyczną można osiągnąć maksymalne wartości pola w mózgu, takie same, jak przy najsłabszym zabiegu elektrowstrząsowym. Problemem jest jednak to, że z klinicznego punktu widzenia nie można porównywać minimalnych parametrów stymulacji EW z maksymalnymi parametrami stymulacji TMS. Elektrowstrząsy przeprowadzane z minimalnymi parametrami prowadzą jedynie do zabiegów poronnych (bezdrgawkowych lub o zbyt krótkim czasie trwania napadów), które nie mają skuteczności klinicznej, tj. nie wywołują działania przeciwdepresyjnego. Z kolei większość komercyjnych stymulatorów do TMS pracuje – jak to już wyżej nadmieniono – raczej ze „średnimi” niż z „maksymalnymi” parametrami stymulacji.

Oznacza to, iż w rzeczywistości optymalna stymulacja EW powoduje generowanie w powierzchniowych okolicach warstwy mózgu prądów o gęstości rzędu 1000 A/m², gdy tymczasem TMS dla zasilania cewki stymulacyjnej za pomocą prądu elektrycznego

rzędu 5–7 kA pozwala na uzyskanie w obrębie powierzchni mózgu gęstości prądu do 10 A/m^2 . Z analizy danych zawartych w tabeli 2 wynika więc, iż gęstość prądu płynącego w warstwie mózgu podczas stymulacji TMS jest mniej więcej 100 (40–150) razy mniejsza niż ma to miejsce w przypadku EW.

Zaprezentowane wyniki modelowania są kluczowe dla wyjaśnienia małej efektywności klinicznej lub też jej braku w przypadku techniki TMS [40, 41].

Nawet jeżeli uwzględnione zostaną rozważania dotyczące wpływu częstotliwości stymulacji na jej skuteczność (obniżanie się tzw. progu pobudzenia wraz ze wzrastającą częstotliwością stymulacji) [3] – to przeprowadzanie drażnienia elektrycznego za pomocą optymalnych częstotliwości pozwala na zastosowanie bodźców o amplitudzie mniejszej 5–20 razy od tych koniecznych do uzyskania odpowiedzi biologicznej w przypadku stymulacji ze skrajnie nieoptymalnymi częstotliwościami. Gdyby obserwacje elektrofizjologiczne przenieść wprost na technikę TMS, to stymulacja magnetyczna – przy doborze najbardziej optymalnych parametrów częstotliwości stymulacji – mogłaby potencjalnie zwiększyć swoją skuteczność właśnie o podaną wartość 5–20. Wartości gęstości prądu w warstwie mózgu zwiększyłyby się wprawdzie przy osiągnięciu optymalnych wartości stymulacji, lecz i tak nie osiągnęłyby poziomu występującego w trakcie stymulacji EW. Zwiększanie parametru częstotliwości stymulacji grozi jednak wyzwoleniem czynności napadowej, co obserwowane było w badaniach innych autorów [42, 43] oraz własnych [44, 45].

W przypadku stymulacji elektrycznej polegającej na aplikowaniu bodźców elektrycznych na powierzchni głowy – jak to ma miejsce w zabiegach EW – wywołanie czynności napadowej wydaje się warunkiem koniecznym do uzyskania działania terapeutycznego, tu: przeciwdepresyjnego. Wysokie wartości prądu stymulującego niezbędne są do pokonania bardziej powierzchownie leżących warstw głowy. Gdyby nie wyzwolenie samopodtrzymującego wyładowania następczego SSAD (self-sustained after discharge), czyli obejmującej całą sieć neuronalną mózgu czynności napadowej – stymulacja prowadziłaby wyłącznie do lokalnej stymulacji mózgu, mającej niewielką stateczność kliniczną [3]. Dopiero czynność napadowa powoduje stymulację całego mózgu – w tym również tych okolic, które za pomocą technik czynnościowego neuroobrazowania identyfikowane są jako metabolicznie zaburzone w trakcie danego epizodu depresji [46, 47]. Czynność napadowa towarzysząca zabiegom EW pozwala stosować je niejako „na ślepo”, czyli bez konieczności celowego umieszczenia powierzchniowych elektrod stymulujących nad korowymi okolicami mózgu, które określić by można terminem „metabolicznych celów (targetów) depresji”. Wyzwolona czynność napadowa pozwala również dotrzeć pobudzeniu do głębokich struktur mózgu, które również mogą uczestniczyć w patomechanizmie powstawania zaburzeń depresyjnych. Opisanie zagadnień związanych z funkcjonalną anatomią depresji przekracza jednak ramy niniejszego opracowania [48].

Pewnym efektem przeciwdepresyjnym charakteryzują się również niedrgawkowe metody stymulacji elektrycznej, jak stymulacja nerwu błędnego VNS (vagus nerve stimulation) czy głęboka stymulacja mózgu DBS (deep brain stimulation). W przypadku metody VNS – jej skuteczność można tłumaczyć rozległymi połączeniami jąder nerwu błędnego z podkorowymi i korowymi strukturami mózgowia, które uczestniczą

w kontroli nad sferą emocjonalną i nastrojem [49]. Sukcesem Helen Meyberg i wsp. [50] było wcześniejsze zidentyfikowanie okolic pól Brodmana 25 (fragment zakrętu obręczy leżący pod kolanem ciała modzelowatego – subgenuate cingulum), jako częstego substratu metabolicznego epizodu depresyjnego (nadaktywność metaboliczna tej okolicy). Zaimplantowanie elektrod do tych struktur pozwoliło na uzyskanie skuteczności rzędu 80% u pacjentów z ciężką, oporną na inne formy leczenia depresją. Innymi słowy niedrgawkowe metody stymulacji elektrycznej mogą być skuteczne jedynie w przypadku celowego aplikowania bodźców stymulujących w okolicy „metabolicznego targetu depresji”.

Być może również stymulacja TMS, jeżeli tylko byłaby przeprowadzana bezpośrednio nad zaburzoną metabolicznie okolicą mózgu, potrafiłaby wyzwoić działanie przeciwdepresyjne silniejsze od tego opisywanego w większości dostępnych badań klinicznych. Dotychczasowa mała skuteczność techniki TMS może wiązać się z tym, że z jednej strony sam bodziec stymulujący jest słabszy od tego wykorzystywanego w technice elektrycznej EW, a z drugiej – jest on aplikowany nie zawsze w obrębie „metabolicznego targetu depresji”. Często wykorzystywana do stymulacji TMS w badaniach nad skutecznością przeciwdepresyjną lewa przedczołowa okolica grzbietowo-boczna [51] nie jest i nie może być jedyną okolicą stale zaburzoną u wszystkich pacjentów z depresją. Ex post można stwierdzić, iż w większości badań klinicznych wybrana do symulacji TMS okolica głowy nie leżała bezpośrednio nad metabolicznie zaburzonymi strukturami, a tym samym stymulacja nie mogła być efektywna. Mimo że same wymiary cewki do TMS są dość duże (kilkakrotnie większe od elektrod stymulujących stosowanych w terapii EW) – w rzeczywistości okolica efektywnej stymulacji polem magnetycznym jest niewielka, ograniczona do jedynie kilku centymetrów bezpośrednio w okolicach pod promieniem wewnętrznym cewki [51].

Skuteczność przeciwdepresyjną TMS próbuje się poprawić przez zastosowanie dwóch technik. – za pomocą czynnościowego neurobrazowania zidentyfikowana jest metabolicznie zaburzona okolica mózgu, za pomocą zaś neuronawigacji możliwe jest umieszczenie cewki stymulacyjnej nad powierzchnią głowy pacjenta, dokładnie nad zidentyfikowanym wcześniej „metabolicznym targetem depresji”. W ostatnim okresie pojawiło się kilka badań klinicznych wykorzystujących tę metodę [52, 53]. Problemem jest jednak to, iż stymulacja TMS u pacjentów z depresją przestała być już metodą przyjazną użytkownikowi (user friendly). Poprawę jej skuteczności uniemożliwia stosowanie stymulacji TMS „na ślepo” (tj. bez wcześniejszej diagnostyki neuroobrazowej) oraz „z ręki” (trzymając ręcznie cewkę nad głową pacjenta, czyli inaczej – bez wykorzystania technik precyzyjnego sterowanego komputerowego systemu pozycjonowania cewki nad określoną okolicą głowy). Konieczność stosowania wyrafinowanych technik pomocniczych ogranicza zastosowanie stymulacji magnetycznej TMS w terapii depresji do niewielu ośrodków na świecie. Psychiatra – potencjalny użytkownik techniki TMS – musi przy tym wiedzieć, iż koszty jej wdrożenia do praktyki klinicznej są wielokrotnie większe niż koszty związane z EW. Dwukrotnie droższy może być sam stymulator TMS (szczególnie ten potrafiący generować impulsy magnetyczne z częstością do kilkudziesięciu herców i z układem chłodzenia cewki stymulującej); przynajmniej drugie tyle kosztują tzw. bezramowe

systemy neuronawigacji, nie wspominając już o kosztach samego czynnościowego badania mózgu, mającego na celu zidentyfikowanie u pacjenta kwalifikowanego do TMS metabolicznie zaburzonej struktury mózgowia [54].

Ostatnim z koniecznych do wymienienia ograniczeń techniki TMS są wyniki badań nad identyfikacją wspomnianych „metabolicznych targetów depresji”. Ze względnie mało licznych badań wynika, iż więcej metabolicznie zaburzonych struktur mózgowia u pacjentów z depresją znajduje się w okolicach przyśrodkowych półkul mózgowia oraz w ich okolicach głębokich [48], które nie są już dostępne stymulacji (ze względu na głębokość, tj. odległość od cewki stymulacyjnej).

Za pomocą metod komputerowych podjęliśmy próbę stworzenia takich warunków symulacji TMS, które by pozwoliły na uzyskanie większych parametrów prądowych w strukturach mózgowych – bardziej zbliżonych do tych występujących w trakcie zabiegów EW. Teoretycznie dałoby się to uzyskać dzięki wytworzeniu znacznie silniejszych pól magnetycznych niż te wykorzystywane w technice TMS [55]. Jednakże praktyczne skonstruowanie wystarczająco silnego stymulatora TMS, a przede wszystkim cewki stymulującej (elektrycznie bezpiecznej dla pacjenta w sytuacji, gdy przez uzwojenie musiałyby płynąć prądy o natężeniu już nie kilkukiloamperowym, lecz kilkunastu do kilkudziesięciu kiloamperów, mechanicznie odporne na olbrzymie siły elektromechaniczne działające w trakcie wyzwiania impulsów magnetycznych, zdolnych do odprowadzenia z wnętrza cewki olbrzymich ilości ciepła) wydaje się technologicznie niemożliwe. Ponadto nie są znane biologiczne skutki stymulacji impulsowym polem magnetycznym rzędu kilkunastu czy kilkudziesięciu – zamiast stosowanych obecnie kilku – tesli.

Dokładny opis zagadnień poruszonych skrótowo w niniejszej pracy można znaleźć w pracy zbiorowej pt. *Zabiegi elektrowstrząsowe i przezczaszkowa stymulacja magnetyczna: porównanie technik przy pomocy modelowania komputerowego* [1].

Компьютерное моделирование электрошоковых вмешательств и чрезчерепной магнетической стимуляции – объяснение слабой эффективности магнетического метода

Содержание

При использовании информатичных техник возможным является симулирование различных физиологических процессов в виртуальных моделях биологических структур, благодаря конструкции реальной модели головы человека, проведены сравнительные исследования над физическими явлениями, сопутствующими электрошокам, чрезчерепной магнетической стимуляции. Эти вмешательства являются методами с подтвержденной и предполагаемой антидепрессивной эффективностью.

Настоящие исследования являются продолжением ранних исследований, проведенных в простой сферической модели головы. Исследования подтвердили факт, что магнетическая стимуляция генерирует проток в мозге значительно более слабого тока, нежели это наблюдается во время электрошоковой терапии. Нанесение так слабого возбуждения „вслепую”, т.е. на область мозга, которая не должна быть метаболически нарушена у того больного – не может вызвать антидепрессивного эффекта. Результаты исследований объясняют не только безопасность магнетического метода, но и указывают на слабую эффективность этого метода. Авторы предлагают методы улучшения эффективности магнетической стимуляции.

Mit Computer modellierte Elektrokrampf-Eingriffe und transkraniale magnetische Stimulation – die Erklärung der schwachen Wirksamkeit der magnetischen Methode **Zusammenfassung**

Mit Hilfe der EDV-Technik ist es möglich, unterschiedliche physiologischen Prozesse in virtuellen Modellen der biologischen Strukturen zu simulieren. Dank dem gebildeten realistischen Modell des menschlichen Kopfes wurden Vergleichsstudien an den physikalischen Erscheinungen durchgeführt, die die Elektrokrampftherapie und die transkraniale magnetische Stimulation begleiten. Es sind zwei Methoden mit bestätigter (Elektrokrampf) oder vermuteter (TMS) antidepressiven Wirksamkeit.

Die derzeitigen Studien sind eine Fortsetzung der an einem einfachen sphärischen Kopfmodell früher geführten Studien.

Die Studien haben bestätigt, dass die magnetische Stimulation im Gehirn die Strömung eines signifikant schwächeren Stroms generiert als im Falle der Elektrokrampftherapie. Das Einsetzen solcher Reize „blind“, dh. in der Hirnregion, die metabolisch bei diesem Patienten nicht gestört werden muss, kann den antidepressiven Effekt nicht hervorrufen.

Die Ergebnisse der Studie erklären nicht nur die Sicherheit der magnetischen Methode, sondern auch die Wirksamkeit dieser Methode.

Die Autoren schlagen vor, die Effektivität von TMS zu verbessern.

La simulation informatique de l'électroconvulsivothérapie (ECT) et de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) – ou l'explication de faible efficacité de la méthode magnétique

Résumé

Avec les techniques informatiques il est possible simuler plusieurs processus physiologiques par les modèles virtuels des structures biologiques. En utilisant le modèle réaliste de la tête de l'homme on compare les phénomènes physiques accompagnant l'ECT et la TMS – deux méthodes : confirmée (ECT) ou supposée (TMS) de la thérapie effective antidépressive.

Cette étude est une continuation des recherches antérieures utilisant le modèle simple sphérique de la tête de l'homme.

On atteste que la méthode de TMS cause le courant électrique beaucoup plus faible dans le cerveau que la méthode d'ECT. L'application de très faible stimulation « de façon peu méthodique » c'est-à-dire dans la région de la cervelle qui ne doit pas être troublée métaboliquement chez le patient en question – ne cause point d'effet antidépressif.

Les résultats de ces études expliquent non tellement la sécurité de la méthode magnétique que sa faible efficacité.

Les auteurs proposent donc quelques méthodes d'amélioration de l'efficacité de TMS.

Piśmiennictwo

1. Zyss T, red. *Zabiegi elektrowstrząsowe i przezczaszkowa stymulacja magnetyczna: porównanie technik przy pomocy modelowania komputerowego*. Kraków: Wydawnictwo Medyczne; 2009.
2. Hese RT, Zyss T, red. *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Wrocław: Elsevier – Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2007.
3. Zyss T. *Elektrowstrząsy: wprowadzenie do bioelektrycznej natury zaburzeń depresyjnych*. Kraków: Wydawnictwo Medyczne; 2009.
4. Mantovani A, Lisanby SH. *Transcranial magnetic stimulation in major depression*. W: George MS, Belmaker RH, red. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington, London: American Psychiatric Press, Inc; 2007, s. 113–152.
5. Swartz CM, red. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. New York: Cambridge University Press; 2009.

6. Zyss T, red. *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2009 [w druku].
7. Zyss T, Krawczyk A, Drzymała P, Starzyński J. *Zabiegi elektrowstrząsowe a technika przeczaszkowej stymulacji magnetycznej: wstępne wyniki modelowania komputerowego*. Psychiatr. Pol. 1999; XXXIII, 6: 909–923.
8. Rachid F, Bertschy G. *Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years*. Neurophysiol. Clin. 2006; 36 (3): 157–183.
9. Gábor G, László T. *The efficacy of ECT treatment in depression: a meta-analysis*. Psychiatr. Hung. 2005; 20 (3): 195–200.
10. Ollendorf F. *Beiträge zur Elektrodynamik des Elektroschoks. II. Ausgleichvorgänge beim Schalten des Schockstromes*. Archiv für Elektrotechnik 1963; XLVII (6): 333–356.
11. Rush S, Driscoll DA. *Current distributon in the brain from surface electrodes*. Anesth. Analg. 1968; 47: 717–723.
12. Ferdjallah M, Bostick FX, Barr RE. *Potential and current density distributions of cranial electrotherapy stimulation (CES) in a four-concentric-spheres model*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1996; 9: 939–943.
13. Grandori F. *Intracranial electric fields during transcranial brain stimulation: modelling and simulations*. W: Rossini PM, Marsden CD, red. *Non-invasive stimulation of the brain and spinal cord. Fundamentals and clinical applications*. Neurology and neurobiology. Vol. 41. Proceedings of a Workshop Held in Sorrento, Italy, May 24–29, 1987. New York: Allan R. Liss, Inc.; 1988, s. 145–158.
14. Holdefer RN, Sadleir R, Russellac MJ. *Predicted current densities in the brain during transcranial electrical stimulation*. Clin. Neurophysiol. 2006; 117 (6): 1388–1397.
15. Tofts PS. *The distribution of induced curenets in magnetic stimulation of the nervous system*. Phys. Med. Biol. 1990; 35 (8): 1119–1128.
16. Ueno S. *Localized magnetic stimulation and nerve excitation models*. W: Nilsson J, Panizza M, Grandori F, red. *Advances in magnetic stimulation. Mathematical modeling and clinical applications*. Pavia: Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni; 1996, 25–40.
17. Malmivuo J, Plonsey R. *Magnetic stimulation of neural tissue*. W: Malmivuo J, Plonsey R, red. *Bioelectromagnetism*. New York: Oxford University Press; 1995, s. 375–384. <http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/22/22.htm>
18. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. *A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991; 81 (1); 47–56.
19. Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. *A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain*. Ann. Biomed. Eng. 1991; 19 (3): 317–328; errata: 1992; 20 (4): 495.
20. Barker AT. *An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation*. J. Clin. Neurophysiol. 1991; 8 (1): 26–37.
21. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. *Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992; 85 (5): 291–301.
22. Nilsson J, Panizza M, Grandori F. *Advances in magnetic stimulation. Mathematical modeling and clinical application*. Pavia: Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni; 1996.
23. Salinas FS, Lancaster JL, Fox PT. *Detailed 3D models of the induced electric field of transcranial magnetic stimulation coils*. Phys. Med. Biol. 2007; 52 (10): 2879–2892.
24. Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. *Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2004; 51 (9): 1586–1598.

25. Nadeem M, Thorlin T, Gandhi OP, Persson M. *Computation of electric and magnetic stimulation in human head using the 3-D impedance method*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2003; 50 (7): 900–907.
26. Krawczyk A, Wiak S, Drzymała P, Zyss T. *Modelling of eddy currents applied to human brain*. IEEE Transact. Magn. 1998; 34, 5: 3471–3474.
27. Zyss T, Drzymała P, Krawczyk A, Wiak S. *Stymulacja (elektro-)magnetyczna mózgu: modelowanie przepływu prądów w trójwymiarowej strukturze głowy*. IV Krajowa Konferencja „Komputerowe wspomaganie badań naukowych”. Wrocław, Świeradów Zdrój: IV KK Kowban '97. 1997, s. 225–230.
28. Sawicki B, Szmurło R, Starzyński J, Wincenciak S, Zyss T. *Porównanie wyników symulacji terapii EW i TMS dla rzeczywistych parametrów urządzeń stymulujących*. Przegl. Elektrotechn. 2005; LXXXI, 12: 31–34.
29. Starzyński J, Sawicki B, Wincenciak S, Krawczyk A, Zyss T. *Simulation of magnetic stimulation of the brain*. IEEE Transact. Magn. 2002; 38, 2: 1237–1240.
30. Zyss T, Starzyński J, Krawczyk A. *Trójwymiarowy stereotaktyczny model głowy ludzkiej dla badań symulacyjnych nad techniką przeczaszkową stymulacją magnetyczną mózgu*. Ann. Acad. Med. Lodzensis 1999; 40, 3: 101–109.
31. Zyss T, Sawicki B, Starzyński J, Szmurło R, Wincenciak S, Zięba A, Krawczyk A. *Zjawiska fizyczne towarzyszące zabiegom elektrowstrząsowym i przeczaszkowej stymulacji magnetycznej – analiza numeryczna*. XII Krajowa Konferencja „Komputerowe wspomaganie badań naukowych”. Wrocław, Polanica Zdrój: XII KK Kowban '2005; 289–294.
32. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 1992.
33. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.
34. NLM (National Library of Medicine). *The Visible Human Project*. Bethesda: National Library of Medicine. National Institutes of Health; 2008. http://www.nlm.nih.gov/research/visible/vivable_human.html
35. Schöberl J. *NETGEN - an advancing front 2D/3D-mesh generator based on abstract rules*. Comput. Visual. Sci. 1997; 1: 41-52. <http://www.hpem.jku.at/netgen/>
36. *VI (Visage Imaging, Inc.)*: Amira. Carlsbad, CA: Visage Imaging, Inc.; 2008. <http://www.amiravis.com>
37. Zyss T, Szmurło R, Sawicki B, Starzyński J, Wincenciak S, Krawczyk A, Zięba A. *Komputerowa symulacja elektrod do zabiegów elektrowstrząsowych*. XII Krajowa Konferencja „Komputerowe wspomaganie badań naukowych”. Wrocław, Polanica Zdrój: XII KK Kowban '2005; 295–300.
38. Zyss T. *Technika przeczaszkowej stymulacji magnetycznej: zagadnienia aparaturowe*. Kraków: Wydawnictwo Medyczne; 2009.
39. Giljarowski VA, Liwenzew NM, Segal JJ, Kirillowa SA. *Elektroschlaf*. Berlin: Verlag Volk u. Gesundheit; 1956.
40. Zyss T, Sawicki B, Starzyński J, Szmurło R, Wincenciak S, Krawczyk A, Zięba A, Dudek D. *Komputerowe modelowanie w ocenie efektywności terapeutycznej techniki TMS*. XIII Krajowa Konferencja „Komputerowe wspomaganie badań naukowych”. Wrocław, Polanica Zdrój: XIII KK Kowban '2006; 201–206.
41. Zyss T, Sawicki B, Krawczyk A. *Jak komputerowe modelowanie pomaga zrozumieć przyczyny klinicznej nieefektywności techniki przeczaszkowej magnetycznej stymulacji mózgu TMS w leczeniu depresji?* IV Krakowskie Warsztaty Inżynierii Medycznej. Kraków, 2007. Przegl. Lek. 2007; 64 (wydanie specjalne): 220–228.

42. Wassermann EM. *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108 (1): 1–16.
43. Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. *Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation*. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117 (7): 1631–1633.
44. Zyss T, Zięba A, Dudek D, Sawicki B, Krawczyk A, Starzyński J, Szmurło R, Wincenciak S, Siwek M, Wróbel A, Datka W, Grabski W. *Dwa przypadki ujawnienia się czynności napadowej EEG w przypadku zastosowania stymulacji magnetycznej mózgu z częstością 50 Hz*. XVI Wisła; Jubileuszowe Sympozjum Środowiskowe PTZE: 2006; 237–240.
45. Zyss T, Zięba A, Dudek D, Sawicki B, Krawczyk A, Siwek M. *Two cases of the occurrence of seizures during long-term rapid-rate TMS*. 19th ECNP Congress. Paryż. Francja, 2006. *Eur. Neuropsychopharm.* 2006, 281–282.
46. Jaracz J. *Anatomia depresji w świetle wyników badań neuroobrazowych*. *Psychiatr. Pol.* 2008; XLII, 6: 875–888.
47. Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. *Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies*. *World J. Biol. Psychiatry* 2009; 9: 1–16.
48. Drevets WC, Price JL. *Neuroimaging and neuropathological studies of mood disorders*. W: Licinio J, Wong M-L, red. *Biology of depression. From novel insights to therapeutic strategies*. Vol. 1. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005, s. 427–465.
49. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain M, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. *Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy*. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 287–295.
50. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. *Neuron* 2005; 45 (5): 651–660; <http://focus.psychiatryonline.org/cgi/content/full/6/1/143>
51. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, Gilmer W, Marangell LB, Aaronson S, Daskalakis ZJ, Canterbury R, Richelson E, Sackeim HA, George MS. *Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial*. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34 (2): 522–534.
52. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H, Spitzer M. *The navigation of transcranial magnetic stimulation*. *Psychiatry Res.* 2001; 108 (2): 123–131.
53. Dell’Osso B, Mundo E, D’Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, Rosanova M, Massimini M, Bellina V, Mariotti M, Altamura AC. *Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression*. *Bipolar. Disord.* 2009; 11 (1): 76–81.
54. Zyss T.: *Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna: w poszukiwaniu nowej metody leczenia depresji*. Wydawnictwo Medyczne BORGIS Warszawa.
55. Sawicki B, Szmurło R, Starzyński J, Wincenciak S, Zyss T. *Numeryczne projektowanie układu wzbudzenia silnego pola magnetycznego dla przeczaszkowej stymulacji magnetycznej*. W: Krawczyk A, Zyss T, red. *Bioelektromagnetyzm – teoria i praktyka*. Warszawa: CIOP-PIB; 2006, s. 59–66.

Adres: Tomasz Zyss
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 12.10.2009
Zrecenzowano: 14.12.2009
Otrzymano po poprawie: 10.05.2010
Przyjęto do druku: 28.05.2010

Już wkrótce

ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

Volume 12 Issue 4 December 2010

W następnym zeszycie „Archives of Psychiatry and Psychotherapy” znajdują Państwo między innymi następujące artykuły:

- *Long-term pharmacotherapy of schizophrenic patients: Achievements, unsolved needs and future perspectives with special focus on long-acting injectable second generation antipsychotics*
Hans-Jürgen Möller
- *Consistency of symptomatic dimensions of schizophrenia in a 12 year follow-up study*
Andrzej Cechnicki, Łukasz Cichocki
- *Pharmacology of “atypicality” of antipsychotic drugs: status and perspectives*
Adrian Newman-Tancredi
- *Lesch Alcoholism Typology – Medical Treatment and Research*
Dagmar Kogoj, Otto M. Lesch, Victor Blüml, Anita Riegler,
Benjamin Vyssoki, Henriette Walter
- *Panic disorder and gender of patients versus the presence of profound psychological trauma*
Anna Potoczek
- *Controversial issues concerning the concept of palliative care of anorexic patients*
Małgorzata Starzomska
- *Body image among girls and young women with anorexia nervosa and the structure of body image among their mothers*
Bernadetta Izydorczyk

Archives of Psychiatry and Psychotherapy
31-138 Krakow, 14 Lenartowicza St., Poland
e-mail: archives@psychiatriapolska.pl
<http://www.archivespp.pl/>