

## **Stymulacja TMS w terapii depresji – problem miejsca stymulacji, czyli kilka słów o anatomii zaburzeń depresyjnych**

### **TMS in therapy of depressions - the problem of determining the area to be stimulated, i.e., a few words about the anatomy of depressive disorders**

Tomasz Zyss

Pracownia EEG Kliniki Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży  
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
p.o. kierownik: dr n. med. M. Pilecki

#### **Summary**

Since 1992 transcranial magnetic stimulation TMS is studied on its antidepressant efficacy. Clinical investigations show, that active stimulation is indeed more effective than placebo; the antidepressant effect itself is however weak. Except the technical parameters of stimulations – the selection of the appropriate stimulation place seems to be the main factor influencing the effectiveness of TMS stimulation in the therapy of the depression. The left dorsolateral prefrontal area is the most often chosen goal of TMS stimulation. It is however one from many places, in which the metabolic dysfunction can be identified in patients with depression. The stimulation „at haphazard” of this area seems to be the main cause of the weak results of hitherto published clinical investigations.

The author presents the proposal of the improvement of the effectiveness of TMS stimulation in depression. Marking the place of the metabolic dysfunction – with the help of functional neuroimaging techniques – is the most important element of this algorithm. The necessity of using additional techniques makes however the TMS method difficult in applying, little friendly and expensive.

**Słowa kluczowe:** przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, depresja, miejsce stymulacji, anatomia funkcjonalna

**Key words:** transcranial magnetic stimulation, depression, stimulation place, functional anatomy

Technika TMS polega na wykorzystaniu silnych impulsów pola magnetycznego do stymulacji – głównie powierzchniowych (korowych) – struktur mózgu. Znalazła ona zastosowanie w diagnostyce neurologicznej – w badaniu przewodnictwa w drogach ruchowych. Jest również cennym narzędziem w podstawowych badaniach nad różnymi funkcjami neuropsychologicznymi [1]. Od początku lat 90. ubiegłego wieku trwają

również badania nad terapeutycznym działaniem stymulacji TMS – tak w schorzeniach neurologicznych (choroba Parkinsona, migrena itp.), jak i psychicznych (depresja, schizofrenia, mania, inne) [2, 3].

Badania nad przeciwdepresyjnym działaniem stymulacji magnetycznej TMS natrafiają na istotny problem metodologiczny, jakim jest miejsce stymulacji [4]. W przypadku wykorzystania stymulacji TMS w neurologii do badania motorycznych potencjałów wywołanych MEP – bądź też różnych cząstkowych funkcji poznawczych (układu wzroku, słuchu, ośrodków mowy) itp. – miejsce stymulacji jest dokładnie zdefiniowane. Jest nim zwykle pierwszorzędowa kora ruchowa, sensoryczna czy korowe ośrodki mowy. Pierwszorzędowa kora słuchowa i wzrokowa jest również celem stymulacji terapeutycznej w przypadku objawów wytwórczych – odpowiednio omamów słuchowych i wzrokowych. W przypadku badań nad padaczką często poddawana stymulacji okolicą jest ognisko padaczkowe. Tymczasem brak jest pewności co tego, jaką okolicę powinno się poddać stymulacji TMS, aby uzyskać (jak najlepszy) efekt przeciwdepresyjny. Rozwiązanie tego problemu wydaje się mieć podstawowe znaczenie dla opracowania standardów wykorzystania TMS w terapii depresji. Znalezienie prawidłowej odpowiedzi na pytanie o optymalne miejsce stymulacji jest trudne. Z jednej strony pozwoliłoby to na zidentyfikowanie anatomicznego substratu zaburzeń depresyjnych, z drugiej jednak – wiadomo, iż kontrola nad nastrojem i emocjami nie jest realizowana przez jedną strukturę ośrodkowego układu nerwowego. Istnieje szereg okolic o różnym stopniu ważności, które uczestniczą w regulacji poszczególnych komponentów sfery emocjonalnej i których dysfunkcja może być odpowiedzialna za ujawnienie się objawów depresji [5].

Oczywiście w poniższych rozważaniach nie chodzi o okolice mózgu, w których identyfikowane są zmiany strukturalne (choć często zmianom tym towarzyszą zmiany funkcjonalne). Na przestrzeni dekad przyżyciowych badań neuroobrazowych i pośmiertnych badań neuropatologicznych udało się zidentyfikować szereg zmian strukturalnych mogących występować u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi [6, 7]. Zalicza się do nich: poszerzenie komór bocznych, poszerzenie szczelin korowych, poszerzenie komory III, zwiększenie gęstości struktur podkorowych, zmniejszenie objętości w okolicy struktur czołowych i przedczołowych, zmniejszenie objętości mózdzku, zmniejszenie objętości jąder podstawy itp. Zaprezentowanie dotychczasowych badań dotyczących tych zmian oczywiście przekracza możliwości i zakres niniejszego opracowania. Ich dokładne zestawienie można znaleźć w pracach monograficznych [8, 9].

Waga zmian strukturalnych (głównie o charakterze zanikowym) w etiopatogenezie zaburzeń afektywnych wydaje się niejednoznaczna i niepewna; ponadto poddawane jest krytycznej ocenie ich realne znaczenie patogenetyczne [9]. Poza tym nie wydaje się możliwe, aby jakiegokolwiek metody terapeutyczne – czy to chemiczne (farmakoterapia) czy też fizykalne (EW, TMS, inne) – były w stanie wpływać korygująco na stwierdzane zmiany strukturalne (tu: zmniejszyć szerokość komór bocznych, zmniejszyć szerokość szczelin itd.).

Znacznie bardziej obiecujące i ciekawsze w zakresie zrozumienia zarówno etiopatologii zaburzeń afektywnych, jak i możliwości oddziaływać terapeutycznych są badania

nad zmianami funkcjonalnymi (SPECT, PET, fMRI), tj. aktywnością metaboliczną, regionalnym przepływem krwi itp. [10–14]. W literaturze polskiej zagadnienia te omawiają m.in. Jaracz [15] czy Wichowicz [16]. Tak jak zmiana metabolizmu określonej okolicy mózgu może być potencjalnie odpowiedzialna za ujawnienie się klinicznych objawów depresji, tak i farmakoterapia czy metody fizykalne, w tym TMS, są w stanie modyfikować/korygować tę dysfunkcję metaboliczną, uzyskując efekt terapeutyczny [17]. Najczęściej przyjmuje się przy tym, iż zaburzenia lewopółkulowe skutkują objawami typu depresji, podczas gdy zaburzeniom w obrębie prawej półkuli towarzyszą objawy maniakalne [18].

Początkowo główne objawy depresji (zaburzenia nastroju, zaburzenia napędu, dysfunkcja rytmów endogennych: snu czy miesiączkowania, a także zaburzenia apetytu) – w ich klasycznym rozumieniu psychiatrii biologicznej – interpretowane były jako niedoczynność centrencefaliczna [19]. Tym samym za depresję odpowiedzialne byłyby głębokie struktury mózgu (okolice śród- i międzymózgowia), jak również głębiej położone okolice półkul mózgowych (jądra podstawy, hipokamp, ciało migdałowate, układ limbiczny). Nowsze badania wykazały jednak współistnienie depresji ze zmianami nie tylko w głębokich obszarach mózgu, lecz również w strukturach korowych – zwłaszcza płata czołowego (okolica przedczołowa przyśrodkowa, okolica przedczołowa grzbietowo-boczna, okolica przednia zakrętu obręczy); nieco rzadziej wymienia się korę styku ciemieniowo-skroniowo-potylicznego oraz korę przednio-skroniową [20, 21]. Badania za pomocą technik funkcjonalnego neuroobrazowania potwierdzają, iż podłożem depresji mogą być również korowe struktury mózgu. I tak, na podstawie czynnościowych badań neuroobrazowych wykazano u osób z depresją znaczące obniżenie się metabolizmu mózgowego w płatach czołowych [22]. Wyniki te zdają się tworzyć pomost między biologicznymi teoriami depresji a hipotezami psychologicznymi wywodzącymi się z teorii uczenia, jak koncepcja kognitywna Becka [23] czy teoria „wyuczonej bezradności” Seligmana [24], które łączą depresję nie z głębokimi strukturami mózgu, lecz z czynnościową dysfunkcją w korze płatów czołowych (specyficzne zaburzenia w zakresie postrzegania i myślenia).

Wyniki badań nad czynnościową neuroanatomią depresji w pewnym zakresie ucieszyły badaczy zajmujących się techniką TMS, którzy muszą się zadowolić stymulacją jedynie powierzchniowych struktur. W związku z faktem zmniejszania się skuteczności stymulacji TMS wraz z odległością od płaszczyzny czołowej cewki, ergo wraz z głębokością stymulacji (szybkie zmniejszanie się amplitudy pola magnetycznego), struktury głębokie mózgu nie nadają się do pobudzania ich za pomocą stymulacji magnetycznej. Innymi słowy – w głębszych strukturach mózgowia indukcja pola magnetycznego jest tak mała, że nie jest w stanie doprowadzić do skutecznej stymulacji. Okolicami podatnymi na stymulację TMS są zasadniczo powierzchniowe struktury korowe i to znajdujące się głównie na powierzchni grzbietowo-bocznej, bo już nie podstawnej czy przyśrodkowej półkul mózgowych. Tym samym z trzech najważniejszych struktur korowych – uznanych na podstawie badań czynnościowych za kluczowe w kontroli nad sferą emocjonalną [25, 26] – stymulacji TMS poddaje się jedynie grzbietowo-boczna kora przedczołowa, podczas gdy przednia część zakrętu

obręczy czy brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa leżą już za głęboko, aby być dostępne technice przeczaszkowej stymulacji magnetycznej.

Prace kliniczne z połowy lat 90. ubiegłego wieku [27, 28] zdeterminowały znakomitą większość późniejszych badań klinicznych nad przeciwdepresyjnym działaniem TMS, wskazując okolicę lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (w szerokim rozumieniu pola Brodmanna: 46, 8, 9 i 44) jako najważniejsze miejsce stymulacji TMS u pacjentów z depresją.

Obecnie znana jest jednak cała lista okolic korowych i podkorowych struktur mózgowia, których dysfunkcja metaboliczna została zidentyfikowana u pacjentów z depresją [5]. Zapewne w mniejszym lub większym stopniu wchodzi one w skład rozległych korowych i podkorowych centrów i pętli neuronalnych uczestniczących w kontroli nad nastrojem i emocjami.

Większość okolic ze zidentyfikowaną u pacjentów depresyjnych dysfunkcją zaliczana jest do struktur głębokich lub położonych na podstawnych bądź przyśrodkowych powierzchniach półkul mózgowych. Znajdują się one głęboko albo w odległości od powierzchni głowy zbyt dużej, aby mogły tam zaistnieć warunki do efektywnego pobudzenia za pomocą stymulacji TMS [29].

Przegląd literatury oraz przeprowadzona analiza pozwoliła na zidentyfikowanie wielu problemów lub zagadnień, które nie zostały dotychczas wystarczająco precyzyjnie przebadane, a które – jak się zdaje – mają istotne znaczenie dla sposobu stymulacji TMS w depresji:

1. Nie wiadomo jest, w jakim odsetku pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi występuje dysfunkcja metaboliczna grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, zwłaszcza po stronie lewej. Innymi słowy, nie wiadomo, czy jest to stały marker funkcjonalny („metaboliczny target”) mózgow wszytkich/większości pacjentów z depresją, czy też występuje on jedynie u pewnej (niewielkiej) części tych pacjentów. Nie wiadomo również, czy – jeżeli nawet w podanej okolicy występuje zaburzenie poziomu metabolizmu – ma się zawsze do czynienia ze zwiększeniem aktywności (hiperaktywnością, hipermetabolizmem, hiperfrontalnością). Z powyższego wynika niewiadoma co do odsetka liczba pacjentów z depresją, u których występuje zwiększenie aktywności lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej.

2. Nieznana jest „stabilność” zaburzeń metabolicznych bądź dynamika zmian aktywności metabolicznej (nie tylko okolic czołowych) mózgow pacjentów z depresją. Wiadomo jest, iż metabolizm mózgowy ulega normalizacji wraz z poprawą kliniczną. Nie do końca poznane zostały jednak relacje czasowe między ustępowaniem objawów klinicznych a normalizacją metabolizmu mózgowego. Nie wiadomo również, czy każdy kolejny epizod depresji u danego pacjenta wynika z tej samej czy też innej formy zaburzeń metabolicznych (zwiększona czy zmniejszona aktywność) występujących w tej samej lub też innej okolicy.

3. Nieznana jest rzeczywista skuteczność biologiczna stymulacji TMS w zakresie wyrównywania zaburzeń metabolicznych występujących w depresji. Z badań neurofizjologicznych wiadomo jest, że stymulacja niskoczęstotliwa (do 1 Hz) powoduje zasadniczo zmniejszenie pobudliwości (efekt hamowania), a stymulacja wysoko-

częstotliwa – powyżej 1 (lub 5) Hz – skutkuje pobudzeniem. Obserwacje te dotyczą jednak głównie prawidłowo funkcjonujących mózgowi, bez istotnych zaburzeń metabolicznych. Nie ma więc potwierdzonej eksperymentalnie i klinicznie pewności, w jaki sposób będzie reagowało mózgowie z zaburzeniami metabolicznymi na zastosowanie różnych częstotliwości stymulacji TMS. Ogólnie przyjmuje się jednak, iż stymulacja szybkoczęstotliwa powinna „sprawdzać się” w przypadku zmniejszonej aktywności stymulowanej okolicy; z kolei stymulacja wolna powinna wyrównywać poziom metabolizmu okolicy z jej wcześniejszą wzmoczoną aktywnością. Idąc dalej tym tokiem rozumowania – stymulacja z wyższymi częstotliwościami nie powinna być skuteczna lub też powinna nasilać objawy kliniczne w przypadku stymulowania okolic z nasilonym poziomem aktywności metabolicznej.

4. Nieznane są skutki i celowość terapeutyczna przeprowadzania stymulacji TMS okolic mózgowia z prawidłowym metabolizmem.

Niewyjaśnienie powyżej podanych problemów będzie istotną przeszkodą w opracowaniu optymalnych warunków stymulacji TMS w terapii zaburzeń depresyjnych.

Dotychczasowa praktyka wykorzystania stymulacji TMS w badaniu jej skuteczności przeciwdepresyjnej polega na tym, iż okolicę lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej stymuluje się najczęściej większymi częstotliwościami, a po stronie prawej – niskimi. Nie ma jednak żadnej pewności, iż w stymulowanej lewej okolicy czołowej istnieje rzeczywiście zaburzenie typu hipometabolizmu, gdyż w znakomitej większości badań nie wykonuje się przed stymulacją TMS czynnościowych badań neuroobrazowych, które by identyfikowały/potwierdzały topografię i rodzaj zmian metabolicznych mózgowia u danego pacjenta. Ex post względnie niską skuteczność przeciwdepresyjną TMS można tłumaczyć tym, iż:

- 1 – w zwykle stymulowanej lewej okolicy czołowej wcale nie ma zaburzeń metabolicznych mogących być skorygowanych za pomocą stymulacji TMS (za mało celowe czy też sensowne wydaje się stymulowanie okolicy mózgu, która charakteryzuje się prawidłowym poziomem metabolizmu);
- 2 – w stymulowanej okolicy znajduje się dysfunkcja metaboliczna, która nie może być skorygowana za pomocą wybranych parametrów częstotliwości stymulacji (jak to już powyżej zaznaczono, stymulacja szybkoczęstotliwa nie powinna nadawać się do terapeutycznej modyfikacji okolicy z nasilonym poziomem metabolizmu);
- 3 – stymulacja magnetyczna jest przeprowadzana w okolicy, która niezbyt dokładnie odpowiada rzeczywistej topografii struktury o zaburzonym metabolizmie (ogniskowa stymulacja TMS wydaje się wymagać aplikowania pola magnetycznego dokładnie nad strukturą będącą „metabolicznym targetem” depresji u danego pacjenta w obecnym epizodzie depresji).

Z powyższych konstatacji wynikałby zgłaszany już wcześniej postulat zastosowania kilku kroków pomocniczych, zanim pacjent z depresją zostanie poddany procedurze przezczaszkowej stymulacji magnetycznej:

1. U pacjenta powinno się wykonać funkcjonalne badanie neuroobrazowe, którego zadaniem byłaby identyfikacja topografii oraz rodzaju zaburzeń metabolicznych towa-

rzyszających aktualnemu epizodowi depresji. Do zabiegów TMS byliby kwalifikowani ci, u których zaburzenie metaboliczne występuje głównie w grzbietowo-bocznych okolicach kory mózgowej, więc w dostępnych stymulacji magnetycznej powierzchniowych strukturach mózgowia.

2. Rodzaj zidentyfikowanych zaburzeń metabolicznych wymusza dobór takiego parametru stymulacji, jakim jest częstotliwość generowania impulsów. W przypadku obniżenia się aktywności metabolicznej właściwe by było zastosowanie stymulacji szybkoczęstotliwej, a więc dokonywanej z częstotliwością powyżej 1 Hz.

3. Stymulacja TMS powinna być przeprowadzona precyzyjnie – z wykorzystaniem techniki neuronawigacji – nad okolicą, gdzie wcześniej została zidentyfikowana dysfunkcja metaboliczna.

Powyższe pokazuje, iż wprawdzie istnieją pewne możliwości poprawy skuteczności przeciwdepresyjnej stymulacji TMS, czynią jednak całą procedurę stymulacji magnetycznej niezwykle skomplikowaną (w tym czasochłonną) oraz drogą, a więc mało przyjazną potencjalnemu użytkownikowi i obecnie dostępną jedynie dla niewielu ośrodków badawczych na świecie. Oczywiście można zrezygnować ze stosowania wymienionych metod pomocniczych, lecz stymulacja TMS przeprowadzana w warunkach „na ślepo” i bez dobrania odpowiednich parametrów stymulacji wydaje się, jeżeli nie mało celowa i mało zasadna, to przynajmniej mało skuteczna.

W tym zakresie wyraźną przewagę mają takie fizykalne metody terapeutyczne, jak elektrowstrząsy (EW) czy też stymulacja nerwu błędnego (VNS). W przypadku pierwszej z wymienionych metod nie jest do końca ważne umiejscowienie elektrod stymulujących. Wyzwolenie czynności napadowej w całej sieci neuronalnej mózgu powoduje, iż stymulacja zawsze dociera do zaburzonych metabolicznie struktur. W przypadku techniki VNS obwodowo podawany bodziec dociera do jąder nerwu czaszkowego X, skąd licznymi szlakami nerwowymi jest wyprowadzany do względnie blisko leżących głębokich struktur mózgowia uczestniczących w kontroli i regulacji nastroju [30].

W związku ze wspomnianą powyżej techniką VNS konieczne wydaje się dokonanie porównania techniki TMS z jeszcze inną metodą fizykalnego leczenia, jaką jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). Pozwoli ono odnaleźć kilka analogii, pomocnych w zrozumieniu zagadnień z zakresu terapeutycznego stosowania stymulacji TMS.

Technika DBS – zanim została zastosowana celowo u pacjentów z depresją – już od wielu lat z powodzeniem i dużą skutecznością wykorzystywana była w terapii takich zaburzeń neurologicznych, jak choroba Parkinsona, dystonia czy drżenia. Stymulacja elektryczna głębokich struktur mózgowia pozwala na opanowanie symptomatyki motorycznej. Należy nadmienić, iż – podobnie jak to ma miejsce w przypadku nastroju i emocji – również kontrola nad układem ruchowym sprawowana jest przez rozliczne centra korowe i podkorowe. Za pomocą technik stereotaktycznych możliwe jest precyzyjne wprowadzenie elektrody do określonej głębokiej struktury mózgu. Ostatecznie jednak weryfikacja właściwego położenia elektrody stymulującej ma charakter czynnościowy. Włączenie stymulacji (śródooperacyjnie) natychmiast prowadzi do



redukcji nasilenia objawów czy nawet ich całkowitego ustąpienia (zabiegi wykonuje się u przytomnych chorych, jedynie w znieczuleniu miejscowym) [31].

W przypadku pacjentów psychiatrycznych nie obserwuje się tak spektakularnych efektów, pod postacią natychmiastowej poprawy nastroju. Struktury, do których są implantowane elektrody, nie są tzw. ośrodkami przyjemności, a sama poprawa nastroju ujawnia się po pewnej latencji.

Z powyżej opisanej praktyki wynika, iż nie wystarczy doprowadzić elektrodę do jednej ze struktur kontrolujących u człowieka motorykę, lecz konieczne jest jej umieszczenie z milimetrową dokładnością. Stąd też zwyczajowe umiejscawianie cewki stymulacyjnej TMS „gdzieś na oko” nad okolicą lewego czoła wydaje się mało precyzyjne, aby stymulowany obszar mógł pokryć się z rzeczywistym „metabolicznym targetem” depresji.

Za koniecznością bardzo precyzyjnej topograficznie stymulacji świadczą również inne obserwacje kliniczne poczynione w trakcie stymulacji DBS. W ciągu lat stosowania głębokiej stymulacji mózgu w schorzeniach neurologicznych zaobserwowano całą gamę różnorodnych przypadkowych zmian w zakresie nastroju u poddanych stymulacji pacjentów neurologicznych: od działania przeciwdepresyjnego, nawet z ujawnieniem się objawów (hipo)maniakalnych i euforii, do efektów polegających na wywoływaniu depresji bądź zwiększeniu nasilenia istniejących już zaburzeń depresyjnych, włącznie z podjęciem przez pacjenta zamachu samobójczego [32, 33]. Nie ulega wątpliwości, iż obserwowane różnorodne reakcje emocjonalne były warunkowane właśnie punktowym pobudzaniem określonych struktur w obrębie złożonej pętli połączeń korowoprążkowiowo-wzgórzowo-korowych [34]. Wydaje się, iż już nawet niewielkie zmiany położenia stymulującej elektrody mogą skutkować odmiennymi efektami związanymi z nastrojem. Stąd też nie jest możliwe, aby można było uzyskiwać powtarzalny efekt terapeutyczny (przeciwdepresyjny) stymulacji TMS, stosując tak niedokładną czy topograficznie przybliżoną procedurę, jaką jest umiejscawianie cewki stymulującej TMS w okolicy lewego czoła.

Na zakończenie konieczne jest podniesienie jeszcze jednej kwestii wynikającej z publikacji Mayberg i wsp. [35], prezentującej wyniki pierwszego badania klinicznego nad celowym zastosowaniem DBS w terapii depresji. Sukces zespołu badawczego zasadzał się na wykorzystaniu powyżej postulowanej procedury. Najpierw metodami czynnościowego neuroobrazowania (ocena mózgowego przepływu krwi (CBF) za pomocą tomografii emisji pozytonowej (PET)) została wybrana grupa pacjentów, u których zidentyfikowano nadmierną aktywność okolicy podkolanowej zakrętu obręczy (okolica Brodmanna BA25). W eksperymencie klinicznym Meyberg i wsp. właśnie ta okolica została uznana za główny „metaboliczny target” depresji i wybrana do zaimplantowania tam elektrod stymulujących (obustronnie). Przeprowadzona stymulacja DBS doprowadziła do zmniejszenia się aktywności okolicy BA25, czemu towarzyszyła redukcja symptomatyki depresyjnej. Tuż po rozpoczęciu stymulacji wszyscy pacjenci opisali uczucie „nagłego spokoju” oraz „ustąpienie próżni”. Być może tego rodzaju lub podobne doznania są (staną się?) markerem biologicznym optymalnego położenia elektrod – podobnym do śródoperacyjnego ustąpienia objawów ruchowych u poddawanych stymulacji DBS pacjentów neurologicznych.

Badania wykorzystujące technikę mózgowego przepływu krwi wykazały, iż efekt zmniejszenia aktywności okolicy BA25 obserwowany był w 3 i 6 miesiącu terapii DBS. Obszar zmniejszonej aktywności był w 6 miesiącu nawet większy niż w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii. Dokładna analiza pozyskanych dzięki technice CBF wyników wykazała jednak, iż efekty stymulacji DBS były znacznie bardziej rozległe niż wpływ tylko na okolicę BA25. W rzeczywistości zaburzenia aktywności metabolicznej mózgu w okresie przed zastosowaniem DBS dotyczyły nie tylko zwiększonego przepływu w podkolanowej okolicy zakrętu obręczy, lecz również zmniejszonego przepływu w następujących strukturach: grzbietowo-bocznej okolicy przedczołowej, brzuszno-bocznej okolicy przedczołowej oraz grzbietowo-przedniej okolicy zakrętu obręczy. Ponadto zwiększony przepływ krwi identyfikowany był jeszcze w obrębie istoty czarnej w pniu mózgu.

Tego rodzaju wzorec aktywności metabolicznej mózgu (nadaktywności okolicy BA25 oraz hipoaktywności kory przedczołowej) obserwowany był u wszystkich pacjentów eksperymentu przeprowadzonego przez Mayberg i wsp. [35]. Po trzech miesiącach stymulacji DBS stwierdzono zmniejszenie się przepływu CBF w okolicy BA25 oraz w sąsiadującej z nią okolicy kory czołowej oczodołowej, podwzgórze, przedniej okolicy wyspy, okolicy środkowej czołowej i okolicy czołowej nadoczodołowej, oraz jego zwiększenie się w okolicach przedczołowych i grzbietowej okolicy zakrętu obręczy. Te same zmiany obserwowane były również po 6 miesiącach ciągłej stymulacji DBS, a dodatkowo stwierdzono również zwiększenie się przepływu CBF w okolicy pnia mózgu – w okolicy, gdzie znajduje się istota czarna.

Z analizy pracy Mayberg i wsp. [35] nie do końca jednak wynika, dlaczego za główny „metaboliczny target” została ostatecznie uznana hiperaktywna okolica BA25, a nie przykładowo hipoaktywna okolica BA24 lub równie hiperaktywna okolica istoty czarnej. Pewnym wytłumaczeniem może być to, iż okolica pnia mózgu jest trudniej dostępna i przeprowadzenie w niej stymulacji DBS jest potencjalnie bardziej niebezpieczne. Z kolei sama stymulacja DBS skutkuje głównie efektami hamowania (funkcjonalna ablacja) – stąd też bardziej podatne na modyfikację wydają się okolice ze wzmożoną niż osłabioną aktywnością metaboliczną. W tym zakresie stymulacja magnetyczna TMS daje szersze pole działania – w zależności od stosowanej częstotliwości możliwe jest uzyskiwanie efektów tak hamowania, jak i pobudzenia. Pewne wątpliwości budzi ponadto sytuacja rozległego zmniejszenia się aktywności w obrębie płatów czołowych – głównie okolic przedczołowych, która towarzyszyła poprawie klinicznej, a nie zaostrzeniu objawów depresyjnych. Tymczasem liczne badania wykazują, iż to właśnie obniżenie się aktywności metabolicznej towarzyszy zaburzeniom typu depresji. Analiza wyników eksperymentu leczniczego Meyberg i wsp. [35] zdaje się jednak potwierdzać, iż strukturalno-funkcjonalne podłoże depresji ma charakter wielomiejscowy, tj. liczne odległe struktury mózgowia mogą być odpowiedzialne za powstawanie klinicznych objawów depresji (vel uczestniczyć w patomechanizmie powstawania zaburzeń depresyjnych). Z całą pewnością dalszych badań wymaga określenie poziomu ważności tych struktur oraz optymalnego sposobu postępowania (doboru odpowiednich parametrów i sposobu stymulacji) w celu uzyskania pożądanej modyfikacji ich funkcji, co ostatecznie może skutkować efektem terapeutycznym.



W eksperymentach tych – mających charakter badań podstawowych – jak najbardziej zasadne jest posiłkowanie się techniką stymulacji TMS i innymi metodami fizykalnymi, jak DBS czy VNS [36].

Podsumowując należy stwierdzić, iż największą zaletą techniki TMS jest oczywiście jej nieinwazyjność i brak konieczności odwoływania się do metod zarówno chirurgicznych, jak i anestetycznych. Okolica stymulacji w przypadku TMS jest również znacznie większa (kilka cm) niż okolica poddawana stymulacji BDS czy VNS (kilka milimetrów). Dzięki istnieniu wielu dróg i połączeń projekcyjnych możliwe jest przeniesienie stymulacji do okolic mózgu, które są mniej lub bardziej oddalone od miejsca stymulacji. Szczególnie obfita jest literatura z ostatnich lat wykazująca mniej lub bardziej rozległe efekty stymulacji TMS, których omówienie niestety przekracza ramy niniejszego opracowania [37–41]. Podobne zjawisko obserwuje się także w przypadku stymulacji głębokiej mózgu (DBS, VNS) [42, 43]. W neurofizjologii tego rodzaju sposób stymulacji określa się podejściem dół–górze (bottom-up) i ma być on bardziej skuteczny niż podejście odwrotne, tj. góra–dół (top-down), jakie ma miejsce w trakcie stymulacji magnetycznej TMS [44]. Ponadto w całej rozciągłości można zgodzić się z Pascuałem-Leone’em [45] – jednym z najbardziej znanych badaczy techniki TMS, iż identyfikowane za pomocą technik funkcjonalnego neuroobrazowania miejscowe efekty stymulacji TMS niekoniecznie muszą mieć jakiegokolwiek znaczenie kliniczne/terapeutyczne. Obserwacja ta koresponduje z wynikami większości badań klinicznych. Statystycznie TMS jest wprawdzie skuteczniejsze od placebo, lecz realna siła i czas trwania działania klinicznego (przeciwdepresyjnego) stymulacji magnetycznej oceniane są jako niewielkie [46–50]. Postawiona w pracy teza o konieczności przeprowadzania stymulacji TMS nad zaburzoną metabolicznie strukturą mózgu – w celu poprawy skuteczności przeciwdepresyjnej tej techniki – wymaga weryfikacji w kontrolowanych badaniach klinicznych.

### **Стимуляция ТМС в терапии депрессии – проблема места стимуляции, т.е. несколько слов о анатомии депрессивных нарушений**

#### **Содержание**

Начиная с 1992 года чрезчерепная магнетическая стимуляция подвергается исследованием с точки зрения антидепрессивной эффективности. Клинические исследования указывают на факт, что активная стимуляция является более эффективной, чем плацебо, но сам антидепрессивный эффект довольно слабый. Кроме технических параметров стимуляции – главным фактором, влияющим на эффективность стимуляции ТМС при лечении депрессии, по-видимому, должен быть подбор соответственного места для стимуляции. Наиболее частым местом стимуляции ТМС выбирается левая дорзально-латеральная лредлобная доля. Однако, она одна из многих, в которой может у депрессивных пациентов проявиться метаболическая дисфункция. Стимуляция „вслепую” этой области, по-видимому, является главной причиной слабых результатов актуальных успехов клинических исследований. Автор предлагает способы улучшения эффективности стимуляции ТМС при депрессии. Наиболее важным элементом логарифма является определение места метаболической дисфункции при помощи техник функциональной нейромагнетической картины. Необходимость использования дополнительных техник создает, однако, сложный метод применения ТМС, мало пригодной и дорогой.

**Ключевые слова:** чрезчерепная магнетическая стимуляция, депрессия, место стимуляции, функциональная анатомия

## **TMS in der Therapie der Depression – Problem der Lokalisierung, also ein paar Worte zur Anatomie der depressiven Störungen**

### **Zusammenfassung**

Seit 1992 werden die Studien an der transkraniellen Magnetstimulation im Hinblick auf ihren antidepressiven Effekt geführt. Die klinische Studien weisen hin, dass die aktive Stimulation signifikant wirksamer als Placebo ist, der antidepressive Effekt selbst ist jedoch schwach. Außer den technischen Stimulationsparametern scheint der Hauptfaktor, der die Wirksamkeit der TMS in der Therapie der Depression beeinflusst, die Lokalisierung des entsprechenden Hirngebietes zu sein. Das am häufigsten gewählte Ziel der TMS ist der linke dorsolaterale präfrontale Stirnbereich.

Der ist einer von den vielen, in denen bei den Patienten mit der Depression die metabolische Dysfunktion erscheinen kann. Die „willkürliche“ Stimulation dieses Gebiets ist wohl die Hauptursache der schlechten Ergebnisse der bisherigen klinischen Studien. Der Autor beschreibt einen Vorschlag zur Verbesserung der Wirksamkeit von TMS in der Depression. Der Hauptbestandteil des Algorithmus ist die Bestimmung des Gebiets der metabolischen Dysfunktion – mit Hilfe von dem Verfahren der funktionellen Bildgebung. Der Bedarf an Anwendung der zusätzlichen Techniken macht die TMS zu einem komplizierten im Gebrauch, wenig freundlichen und teuren Verfahren.

**Schlüsselwörter:** transkranielle Magnetstimulation, Depression, Stimulationsgebiet, funktionelle Anatomie

## **La stimulation SMT dans la thérapie de la dépression – le problème du choix de la zone de stimulation ou quelques propos sur l'anatomie des troubles dépressifs**

### **Résumé**

Depuis 1992 la stimulation magnétique transcranienne SMT est analysée pour son efficacité anti-dépressive. Les études cliniques montrent qu'en effet la stimulation active est plus efficace qu'un placebo, pourtant l'effet anti-dépressif lui-même est faible. En plus des paramètres techniques de la stimulation, le choix approprié de la zone de stimulation est le plus important facteur influant l'efficacité de la stimulation SMT dans la thérapie de la dépression. Le cortex préfrontal dorsolatéral gauche est la zone la plus souvent choisie pour la stimulation SMT. Elle est pourtant l'une des nombreuses zones dans lesquelles un dysfonctionnement métabolique peut être identifié chez les patients dépressifs. La stimulation « au hasard » de cette zone semble être la raison principale des faibles résultats des examens cliniques jusqu'à maintenant. L'auteur présente une proposition d'amélioration de l'efficacité de la stimulation SMT dans la dépression. Le marquage de la zone du dysfonctionnement métabolique, à l'aide des techniques neuro-imaginaires fonctionnelles est le plus important élément de l'algorithme. Cependant la nécessité d'application de techniques supplémentaires fait que la méthode SMT devient compliquée dans son utilisation, peu amicale et coûteuse.

**Mots-clés :** stimulation magnétique transcranienne, dépression, zone de stimulation, anatomie fonctionnelle

### **Písmiennictwo**

1. Hallett M, Chokroverty S, red. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier. Butterworth Heinemann; 2005.
2. George MS, Belmaker RH, red. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2007.
3. Marcolin MA, Padberg F, red. *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Advances in Biological Psychiatry. Vol. 23. Basel: Karger AG; 2007.

4. Greenberg BD, Martin JD, Corá-Locateli G. *Effects of a single treatment with rTMS at different brain sites in depression*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 102: 77.
5. 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.
6. Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, Ortiz H, López-Solà M, Menchón JM, Cardoner N. *Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression*. *Biol. Psychiatry* 2011; 69 (4): 318–325.
7. Wang PW, Ketter TA. *Neuroanatomie affektiver Prozesse*. W: Bauer M, Berghöfer A, Adli M, red. *Akute und therapieresistente Depressionen*. Berlin: Springer; 2005, s. 128–148.
8. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. *The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review*. *Bipolar Disord.* 2001; 3 (3): 106–150.
9. Hautzinger M. *Affektive Störungen – Neuropsychologie. Neuroanatomie*. W: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, red. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006, s. 461–465.
10. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. *Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study*. *Biol. Psychiatry* 2005; 57 (10): 1079–1088.
11. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. *An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression*. *Psychiatry Res.* 2006; 148 (1): 33–45.
12. Koenigs M, Grafman J. *The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex*. *Behav. Brain Res.* 2009; 201 (2): 239–243.
13. Mayberg HS. *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment*. *Brit. Med. Bull.* 2003; 65: 193–207.
14. Ressler KJ, Mayberg HS. *Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic*. *Nat. Neurosc.* 2007; 10 (9): 1116–1124.
15. Jaracz J. *Anatomia depresji w świetle wyników badań neuroobrazowych*. *Psychiatr. Pol.* 2008; XLII (6): 875–888.
16. Wichowicz H. *Wyniki badań neuroobrazowych w zespołach depresyjnych*. *Psychiatr. Prakt. Ogólnolek.* 2007; 1 (7): 22–29.
17. Sackeim HA. *Functional brain circuits in major depression and remission*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 694–650.
18. Köhler T. *Biologische Befunde bei Personen mit affektiven Störungen*. W: Köhler T, red. *Biologische Grundlagen psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe; 2005, s. 135–143.
19. Abrams R, Taylor M. *Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression*. *Brit. J. Psychiatry* 1976; 129: 482–485.
20. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K. *Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion*. *Am. J. Psychiatry* 1997; 7: 918–925.
21. Soares JC, Mann JJ. *The functional neuroanatomy of mood disorders*. *J. Psychiatr. Res.* 1997; 31(4): 393–432.
22. Pearlson GD, Schlaepfer TE. *Brain imaging in mood disorders*. W: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995, s. 1019–1028.
23. Beck AT, Rush A, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression. A treatment manual*. New York: 1979.

24. Seligman ME. *Depression and learned helplessness*. W: Friedman RJ, Katy M, red. *The psychology of depression; contemporary theory and research*. Washington: Winston and Sons; 1974, s. 83–102.
25. Drevets WC. *Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression*. *Progr. Brain Res.* 2000; 126: 413–431.
26. Mayberg H. *Depression. II: localization of pathophysiology*. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 (12): 1979.
27. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM. *Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial*. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154 (12): 1752–1756.
28. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression*. *Lancet* 1996; 348 (9022): 233–237.
29. George MS, Nahas Z, Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Teneback CC, Molloy M, Bohning D, Risch SC, Post RM. *Transcranial magnetic stimulation: a new method for investigating the neuroanatomy of depression*. W: Ebert D, Ebmeier KP, red. *New models for depression*. *Advances in Biological Psychiatry*. Vol. 19. Basel: Karger AG; 1998, s. 94–122.
30. Henry TR. *Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation*. *Neurol.* 2002; 59 (6 suppl. 4): 3–14.
31. Shils JL, Alterman RL, Arie JE. *Deep brain stimulation fault testing*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 473–494.
32. Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, Silberstein P, Limousin P, Yelnik J, Agid Y. *Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report*. *Parkinson. Relat. Disord.* 2008; 14 (3): 253–256.
33. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J. *Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders*. *Neurol.* 2004; 63 (11): 2170–2172.
34. Kopell BH, Greenberg BD. *Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry*. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 2008; 32 (3): 408–422.
35. 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.
36. Bolwig TG. *Putative common pathways in therapeutic brain stimulation for affective disorders*. *CNS Spectr.* 2003; 8 (7): 490–495.
37. Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZI, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. *A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27 (5): 488–492.
38. George MS, Bohning DE, Xingbao L, Nahas Z, Denslow S, Ramsey D, Molnar C, Johnson KA, Koola J, de Vries P. *Transcranial magnetic stimulation and brain imaging*. W: George MS, Belmaker RH, red. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2007, s. 201–223.
39. Kito S, Fujita K, Koga Y. *Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression*. *Neuropsychobiol.* 2008; 58 (1): 29–36.
40. Peleman K, van Schuerbeek P, Luypaert R, Stadnik T, de Raedt R, de Mey J, Bossuyt A, Baeken C. *Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research*. *World J. Biol. Psychiatry* 2010; 11 (2): 425–430.

41. Siebner HR, Peller M, Lee L. *TMS and positron emission tomography: methods and current advances*. W: Wassermann EM, Walsh V, Epstein CM, Paus T, Ziemann U, Lisanby SH, red. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford: Oxford University Press; 2008, s. 549–567.
42. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS. *A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS)*. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37 (6): 443–455.
43. Lüders J, Najm I, Lüders HO. *Brain stimulation and epilepsy: basic overview and novel approaches*. W: Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London: MD Martin Dunitz; 2004, s. 3–17.
44. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. *Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression*. *J. Neurosci.* 2007; 27 (33): 8877–8884.
45. Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation*. Symposium „Electrical stimulation in neurologic rehabilitation”. The Neuro-Cognitive Rehabilitation Research Network (NCRRN) and The Center for Experimental Neurorehabilitation Training (CENT). Philadelphia, 2009. [http://www.ncrrn.org/papers/symposium\\_0609/TMS.pdf](http://www.ncrrn.org/papers/symposium_0609/TMS.pdf)
46. Aarre TF, Dahl AA, Johansen JB, Kjønniksen I, Neckelmann D. *Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of the evidence*. *Nord J. Psychiatry* 2003; 57 (3): 227–432.
47. de Graaf TA, Sack AT. *Null results in TMS: From absence of evidence to evidence of absence*. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 2011; (3): 871–877.
48. Hines JZ, Lurie P, Wolfe SM. *Reply to Lisanby et al. Post hoc analysis does not establish effectiveness of rTMS for depression*. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34 (8): 2053–2054.
49. Martín JL. *Adding repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressants does not improve response in people with depression*. *Evid. Based Ment. Health* 2008; 11 (3): 78.
50. Yu E, Lurie P. *Transcranial magnetic stimulation not proven effective*. *Biol. Psychiatry* 2010; 67 (2): 13.

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

Otrzymano: 12.03.2011  
Zrecenzowano: 12.08.2012  
Otrzymano po poprawie: 13.12.2012  
Przyjęto do druku: 17.01.2013  
Adiustacja: L. Sz.