

List do Redakcji. Wnioski ze stosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej dotyczące psychopatologii zespołów depresyjnych i istoty samoświadomości

Letter to Editor. Conclusions from the application of transcranial magnetic stimulation regarding the psychopathology of depressive syndromes and the essence of self-consciousness

Andrzej Brodziak¹, Estera Kołat², Agnieszka Wolińska²

¹ Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego, Sosnowiec

² Instytut Nauk Medycznych, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Nysie

Summary

The authors draw attention first to the contemporary attempts of the application of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of cognitive impairment, personality disorders and sleep disturbances. Then they widely discuss available data related to the results of several years of application of TMS in the treatment of severe depressive episodes. They refer to the findings concerning changes found in these individuals and recall the basic data about so-called connectivity and default mode network (DMN). The results of these attempts of treatment allow to draw conclusions about psychopathological mechanisms of depressive syndromes and even the essence of self-consciousness. Dealing with these conclusions was the main goal of the authors. They are convinced that they should be familiar to every doctor.

Słowa kluczowe: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, leczenie upośledzenia poznawczego, leczenie depresji, sieć spoczynkowego trybu pracy mózgu, świadomość

Key words: transcranial magnetic stimulation, treatment of cognitive impairment, treatment of depression, default mode network, consciousness

Wstęp

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) jest stosunkowo nową metodą oddziaływania na mózg człowieka [1]. W ostatnich kilkunastu miesiącach pojawiły się pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie takiego oddziaływania na upośledzenie wydolności poznawczej u osób starszych

[2, 3]. Próbuje się też stosować tę metodę do modyfikacji osobowości chwiejnej emocjonalnie (*borderline*) [4] oraz w leczeniu zaburzeń snu [5]. Od kilku lat jest ona wykorzystywana także w leczeniu stanów depresyjnych i w tym zakresie uzyskano najwięcej obiektywnych danych dotyczących jej skuteczności terapeutycznej.

Dane pozwalające ocenić użyteczność tej metody w praktycznych oddziaływaniach klinicystów są mało rozpowszechnione. Z tego powodu jej istota okazuje się często zaskakująca, a sposób działania – dość tajemniczy. Warto więc popularyzować wiedzę o TMS, a jej możliwe zastosowania powinny być znane każdemu lekarzowi. Jest to tym bardziej uzasadnione, że istota omawianej metody i obserwowane następstwa jej użycia mają także związek z problematyką pytań światopoglądowych dotyczących fenomenu świadomości.

Na czym polega stosowanie TMS

Cewki aparatu wytwarzają ukierunkowane, zmienne pole magnetyczne o indukcji kilku tesli. Zmienne pole magnetyczne powoduje powstawanie okrężnego prądu elektrycznego [1]. Ów prąd elektryczny krąży w płaszczyźnie prostopadłej do linii sił pola magnetycznego. Jeśli umieścimy cewki płasko nad czaszką, indukowany prąd elektryczny będzie krążył w płaszczyźnie równoległej do cewek i powierzchni czaszki.

Szczegółowe dane na temat służących do tego urządzeń, produkowanych przez takie firmy, jak: Brainsway, Langer Medical, eNeura, MAG & More, Magstim, MagVenture czy Neuronetics, można znaleźć w witrynie internetowej „Medical Expo” [6].

Dane o dotychczasowych zastosowaniach TMS w leczeniu zespołów depresyjnych

Metodę przezczaszkowej stymulacji magnetycznej stosowano w rozlicznych próbach leczenia zespołów depresyjnych już od kilkunastu lat [7, 8]. Niektórzy autorzy omawiają także porównania jej skuteczności z innymi metodami leczenia zespołów depresyjnych. I tak Zyss i wsp. [9, 10] sądzą, że TMS jest co prawda skuteczna w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych opornych na leczenie innymi metodami, jednak jej efektywność jest mniejsza niż aplikowanych w tych okolicznościach tzw. wstrząsów elektrycznych. Można się też spotkać z opinią, że jej skuteczność zależy od miejsca przyłożenia bodźców – miejsca te powinny być dobierane za pomocą tzw. metody nawigacji realizowanej przez obrazy fMRI [11].

Właśnie ustalenia dotyczące optymalnej lokalizacji miejsc, które powinny być poddawane działaniu TMS, aby przynosiła ona efekty w leczeniu ciężkich zespołów depresji, doprowadziły do odkryć, które pomagają w lepszym rozumieniu istoty zespołów depresyjnych, znaczenia tzw. sieci spoczynkowego trybu pracy mózgu (*Default Mode Network*) i istoty samoświadomości.

Pojęcie connectivity

Pojęcie *connectivity* oznacza zachodzące w danym momencie połączenia grup neuronów, ustalone metodą funkcjonalnego obrazowania mózgu (fMRI). Innymi

słowy, czasami odległe topograficznie grupy neuronów w określonych sytuacjach behawioralnych i percepcyjnych mogą współpracować jednocześnie – wykazując wtedy tzw. wysoką *connectivity*. Mapa takich połączeń to tzw. *connectom*. Badanie obrazowania mózgu metodą fMRI może być wykonywane w różnych okolicznościach zadaniowych. Ważne jest badanie owej *connectivity* ze względów poznawczych – i jak się okazuje, ze względów klinicznych – w stanie spoczynku. W takiej sytuacji obrazowanie mózgu ujawnia struktury neuronalne zwane „siecią spoczynkowego trybu pracy mózgu” (*Default Mode Network*).

Pojęcie Default Mode Network

Sieć spoczynkowego trybu pracy mózgu (*Default Mode Network* – DMN) jest aktywna, gdy człowiek nie jest skupiony na świecie zewnętrznym – podczas snu albo marzeń dziennych, czy nieukierunkowanych luźnych rozmyślań (*mind-wandering*). Sieć aktywuje się „domyślnie” (stąd określenie *default*), gdy dana osoba nie jest zaangażowana w wykonywanie żadnego zadania.

Nowsze badania neurofizjologiczne wykazały jednak, że DMN jest aktywowana także w niektórych procesach myślowych dotyczących przeszłości, przyszłości, pamięci autobiograficznej, ocen moralnych i społecznych [12].

DMN składa się z wielu struktur anatomicznych. Zachowując nazewnictwo w języku angielskim, należy tu wyliczyć: *Posterior Cingulate Cortex* (PCC), *precuneus*, *medial Prefrontal Cortex* (mPFC), *angular gyrus*, *dorsal medial Prefrontal Cortex* (dmPFC).

Zmiany funkcji DMN stwierdzane u osób z ciężkimi epizodami depresyjnymi

Liston i wsp. [13] stwierdzili, że u osób z ciężkimi epizodami depresyjnymi obserwuje się nadmierną intensywność „połączeń funkcjonalnych” (*connectivity*) w obrębie ich *Default Mode Network* (DMN) i zmniejszone nasilenie „połączeń funkcjonalnych” w „czołowo-ciemieniowym systemie wykonawczym” (*fronto-parietal Central Executive Network* – CEN). Fox i wsp. [14] natomiast opisali skuteczność stosowania u osób z depresją TMS ukierunkowanej na lewą okolicę grzbietowo-boczną kory przedczołowej (*left Dorsal-Lateral Prefrontal Cortex* – DLPFC), która zazwyczaj współistnieje z osłabioną aktywnością *subgenual anterior Cingulate Cortex*. Z kolei Hamilton i wsp. [15] podkreślają w szczególności wykrycie zwiększonego natężenia połączeń funkcjonalnych (*connectivity*) pomiędzy głównymi częściami DMN a *subgenual Prefrontal Cortex* (sgPFC), które jest odpowiedzialne za postawę uczuciowego wycofania.

Podobne zmiany stwierdzali także inni badacze, a ich wnioski podsumował Georg Northoff [16], który uznał, że występujące u osób z ciężką depresją ruminacje i nadmierne ukierunkowania myślenia na sobie wynikają z nieprawidłowego działania określonych części DMN. Również takie przejawy depresji jak anhedonia, myśli samobójcze i dezorganizacja myślenia należy przypisać według tego badacza nadmiernemu koncentrowaniu się na przeszłości, co wynika także z zaburzenia pracy określonych

podukładów DMN [16]. Northhoff ujmując metaforycznie kwintesencję zaburzenia depresyjnego jako „brak spokoju w sieci spoczynkowego trybu pracy mózgu” (taki jest też tytuł jednej z jego prac) [17].

Liczni badacze stwierdzili w badaniach klinicznych, kontrolowanych obrazowaniem mózgu, że aplikowanie bodźców TMS powoduje zmniejszenie nadmiernej aktywności podukładów DMN [11].

Znaczenie światopoglądowe wiedzy o aktywności spoczynkowej mózgu

Przytoczone informacje o kluczowej roli zmienionej funkcji „sieci spoczynkowego trybu pracy mózgu” (DMN) w zespołach depresyjnych przyczyniły się do znacznego uwiarygodnienia formułowanej już od lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku teorii, wedle której zasadniczym procesem leżącym u podstaw samoświadomości jest „krążenie impulsów”, czyli samowzbudzenie się obwodów neuronalnych w strukturach podkorowych mózgu oraz na szlakach wzgórzowo-korowych (*thalamo-cortical re-entrant processing*). Jednym z jej prekursorów był Rodolfo Llinás, który sformułował teorię rezonansu (oscylacji) korowo-wzgórzowego [18]. Georg Northhoff rozbudował tę teorię, wyróżniając kilka poziomów tzw. neuronalnych uwarunkowań (*neural prerequisites*) i neuronalnego podłoża (*neural substrates*) samoświadomości [19]. Według niego jednym z czynników koniecznych, jakkolwiek nie wystarczających do pojawienia się samoświadomości, są oscylacje obwodów neuronalnych zachodzące w pniu mózgu i śródmózgowiu [19].

Tak więc już u początków rozwoju ontogenetycznego i filogenetycznego, nie pod wpływem bodźców ze świata zewnętrznego, lecz na wskutek pewnej konieczności konstrukcyjnej „świadomych układów przetwarzających informacje”, formują się samowzbudzające się obwody neuronalne. Podkreśla ten fakt Giulio Tononi, badacz efektów stosowania TMS i twórca teorii świadomości wynikającej z integrowania informacji [20, 21]. Matematyk Marcus Du Sautoy – po prezentacji dyskusji z udziałem Tononiego, stwierdził, że podstawową charakterystyką układów „mniej lub bardziej świadomych” jest istnienie licznych niesymetrycznych „połączeń zwrotnych” (co wyraża się wysoką wartością parametru Φ) [22].

Uznanie wywodów Llinása i Northhoffa za wiarygodne otwiera również drogę do rozpatrzenia hipotezy Halesa, który zakłada, że owemu krążeniu impulsów elektrycznych towarzyszy zapewne wtórne pole elektromagnetyczne [23].

Piśmiennictwo

1. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. *Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)*. Ann. Phys. Rehabil. Med. 2015; 58(4): 208–213.
2. Cheng CPW, Wong CSM, Lee KK, Chan APK, Yeung JWF, Chan WC. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2018; 33(1): e1–e13.

3. Hara T, Abo M, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, Kenmoku M i wsp. *Improvement of higher brain dysfunction after brain injury by repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: Case report*. *Neuroreport*. 2017; 28(13): 800–807.
4. Reyes-López J, Ricardo-Garcell J, Armas-Castañeda G, García-Anaya M, Arango-De Montis I, González-Olvera JJ i wsp. *Clinical improvement in patients with borderline personality disorder after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: Preliminary results*. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2018; 40(1): 97–104.
5. Richter K, Acker J, Miloseva L, Peter L, Niklewski G. *Management of chronic tinnitus and insomnia with repetitive transcranial magnetic stimulation and Cognitive Behavioral Therapy – A combined approach*. *Front. Psychol.* 2017; 8: 575.
6. *Medical Expo – The online medical device exhibition*, <http://www.medicalexpo.com/medical-manufacturer/transcranial-magnetic-stimulator-32092.html>.
7. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, Nahas Z, McDonald WM, Wajdik CD i wsp. *Long – term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression*. *Depress. Anxiety* 2012; 29(10): 883–890.
8. Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P i wsp. *Treatment of bipolar depression with deep TMS: Results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial*. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(13): 2593–2601.
9. Zyss T, Krawczyk A, Zięba A, Dudek D, Hese RT, Drzymała P i wsp. *Computer modelling of electroconvulsive treatment and transcranial magnetic stimulation – An explanation of poor efficacy of the magnetic method*. *Psychiatr. Pol.* 2010; 44(6): 835–851.
10. Zyss T. *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*. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(1): 75–87.
11. Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M i wsp. *Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A randomized controlled study*. *J. Psychiatry Neurosci.* 2016; 41(4): E58–E66.
12. Chen AC, Oathes DJ, Chang C, Bradley T, Zhou ZW, Williams LM i wsp. *Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110: 19944–19949.
13. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B i wsp. *Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression*. *Biol. Psychiatry* 2014; 76: 517–526.
14. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. *Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate*. *Biol. Psychiatry* 2012; 72: 595–603.
15. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. *Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience*. *Biol. Psychiatry* 2015; 78: 224–230.
16. Northoff G. *How do resting state changes in depression translate into psychopathological symptoms? From “Spatiotemporal correspondence” to “Spatiotemporal Psychopathology”*. *Curr. Opin. Psychiatry* 2016; 29(1): 18–24.
17. Northoff G. *Spatiotemporal psychopathology I: No rest for the brain’s resting state activity in depression? Spatiotemporal psychopathology of depressive symptoms*. *J. Affect. Disord.* 2016; 190: 854–866.
18. Llinás R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. *The neuronal basis for consciousness*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1998; 353(1377): 1841–1849.

19. Northoff G. *What the brain's intrinsic activity can tell us about consciousness? A tri-dimensional view*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37(4): 726–738.
20. Tononi G, Koch C. *The neural correlates of consciousness: An update*. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2008; 1124: 239–261.
21. Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. *Integrated information theory: From consciousness to its physical substrate*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17(7): 450–461.
22. Du Sautoy M. *The great unknown*. Chapter “Consciousness”, Sub chapter “The science of sleep”. New York: Viking-Penguin-Random House; 2016. S. 339–345.
23. Hales CG. *The origins of the brain's endogenous electromagnetic field and its relationship to provision of consciousness*. *J. Integr. Neurosci.* 2014; 13(2): 313–361.

Adres: Andrzej Brodziak
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
41-200 Sosnowiec, ul. Kościelna 13
e-mail: andrzejbrodziak@wp.pl

Otrzymano: 6.06.2018
Przyjęto do druku: 3.07.2018