

List do Redakcji. Terapia zaburzeń psychicznych z wykorzystaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej a ograniczenia metody. Komentarz do artykułu *Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań*

Letter to the Editor. Therapy of mental disorders with the use of transcranial magnetic stimulation and the limitations of the method. Commentary on the article *Transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment of psychiatric disorders – review of current studies*

Justyna Hobot

Laboratorium Badań Świadomości, Instytut Psychologii, Uniwersytet Jagielloński
Centrum Badań Mózgu, Uniwersytet Jagielloński

Center of Functionally Integrative Neuroscience, Department of Clinical Medicine,
Uniwersytet w Aarhus, Aarhus, Dania

Artykuł *Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań* autorstwa doktora Tomasza Wieczorka i wsp. [1] w przystępny sposób przybliży czytelnikom „Psychiatrii Polskiej” metodę TMS. Poniżej poruszam kwestie przedstawione w dyskusyjny sposób i zwracam uwagę na zagadnienia wymagające analizy przy opracowywaniu terapii z powtarzalną TMS (rTMS).

Pierwsza część komentowanego artykułu zawiera opis metody TMS. Kilka zamieszczonych w niej twierdzeń dotyczących działania TMS wymaga sprostowania. Po pierwsze, opis TMS sugeruje, że jest to oddziaływanie polem magnetycznym na struktury mózgu (s. 566–567, 576). Metoda TMS wykorzystuje indukcję elektromagnetyczną. Oznacza to, że TMS polega na wytwarzaniu pola elektrycznego prowadzącego do zmiany aktywności komórek nerwowych [2]. Po drugie, autorzy stwierdzają, że rTMS o niskiej częstotliwości wpływa na neurony hamująco, natomiast wysoka częstotliwość pobudza neurony (s. 567). Warto zaznaczyć, że kierunek efektu rTMS zależy nie tylko od częstotliwości. Nawet jeśli dany protokół rTMS używany jest do

stymulacji tego samego obszaru, kierunek jego oddziaływania nie zawsze jest taki sam [3, 4]. Wielkość efektu i jego kierunek zależą m.in. od natężenia stymulacji [5], stanu pobudzenia kory w obrębie stymulowanego miejsca [4, 6, 7], faz fal mózgowych [8], czasu trwania protokołu [9] i kierunku przepływu prądu przez cewkę [10, 11]. Na efekt rTMS oddziałują aktywność pacjenta przed rTMS, w jej trakcie, bezpośrednio po rTMS oraz czynniki indywidualne [12, 13]. Wnioski dotyczące kierunku zmiany aktywności neuronalnej wyprowadzane w badaniach nad jednym obszarem mózgu nie zawsze mogą być ekstrapolowane na inne obszary, a wnioski z badań na zdrowych osobach niekoniecznie pozwalają przewidywać efekty rTMS u pacjentów [14]. Po trzecie, prezentowana definicja rTMS zawężona jest do konwencjonalnych protokołów rTMS i pomija stymulację w postaci *theta-burst* (TBS), która została przedstawiona jako odrębna kategoria TMS (s. 567). Taka klasyfikacja jest niezgodna z literaturą przedmiotu, w której TBS stanowi jeden z podtypów rTMS [15–17], co może prowadzić do nieporozumień. Po czwarte, nieuzasadnione jest twierdzenie, że protokoły TBS są mniej obciążające dla urządzenia niż konwencjonalna rTMS (s. 569). Autorzy argumentują, że w protokołach TBS stosowane jest niskie natężenie. Określone natężenie nie jest stałą cechą protokołu [11, 18, 19], a protokoły TBS mogą obciążać urządzenie bardziej niż konwencjonalna rTMS także ze względu na używaną w nich wysoką częstotliwość.

Druga część artykułu odnosi się do zastosowania rTMS w terapii. Autorzy podają informację, że neurony w prawej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (DLPFC) u części pacjentów z diagnozą depresji charakteryzują się podwyższoną aktywnością, a w lewej obniżoną (s. 568), i przytaczają założenie, że w ramach terapii rTMS lewa DLPFC powinna być pobudzana, natomiast prawa hamowana. Trzeba podkreślić, że paradoksalnie zarówno przerywana TBS, jak i konwencjonalna rTMS o wysokiej częstotliwości stosowana do prawej DLPFC może działać przeciwdepresyjnie [20–22]. Co więcej, wnioski z badań neuroobrazowych nie wspierają omawianego założenia. Sugeruje się, że rodzaj stymulacji powinien zależeć od potencjalnej lateralizacji procesów emocjonalnych na poziomie indywidualnym oraz czynników związanych z pobudliwością i łącznością sieci mózgowych [23]. Autorzy zasadnie wskazują na istotność uwzględniania w badaniach stymulacji kontrolnej. Jednocześnie można zauważyć, że za dotychczasowe efekty terapii rTMS w znacznym stopniu odpowiadają czynniki niespecyficzne i efekt placebo [24, 25].

Trzecia część komentowanego artykułu dotyczy bezpieczeństwa i działań niepożądanych TMS. Autorzy do najczęstszych działań niepożądanych rTMS zaliczają ból lub dyskomfort w obrębie skóry głowy i przejściowe bóle głowy po zabiegu, podając odpowiednio wartości 40% i 30% (s. 577). Przy czym wartości te odnoszą się do pacjentów poddawanych terapii depresji oraz do wykorzystania aktywnej rTMS [26]. Można spotkać się z różnymi szacunkami częstości działań niepożądanych, w zależności od grupy poddawanej badaniu, stymulowanego obszaru, uwzględnienia stymulacji placebo, wykorzystanych typów aktywnej TMS, momentu wystąpienia działań niepożądanych oraz od tego, czy wartości procentowe odnoszą się do liczby pacjentów, czy do liczby przeprowadzonych sesji TMS. Co równie istotne, przytaczane w komentowanym artykule dane z metaanalizy co do częstości wystę-

powania działań niepożądanych rTMS nie dotyczą średnich częstości obliczonych na podstawie metaanalizy. Przykładowo podane 25% przypadków depersonalizacji związanych z rTMS (s. 577) odnosi się do trzech pacjentów z jednego badania. Dodatkowym działaniem niepożądanym wymagającym rozważenia jest możliwość uzyskania efektów przypominających neuroplastyczne, sprzecznych z oczekiwanymi. U niektórych pacjentów leczonych rTMS odnotowano myśli samobójcze [27–29], symptomy psychotyczne [30] i lęk [31, 32]. Obecnie trudno ocenić, ile tego rodzaju przypadków stanowi konsekwencje rTMS. Ponieważ autorzy artykułu powołują się na zalecenie korzystania z rTMS w terapii schizofrenii mimo ograniczonych dowodów jej skuteczności (s. 573) [33], można podać w wątpliwość zasadność tego założenia. Brak oczekiwanego efektu rTMS nie oznacza braku niepożądanego efektu, a poprawie funkcjonowania w jednym obszarze potencjalnie może towarzyszyć pogorszenie funkcjonowania w innym [34].

Kolejna omawiana kwestia to przeciwwskazania do stosowania TMS. Można do nich doliczyć: niepełnoletność, problemy ze słuchem, przyjmowanie substancji psychoaktywnych, historię omdleń, choroby skóry głowy oraz choroby zwiększające ryzyko napadów padaczkowych. Polecanym punktem odniesienia do kwestii bezpieczeństwa związanych z TMS są najnowsze międzynarodowe wytyczne [35]. Jednocześnie podczas kwalifikacji do rTMS można zwracać uwagę na uzasadnienie endogennych źródeł zaburzeń i jeśli to możliwe – wspierać terapię obrazami mózgu [36], co pozwala na precyzyjne zlokalizowanie obszaru stymulacji i uwzględnienie czynników predykcyjnych [37, 38]. A że kwestia bezpieczeństwa operatorów rTMS jest niedostatecznie przebadana, sugeruje się ograniczanie przebywania w odległości mniejszej niż 40 cm od cewki i korzystanie z ochrony słuchu [35].

Podsumowując, można stwierdzić, że skuteczność rTMS jest uzależniona od licznych czynników, których wpływ powinien być każdorazowo uwzględniany, aby rezultaty zastosowania rTMS były zadowalające, minimalizowały występowanie niepożądanych skutków ubocznych oraz dostarczały jakościowych danych.

Piśmiennictwo

1. Wieczorek T, Kobyłko A, Stramecki F, Fila-Witecka K, Beszlej J, Jakubczyk M i wsp. *Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) w terapii zaburzeń psychicznych – aktualny przegląd badań*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(3): 565–583.
2. Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. *Transcranial electric and magnetic stimulation: Technique and paradigms*. Handb. Clin. Neurol. 2013; 116: 329–342.
3. Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC. *The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity*. Cereb. Cortex 2013; 23(7): 1593–1605.
4. Caparelli E, Backus W, Telang F, Wang G, Maloney T, Goldstein R i wsp. *Is 1 Hz rTMS always inhibitory in healthy individuals?* Open Neuroimag. J. 2012; 6: 69–74.
5. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A i wsp. *Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli*. Exp. Brain Res. 2001; 140(4): 453–459.

6. Weisz N, Steidle L, Lorenz I. *Formerly known as inhibitory: Effects of 1-Hz rTMS on auditory cortex are state-dependent.* Eur. J. Neurosci. 2012; 36(1): 2077–2087.
7. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN i wsp. *Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex.* J. Neurosci. 2004; 24(13): 3379–3385.
8. Baur D, Galevska D, Hussain S, Cohen LG, Ziemann U, Zrenner C. *Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm.* Brain Stimul. 2020; 13(6): 1580–1587.
9. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. *Simply longer is not better: Reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation.* Exp. Brain Res. 2010; 204(2): 181–187.
10. Sommer M, Norden C, Schmack L, Rothkegel H, Lang N, Paulus W. *Opposite optimal current flow directions for induction of neuroplasticity and excitation threshold in the human motor cortex.* Brain Stimul. 2013; 6(3): 363–370.
11. Talelli P, Cheeran BJ, Teo JTH, Rothwell JC. *Pattern-specific role of the current orientation used to deliver Theta Burst Stimulation.* Clin. Neurophysiol. 2007; 118(8): 1815–1823.
12. Hamada M, Rothwell JC. *Neurophysiology of rTMS: Important caveats when interpreting the results of therapeutic interventions.* W: Platz T. red. *Therapeutic rTMS in neurology.* Cham: Springer; 2016. S. 1–10.
13. Ridding MC, Ziemann U. *Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects.* J. Physiol. 2010; 588(Pt 13): 2291–2304.
14. Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. *Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura.* Exp. Brain Res. 2005; 161(1): 34–38.
15. Cheng B, Zhu T, Zhao W, Sun L, Shen Y, Xiao W i wsp. *Effect of Theta Burst Stimulation-Patterned rTMS on motor and nonmotor dysfunction of Parkinson's disease: A systematic review and metaanalysis.* Front. Neurol. 2021; 12: 762100.
16. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. *Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: A systematic review of the literature.* J. Clin. Neurophysiol. 2011; 28(1): 67–74.
17. Bergmann TO, Karabanov A, Hartwigsen G, Thielscher A, Siebner HR. *Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives.* Neuroimage 2016; 140: 4–19.
18. Caeyenberghs K, Duprat R, Leemans A, Hosseini H, Wilson PH, Klooster D i wsp. *Accelerated intermittent theta burst stimulation in major depression induces decreases in modularity: A connectome analysis.* Netw. Neurosci. 2019; 3(1): 157–172.
19. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Van Autreve S, Audenaert K, van Heeringen K. *Accelerated intermittent Theta Burst Stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: A randomized, sham-controlled trial.* Front. Hum. Neurosci. 2016; 10: 480.
20. Quinn DK, Jones TR, Upston J, Huff M, Ryman SG, Vakhtin AA i wsp. *Right prefrontal intermittent theta-burst stimulation for major depressive disorder: A case series.* Brain Stimul. 2021; 14(1): 97–99.
21. Sarkhel S, Sinha VK, Praharaj SK. *Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression.* J. Anxiety Disord. 2010; 24(5): 535–539.
22. Kozel FA, Van Trees K, Larson V, Phillips S, Hashimie J, Gadbois B i wsp. *One hertz versus ten hertz repetitive TMS treatment of PTSD: A randomized clinical trial.* Psychiatry Res. 2019; 273: 153–162.

23. Gibson BC, Vakhtin A, Clark VP, Abbott CC, Quinn DK. *Revisiting hemispheric asymmetry in mood regulation: Implications for rTMS for major depressive disorder*. Brain Sci. 2022; 12(1): 112.
24. Malhi GS, Bell E. *Is the response to rTMS largely the result of non-specific effects?* Aust. N. Z. J. Psychiatry 2021; 55: 445–450.
25. Malhi GS, Bell E, Mannie Z, Bassett D, Boyce P, Hopwood M i wsp. *Profiling rTMS: A critical response*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2021; 55(5): 355–365.
26. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. *A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(1): 131–147.
27. Sonmez AI, Kucuker MU, Lewis CP, Kolla BP, Doruk Camsari D, Vande Voort JL i wsp. *Improvement in hypersomnia with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: Preliminary evidence from an open-label study*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2020; 97: 109763.
28. Croarkin PE, Nakonezny PA, Deng Z-D, Romanowicz M, Voort JLV, Camsari DD i wsp. *High-frequency repetitive TMS for suicidal ideation in adolescents with depression*. J. Affect. Disord. 2018; 239: 282–290.
29. Wall CA, Croarkin PE, Maroney-Smith MJ, Haugen LM, Baruth JM, Frye MA i wsp. *Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2016; 26(7): 582–589.
30. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. *Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients*. Clin. Neurophysiol. 2006; 117(2): 455–471.
31. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT i wsp. *A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for suicidal inpatients*. Brain Stimul. 2014; 7(3): 421–431.
32. Pallanti S, Bernardi S. *Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: A critical review*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2009; 24(4): 163–173.
33. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. *Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)?* J. Clin. Psychiatry 2010; 71(7): 873–884.
34. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. *Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur. Psychiatry 2018; 49: 69–77.
35. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J i wsp. *Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert guidelines*. Clin. Neurophysiol. 2021; 132(1): 269–306.
36. Cash RFH, Weigand A, Zalesky A, Siddiqi SH, Downar J, Fitzgerald PB i wsp. *Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression*. Biol. Psychiatry 2021; 90(10): 689–700.
37. Weigand A, Horn A, Caballero R, Cooke D, Stern AP, Taylor SF i wsp. *Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites*. Biol. Psychiatry 2018; 84(1): 28–37.
38. Du L, Liu H, Du W, Chao F, Zhang L, Wang K i wsp. *Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression*. Transl. Psychiatry 2018; 7(11): 3.

Adres: Justyna Hobot
Instytut Psychologii
30-060 Kraków, ul. Ingardena 6
e-mail: justyna.hobot@doctoral.uj.edu.pl

Otrzymano: 10.09.2022
Przyjęto do druku: 3.10.2022