

Postavenie repetitívnej transkraniálnej magnetickej stimulácie v liečbe depresie vo svetle súčasných poznatkov

MUDr. Jozef Dragašek, PhD., Mgr. Martina Chylová, PhD.

I. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UN LP Košice

Laboratórium aplikácie elektromagnetických polí v psychiatrii, Centrum excelentnosti pre elektromagnetické polia v medicíne CEEPM, LF UPJŠ Košice

Výskum v oblasti využitia repetitívnej transkraniálnej magnetickej stimulácie (rTMS) v liečbe pacientov s depresiou sa realizuje viac ako 18 rokov, a za toto obdobie sa podarilo nazhromaždiť značné množstvo vedomostí v súvislosti s používaním tejto terapeuticko-vej metódy. Doterajšie skúsenosti s rTMS pomohli optimalizovať parametre stimulácie, čo v konečnom dôsledku pomohlo zlepšiť klinické účinky tejto techniky. Aktuálne je potrebné ďalej rozvíjať techniku podávania i protokoly liečby pre individualizáciu parametrov a dávkovania rTMS za účelom zabezpečenia presnosti, opakovateľnosti a reprodukovateľnosti podávania rTMS v bežných klinických podmienkach. Optimálna lokalizácia a presná orientácia stimulácie s ohľadom na zvolené anatomické štruktúry a schopnosť realizovať stimuláciu v tej istej lokalizácii v rámci opakovaných terapeutických sedení odstraňuje príčiny variability dané vonkajšími faktormi. Práve vyššie spomenuté požiadavky spojené s podávaním rTMS rieši používanie neuronavigácie. Ďalšie moderné stratégie pre zlepšenie účinnosti rTMS predstavujú skúmanie alternatívnych cieľových lokalizácií stimulácie, než len oblasť dorzolaterálnej prefrontálnej kôry.

Kľúčové slová: repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, rTMS, stimulácia, depresia, neuronavigácia, prefrontálny kortex.

Current status of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression treatment

Research into the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of patients with depression has been conducted now for a period of greater than 18 years and a considerable body of knowledge has accumulated informing its use. Such experience with rTMS has optimized the parameters of stimulation, resulting in improved clinical effects of this technique. Techniques and protocols for individually targeting and dosing rTMS urgently need to be developed further in order to ascertain the accuracy, repeatability and reproducibility required of TMS in clinical applications. Optimal localization and orientation of stimuli with respect to the targeted anatomical structure and maintaining the stimuli location in repeated stimulations eliminates the root causes of variability due to physical factors. Keeping the above-mentioned important caveats in mind, navigation solves many of the critical measurement issues associated with TMS. Another strategy for improving rTMS efficacy may be to explore alternatives to the conventional stimulation target in the dorsolateral prefrontal cortex.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, stimulations, depression, neuronavigation, prefrontal cortex.

Psychiatr. prax; 2013; 14(3): 94–98

Úvod

Repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS) sa posledných 18 rokoch vyvíjala ako potenciálna terapeutická metóda pre pacientov s depresívnou poruchou. V posledných rokoch bola schválená pre klinické použitie vo viacerých krajinách, vrátane Spojených štátov amerických v roku 2008 (4). Pohľad laickej verejnosti na rTMS nie je známy, ale je veľký predpoklad, že je vnímaná menej kontroverzne než ostatné biologické liečebné metódy v psychiatrii, pretože pri nej nie je nutné používať anestéziu, nespája sa s bezvedomím alebo chirurgickým zásahom do CNS. Pri rTMS sa používa rýchlo meniace sa magnetické pole, ktoré pôsobí skrz kalvu a indukuje slabý elektrický prúd v povrchovej časti kortexu, približne do hĺbky 2 cm. Indukovaná elektrická aktivita spôsobuje v kortikálnych neurónoch vývoj akčných potenciálov (11).

Neurobiologický základ rTMS

Princípom rTMS je opakovaná aplikácia rýchlo sa meniaceho magnetického poľa na určitú oblasť kortexu za účelom modulovania lokálnej aktivity kôry, ako aj vzdialenejších častí CNS (4). rTMS môže spôsobovať buď excitáciu alebo inhibíciu príslušnej kôry, v závislosti od techniky podávania, je závislá od anatomickej lokalizácie a frekvencie magnetických impulzov. Vysokofrekvenčná rTMS (nad 3 Hz, podľa väčšiny autorov od 1 Hz vyššie, obvykle 5 až 25 Hz) aplikovaná na motorický kortex generuje motorické evokované potenciály s progresívne narastajúcou amplitúdou. Kortikálna excitabilita závisí od frekvencie a intenzity rTMS a koreluje s nárastom cerebrálneho krvného prietoku. Naopak, nízkofrekvenčná rTMS (do 3 Hz, resp. do 1 Hz) znižuje kortikálnu excitabilitu a znižuje regionálny prietok krvi (11). Efekt rTMS na CNS je

ďaleko širší než len pozorované lokálne zmeny v cieľovej oblasti stimulácie alebo inhibície (4). Boli pozorované viaceré neurofyziologické zmeny po aplikácii rTMS, ako zvýšená aktivita dopamínových neurónov vo ventrálnej tegmentálnej oblasti a v substantia nigra, nárast hladín taurínu, serínu a aspartátu v hypotalamickom paraventriculárnom jadre, uvoľňovanie monoamínov v hipokampe, selektívny nárast receptorových väzbových miest sérotonínového 1A receptora vo frontálnom kortexe, v cingule a prednom olfaktorickom jadre a down regulácia kortikálnych β adrenergických receptorov (9).

Praktické princípy podávania rTMS

Dávkovanie a intenzita magnetického poľa by mala byť založená na individuálnom zhodnotení meraní pokojového motorického prahu, ktorým sa pri stimulácii motorickej oblasti dosiahne

definovaná motorická odpoveď v istom počte (napr. 5 z 10-tich stimulácií). Motorická odpoveď sa dá hodnotiť vizuálne, pre lepšiu objektivizáciu je vhodnejšie ju sledovať elektromyograficky (4). Motorický prah teda determinuje výpočet intenzity stimulácie. K parametrom liečby patria lokalizácia cieľa stimulácie určená polohou a orientáciou cievky voči hlave, počet pulzov počas sedenia, dĺžka série impulzov (sekvencia), dĺžka prestávky medzi sériami impulzov, počet sérií v rámci jedného sedenia, už spomínaná intenzita magnetickej stimulácie vyjadrená ako percento motorického prahu (obvykle medzi 80 až 130 % motorického prahu), frekvencia sedení a celkový počet sedení (5). Pri stimulácii sa v bežnej praxi používa tzv. osmičkový typ cievky.

Použitie rTMS v psychiatrii

V súčasnosti je rTMS indikovaná na liečbu farmakorezistentnej veľkej depresie. Realizujú sa početné klinické skúšania so zámerom perspektívneho rozšírenia indikácie pre bipolárnu depresiu, dystýmiu, mániu, posttraumatickú stresovú poruchu, obsedantno-kompulzívnu poruchu či panickú poruchu. Výsledky štúdií potvrdzujú, že rTMS je vhodnou terapeutickou metódou v liečbe pacientov so schizofróniou s klinickým výskytom sluchových halucinácií. Podobne sa predpokladá efektivita aj u izolovaných sluchových halucinóz. Boli opísané aj kauzistické pozorovania zlepšenia katatónnej symptomatiky po použití rTMS. Nejednotné výsledky boli dosiahnuté v štúdiách zameraných na ovplyvnenie negatívnej symptomatiky pri schizofrónii (11).

Bezpečnosť rTMS

Vo všeobecnosti je rTMS dobre tolerovanou a bezpečnou liečbou. Nie sú známe závažné vedľajšie nežiaduce účinky, sporadicky sú hlásené bolesti hlavy a nevoľnosť (11). Bolesti hlavy sa vyskytujú zhruba u 20 až 25 % pacientov, ďalších 5 až 40 % udáva bolestivé pocity v mieste stimulácie dané dráždením tvárového a skalpového nervstva, spomínané ťažkosti len zriedka spôsobujú prerušenie liečby (menej než 2 %) (5). TMS môže indukovať záchvaty, ich výskyt je však veľmi nízky, vyskytujú sa prakticky len pri vysokofrekvenčnej stimulácii, hoci aj pri nej raritne, dokonca aj u pacientov s epilepsiou. Napriek tomu, že je riziko záchvatov malé, je potrebné, aby zmienka o nich tvorila súčasť informovaného súhlasu pred začatím rTMS (11). Aby sa zabezpečila maximálna bezpečnosť pri jej podávaní, mala by byť ordinovaná tréningovým špecialistom, zároveň odborne podávaná

a monitorovaná zaškoleným odborníkom (lekár, sestra) a parametre stimulácie by mali kopírovať odporúčané a overené terapeutické schémy (4). Počas stimulácie, vzhľadom k intenzite sprievodného zvuku spôsobeného „cvakaním“ magnetu v niektorých prípadoch až na úrovni 140 dB, je vhodné chrániť pacientov sluch (5). TMS v liečbe depresie môže teoreticky zvyšovať riziko liečbou navodenej mánie/hypománie. Doteraz bolo opísaných 13 takýchto prípadov. Zvažuje sa, že by TMS mohla veľmi raritne provokovať rozvoj psychózy (11).

Kontraindikácie

Absolútnou kontraindikáciou pre TMS je prítomnosť kovového telesa v hlave, mimo ústnej dutiny. Moderné chirurgické klipy sú kompatibilné s TMS. Kontraindikáciou je aj implantácia kardiálneho stimulátora. Relatívnou kontraindikáciou je anamnéza epilepsie u prvostupňových príbuzných a anamnéza úrazu hlavy (11).

rTMS v liečbe depresie

Najviac klinických štúdií o rTMS je publikovaných v súvislosti s depresívnou poruchou, pri ktorej sa testujú viaceré variácie liečby a porovnáva sa nízkofrekvenčná rTMS s vysokofrekvenčnou, anatomická orientácia cievky na ľavý dorzolaterálny prefrontálny kortex – DLPFC (najčastejšie v kombinácii s vysokofrekvenčnou stimuláciou) v porovnaní s pravým DLPFC (a nízkofrekvenčnou stimuláciou). Väčšina štúdií v liečbe depresie preukázala efektivitu vysokofrekvenčnej rTMS pôsobiacej na oblasť ľavého prefrontálneho kortexu. Nízkofrekvenčná stimulácia aplikovaná na oblasť pravého prefrontálneho kortexu preukázala taktiež povzbudzujúce výsledky v porovnaní s neaktívnou stimuláciou (11). Dostupné literárne dáta nepotvrdzujú lepšiu efektivitu niektorého z vyššie spomenutých terapeutických prístupov. Gross a kolektív vo svojej systematickej prehľadovej práci s metaanalýzou uvádzajú, že novšie klinické štúdie potvrdzujú lepší terapeutický efekt rTMS v porovnaní so staršími prácami (6). V roku 2008 bola publikovaná metaanalýza 24 štúdií s celkovým počtom 1 092 pacientov, u ktorých sa po stimulácii DLPFC dosiahla 25 % terapeutická odpoveď so 17 % dosiahnutých remisií. Schönfeldt-Lecuona s kolektívom publikovali súhrn metaanalýz o antidepresívnom účinku rTMS so záverom potreby realizovania multicentrických štúdií (13). Za zmienku stoja dve veľké multicentrické klinické štúdie s počtom subjektov 127 a 301 vo veku od 18 do 70, resp. 75 rokov veku. Výsledky americkej a austrálskej multicentrickej štúdie poukázali na účinnosť 10 Hz

stimulácie DLPFC podávanej v rozsahu 3 000 stimulov denne s nadprahovou stimuláciou 120 % motorického prahu v trvaní 4 – 6 týždňov u pacientov bez sprievodnej antidepresívnej liečby. Stimulácia bola účinná, bezpečná, s nízkym počtom pacientov odstúpených zo štúdie pre nežiaduce účinky (4,5 %). Výsledky tejto multicentrickej štúdie sa podobali výsledkom vyššie spomínanej metaanalýzy s 25 % dosiahnutím terapeutickej odpovede a 16 % dosiahnutých remisií (13). V nemeckej a rakúskej multicentrickej štúdií bola použitá 10 Hz stimulácia DLPFC s intenzitou stimulácie 110 % motorického prahu, 2 000 stimulmi na jedno sedenie, s celkovým počtom 15 sedení v priebehu 3 týždňov. V rámci terapie rTMS bola povolená aj farmakologická liečba venlafaxínom alebo mirtazpínom. V tejto multicentrickej štúdií nebola potvrdená superiorita skupiny s aktívnou stimuláciou v porovnaní s „placebovou“ neaktívnou stimuláciou, keďže percento respondérov bolo v oboch skupinách podobné. Klinická efektivita rTMS potvrdená americkou a austrálskou štúdiou bola o. i. daná i dĺžkou terapie, ukazuje sa, že čím dlhšia liečba v počte dní, tým vyššia efektivita tohto typu liečby. Aj v druhom multicentrickom sledovaní došlo k poklesu depresívnej symptomatiky pacientov aktívne liečených rTMS, ale zároveň aj u pacientov s neaktívnou „stimuláciou“. Porovnatelný antidepresívny účinok mohol byť ovplyvnený aj podávaním povolenej sprievodnej psychofarmakologickej liečby. Ďalším z faktorov, ktorý mohol ovplyvniť výsledok liečby bola otázka farmakorezistencie. Kým v americkej a austrálskej štúdií boli sledovaní len pacienti s farmakorezistentnou depresiou, do nemeckej a rakúskej štúdie vstupovali depresívni pacienti, medzi ktorými farmakorezistentní tvorili len časť, pravdepodobne preto sa pokles depresívnej symptomatiky preukázal rovnako veľký v skupine s neaktívnou stimuláciou s porovnaním s pacientmi, ktorí okrem antidepresíva boli liečení aj prídavnou rTMS (13). Novšie práce publikované za posledných 5 rokov, v ktorých sa podarilo aspoň čiastočne prekonať limitácie starších prác (vyššie dávkovacie režimy, dlhšie obdobie terapeutickú kúry, individuálne prispôbená frekvencia stimulácie, nové cievky, prípadne použitie neuronavigačných techník) preukazujú potešujúcejšie výsledky na úrovni 40 až 55 % dosiahnutých terapeutických odpovedí a 30 až 35 % úrovne dosiahnutých remisií (3). V česko-slovenskom písomníctve spracoval systematický prehľad štúdií a metaanalýz vo svojej dizertačnej práci Ustohal, tento prehľad bol publikovaný na viacerých miestach (Psychiatrie pro praxi, 2010 (14), vzdelávací portál i-med, 2012 (15)).

Najviac klinických dôkazov, podporených aj dvoma multicentrickými štúdiami, preferujú použitie vysokofrekvenčnej stimulácie (5 – 20 Hz) aplikovanej na oblasť ľavého DLPFC. Cieľová lokalita najviac zodpovedá Brodmannovým areám 9 a 46 (7). Treba ale uviesť, že pravostranná stimulácia je obvykle lepšie tolerovaná a predpokladá sa aj jej vyššia bezpečnosť, mala by byť teda volená ako druhá voľba, resp. i ako prvá voľba u pacientov so zlou toleranciou a diskomfortom spojeným s ľavostrannou stimuláciou, alebo so zvýšeným rizikom záchvatovej aktivity. Klinické dáta s využitím bilaterálnej stimulácie zatiaľ nepriniesli jednoznačné výsledky. Terapeutické sedenia sa odporúčajú realizovať na každodennej báze v rozsahu 2 až 9 týždňov, v jednom týždni sa odporúča zrealizovať 5 sedení, zatiaľ neboli publikované výsledky, ktoré by potvrdzovali väčší benefit z počtu 7 sedení do týždňa. Súčasné odporúčania hovoria o dĺžke trvania liečby aspoň 6 týždňov, prípadne aj dlhšie, ak je u pacienta tendencia k ďalšiemu zlepšovaniu. Pokiaľ sa nedosiahne aspoň čiastočná terapeutická odpoveď za 3 – 4 týždne liečby, má zmysel prehodnotiť terapeutickú stratégiu pri rTMS stimulácii, alebo zvoliť ďalšie postupy mimo rTMS. Dostupné údaje naznačujú, že rTMS v liečbe rezistentnej depresie je účinnejšia u pacientov s nižším stupňom rezistencie, čo však neznamená, že by pre tento typ liečby mal byť vysoký stupeň rezistencie vylučovacím kritériom (4). rTMS môže byť podávaná pacientom bez psychofarmakologickej liečby, ale i nonrespondérom alebo parciálnym respondérom, ktorých farmakologická liečba v priebehu rTMS pokračuje. Aktuálne klinické odporúčania z r. 2012 uvádzajú, že nemá zmysel začínať antidepresívnu liečbu súbežne so začatím rTMS (4). Každá zámena počas trvania rTMS by mala byť sprevádzaná aj novou titráciou dávkovania stimulácie z dôvodu predpokladanej zmeny pokojového motorického prahu, čo by bez titrácie mohlo viesť k zvýšenému riziku rozvoja záchvatu, alebo naopak, k nedostatočnej efektívnosti rTMS liečby. Lokalizácia cievky sa v bežnej praxi väčšinou používa v súlade s „5 cm metódou“, t. j. umiestňuje sa cca 5 cm anteriórne od miesta, v ktorom sa podarilo stimulovať motorický kortex ruky v sagitálnej rovine. Ako modifikácia sa používa lokalizácia 6 – 7 cm rostrálne od motorického kortexu, resp. miesto, ktoré zodpovedá umiestneniu EEG elektródy s označením F3 vľavo, resp. F4 vpravo podľa medzinárodného systému „10-20“. Táto modifikácia podľa medzinárodného systému lokalizácie EEG elektród sa dnes považuje za presnejšiu v určovaní miesta stimulácie.

V prípade relapsu depresie po úspešnej rTMS liečbe sa odporúča zvoliť tie isté parametre stimulácie ako pri predchádzajúcej kúre. Trvanie terapeutickú odpovede po úspešnej liečbe depresie v akútnom štádiu je ťažko predikovateľné, odporúča sa pokračovať v antidepresívnej farmakologickej liečbe a psychoterapeutickej podpornej terapii. Udržiavacia rTMS by nemala byť volená automaticky, ale len u pacientov, ktorých frekvencia relapsov je vysoká napriek kombinovanej liečbe v akútnom štádiu. Viac ako 18-ročné skúsenosti v liečbe depresie pomohli zoptimalizovať parametre stimulácie tak, aby zlepšovali klinickú účinnosť liečby. Postupne sa realizujú lepšie dizajnované štúdie s novými parametrami stimulácie a väčším počtom sedení v rámci jednej terapeutickú kúry (3, 4).

Bipolárna depresia

Väčšina doterajších štúdií sa zameriavala na využitie rTMS v liečbe unipolárnej depresie, niektoré z nich do sledovania zaradovali aj pacientov s bipolárnou depresiou a je len niekoľko takých, ktoré sa špecificky orientovali len na bipolárnych pacientov; ich výsledky sú príliš limitujúce na to, aby sa z nich dali urobiť jednoznačné závery. Dell'Osso s kolektívom publikovali výsledky štúdie s využitím nízko-frekvenčnej rTMS na oblasť pravého DLPFC u pacientov s farmakorezistentnou bipolárnou depresiou, s dobrou účinnosťou i tolerabilitou. Zaujímavosťou práce bolo využitie počítačom navigovanej rTMS, nevýhodou malý počet pacientov a nedostatok probandov v kontrolnej skupine s neaktívnou stimuláciou (2). Do času publikovania ich práce boli zrealizované len tri štúdie, dve na malom počte probandov a jedna väčšia nepreukázala štatisticky významný rozdiel v klinickej účinnosti vysokofrekvenčnej rTMS aplikovanej na ľavý DLPFC v porovnaní s neaktívnou stimuláciou. Na rozdiel od elektrokonzulzívnej liečby (ECT), pri používaní rTMS nebol potvrdený jeho antimanický účinok, čo v prípade náznakov klinického prešmyku do mánie znamená potrebu ukončenia ďalšieho podávania tejto liečby. Napriek všetkému sa použitie rTMS pri bipolárnej depresii ukazuje ako racionálne. U pacientov, u ktorých sa plánuje nasadiť rTMS je vhodné začať alebo pokračovať v tymostabilizačnej liečbe v súvislosti s potrebou redukovať prípadný prešmyk do mánie (4).

Porovnanie rTMS a ECT

Výber rTMS ako nefarmakologickej liečby prichádza do úvahy vždy tam, kde pacienti nedostatočne odpovedali na viaceré adekvát-

ne terapeutické pokusy psychofarmakami. Kandidátmi na liečbu rTMS sú aj pacienti, ktorí splnili kritériá pre liečbu pomocou ECT, avšak k tejto liečbe nedali súhlas, podobne aj pacienti, ktorí nie sú dostatočne somaticky stabilizovaní, aby absolvovali ECT, resp. celkovú anestéziu (pacienti so srdcovým zlyhávaním, chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou a podobne) (11). Hoci sa vo viacerých štúdiách porovnávajúcich ECT a rTMS uvádza efekt rTMS ako porovnateľný s ECT, po dôslednom prehodnotení výsledkov je zrejme väčšia účinnosť ECT (9). Berlím so spoluautormi publikovali metaanalýzu, do ktorej zahrnuli štúdie priamo porovnávajúce vysokofrekvenčnú rTMS a ECT, celkovo 7 randomizovaných štúdií s 294 pacientmi s veľkou depresiou. Priemerný počet terapeutických sedení bol 15,2 pri rTMS a 8,2 pri ECT, počet pacientov s dosiahnutou remisiou bol 33,6 % pri rTMS a 52 % pri ECT. Podobným spôsobom favorizovala ECT liečbu dosiahnutá redukcia depresívnej symptomatiky, pričom rozdiel v počte pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu bol v oboch skupinách porovnateľný (1). Podobne Xie a kolektív publikovali metaanalýzu 9-tich kvalitne dizajnovaných randomizovaných klinických sledovaní s celkovým počtom 395 pacientov – dve 20 Hz rTMS podskupiny preukázali nesignifikantnú superioritu v porovnaní s ECT, jedna štúdia preukázala nesignifikantnú inferioritu a ostatné podskupiny rTMS boli signifikantne inferiórne v účinku v porovnaní s ECT. Výsledky tejto metaanalýzy poukázali na skutočnosť, že efektívnosť rTMS je závislá od parametrov stimulácie, ktoré pri porovnávaní rTMS a ECT v budúcnosti je potrebné brať do úvahy (16). Minichino s kolektívom publikovali zaujímavé porovnanie rTMS, ECT a hlbokoj TMS. Po 4 týždňoch liečby dosiahlo remisiu 28,6 % pacientov liečených ECT, 14,2 % pacientov liečených rTMS a 29,3 % pacientov liečených hlbokou TMS. Hlboká TMS dosiahla v 2. týždni liečby dokonca vyšší pokles depresívnej symptomatiky než ECT, tento pokles sa v prípade hlbokoj TMS v priebehu ďalšej liečby nemenil, na rozdiel od ďalšieho kontinuálneho poklesu v prípade ECT, ktorý bol po 4 týždňoch liečby signifikantne vyšší než pri rTMS alebo hlbokoj TMS. Z hľadiska hodnotenia tolerability je potrebné uviesť, že najlepšie tolerovaná bola rTMS nasledovaná ECT a najvyšší počet pacientov spontánne ukončujúcich liečbu bol v skupine pacientov liečených hlbokou TMS. ECT bola hodnotená ako efektívna liečba tolerovaná lepšie než hlboká TMS. K výhodám hlbokoj TMS patrí okrem porovnateľného terapeutického účinku s ECT aj schopnosť pozitívne

ovplyvňovať kognitívny výkon pacientov. Po zväžení malého terapeutického benefitu hlbokej TMS v druhých dvoch týždňoch liečby autori odporúčajú skrátiť interval trvania liečby zo 4 na 2 týždne, čím sa dosiahne porovnateľná terapeutická efektivita s menším percentuálnym výskytom pacientov, ktorí pre horšiu tolerabilitu odstúpia od jej podávania (8).

Počítačom navigovaná rTMS

Pre získanie seriózných vedeckých dát sa dnes od aktuálnych klinických sledovaní očakáva ďalšie spresňovanie technických parametrov liečby vrátane presnosti lokalizácie stimulácie. Dnes je už pre výskumné sledovania (pre bežnú klinickú prax cenovo nie príliš dostupné) k dispozícii hardvérové i softvérové vybavenie umožňujúce lokalizovať cieľové miesto stimulácie exaktným spôsobom (13). Navyše pomáha stanoviť aj správnu uhlovú orientáciu cievky voči stimulovanému kortexu (10). Kľúčovou výhodou navigovanej rTMS je teda priestorová presnosť, čo v prípade terapeutického použitia znamená väčšiu šancu dosiahnutia želaného výsledku, keďže sa analýzou starších prác potvrdzuje, že u pacientov s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou bola lokalizácia cieľového miesta stimulácie suboptimálna (12). Pred začatím stimulácie a vytvorením terapeutického protokolu sa u pacienta zrealizuje MRI sken, ktorý sa potom nainštaluje a spracuje pomocou softvéru neuronavigačného zariadenia. Tento softvér v súčinnosti s infračervenou kamerou vie zamerať pozíciu pacientovej hlavy a polohu cievky vďaka značkovačom na čelenke alebo okuliaroch, ktoré má pacient počas stimulácie na hlave a značkovačom umiestneným na cievke. Registrácia pozície skalpu sa spresňuje dodatočnými mieraniami pomocou infračerveného značkovača so stanovením orientačných bodov (uši, koreň nosa a minimálne 50 bodov na skalpe), ktoré sa potom spárujú s údajmi z MRI a graficky sa modeluje reálna pozícia pacientovho mozgu a jeho vzťah k polohe a orientácii stimulačnej cievky s označením fókusú magnetického poľa (obrázok 1). Technika počítačovej mozgovej navigácie umožňuje zacielenie na DLPFC (resp. iné cieľové miesta) s extrémnou presnosťou, spoľahlivosťou a opakovateľnosťou v priebehu celého terapeutického cyklu (2). Z hľadiska možnosti neuronavigácie sa realizované klinické štúdie s použitím empirického modelu „5 cm“ javia ako nepresné tie, ktoré neberú do úvahy individuálne rozdiely v anatómii CNS pacientov (7). Lefaucheur uvádza, že použitím empirického modelu „5 cm“ dochádza k zacieleniu na oblasť ľavého DLPFC len v 32 % prípadoch, pričom najčastejšie býva „omylom

Obrázok 1. Infračervená kamera navigátora snímajúca polohu hlavy zdravého dobrovoľníka a polohu cievky pomocou značkovačov v čelenke a na rukoväti cievky (foto: J. Dragašek, publikované so súhlasom fotografovaného dobrovoľníka)



stimulovaná“ Brodmannova oblasť 6 (premotorický kortex) a 8 (frontálne okohybné pole). Tým sa potom dá vysvetliť aj dosahovanie rôznorodosti terapeutickú efektivity. V kauzistickej správe, ktorú autori publikovali, bolo miesto stimulácie (ľavý DLPFC) posunuté viac anteriórne, až 8,3 cm namiesto štandardne používaných 5 cm. Zároveň bolo miesto vypočítané štandardnou technikou oveľa viac laterálnejšie (7).

Nové ciele v liečbe depresie pomocou rTMS

Jednou z možností, ako ďalej zlepšovať účinnosť rTMS v liečbe depresie, je zvažovať aj alternatívne cieľové lokalizácie stimulácie, než len DLPFC. Ako potenciálne zaujímavé z hľadiska ich významu v regulácii nálady sa ukazujú minimálne štyri lokality – dorzomediálny prefrontálny kortex, frontopolárny kortex, ventromediálny prefrontálny kortex a ventrolaterálny prefrontálny kortex. Každý z menovaných sa podieľa na regulácii emócií viac než DLPFC. Dorzomediálny prefrontálny kortex zodpovedá za kognitívnu sebakontrolu a reguláciu impulzov, frontopolárny kortex reguluje obozretnosť a sebareflexiu, pri depresii býva zdrojom ruminácií, ventromediálny prefrontálny kortex generuje somatické príznaky a ventrolaterálny prefrontálny kortex zodpovedá za reguláciu emočnej odpovede (3). S novými typmi stimulačných cievok a s novodostupnými stimulačnými protokolmi je aktuálne ideálny priestor pre systematické skúmanie prefrontálnej oblasti mimo DLPFC ako cieľového miesta pre rTMS v liečbe depresie.

Budúce smerovanie TMS

rTMS je dnes vhodnou alternatívou pre liečbu farmakorezistentnej depresie. Priestor na diskusiu o budúcim smerovaní tejto terapeutickú techniky vzniká s už načrtnutými otázkami technického prevádzania liečby, predovšetkým v súvislosti s pozíciou cievky voči plánovanému miestu stimulácie určenou presnou metodikou. Klinické využitie rTMS v súlade s modernými trendmi dnes vyžaduje dôkladné vylúčenie všetkých známych fyzických a nefyziologických zdrojov variability, to znamená aj poznanie intrakraniálnej lokalizácie stimulačného poľa a jeho orientáciu vo vzťahu ku kortikálnym štruktúram. Uvedený základný problém dnes spoľahlivo rieši použitie navigačných techník TMS, tieto prístroje sú ale vzhľadom k obstarávacej cene problematické z hľadiska dostupnosti (na Slovensku je neuronavigačným zariadením pre rTMS vybavené laboratórne pracovisko autorov). A hoci je benefit navigovanej rTMS v porovnaní s klasickou empirickou metodikou potvrdený, kým nedôjde k podstatnejšej pozitívnej zmene pomeru medzi terapeutickým benefitom a nákladmi na obstaranie zariadenia, nemožno počítať s ich masívnejším rozšírením do klinickej praxe. Z hľadiska širšieho využitia sa v odborných kruhoch uvažuje nad indikovaním TMS na udržiavaciu liečbu po absolvovanej sérii ECT tak, aby sa synergicky využil terapeutický potenciál oboch biologických liečebných metód. K úvahám o budúcim smerovaní TMS sa aktuálne pridávajú aj diskusie o terapeutickom ciele stimulácie. Hoci doteraz sa pozornosť sústreďovala prevažne na DLPFC, postupne publikované dôkazy poukazujú na ďalšie cieľové lokality frontálneho laloka. Navyše, v rámci technického pokroku sú k dispozícii špeciálne cievky, ktoré je možné využiť na tzv. „hlbokú“ stimuláciu s prienikom až do 5 cm. Otázna je zatiaľ tolerabilita tohto typu stimulácie. Ďalším zmysluplným krokom v potvrdzovaní terapeutického efektu je potreba realizácie multicentrických štúdií na preverenie účinnosti novších technických prístupov pri stimulácii štruktúr prefrontálneho kortexu. Pokračujúci výskum v týchto načrtnutých oblastiach môže priniesť ďalšie inovácie techniky TMS nielen v liečbe depresívnej poruchy a môže hlbšie objasniť neurobiologické princípy mozgovej stimulácie tak, aby sa z nej dal vyťažiť čo najväčší prospech pre pacienta trpiaceho duševnou poruchou.

Práca podporená grantom projektu: Centrum excelentnosti pre elektromagnetické polia v medicíne CEEP-ITMS: 26220120067 (100 %).

Literatúra

- Berlim MT, et al. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression And Anxiety*. 2013; 30: 7614–623
- Dell Osso B, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 76–81.
- Downar J, Daskalakis J. New Targets for rTMS in Depression: A Review of Convergent Evidence. *Brain Stimulation*. 2013; 6: 231–240.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZA. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimulation*. 2012; 5: 287–296.
- Galinowski A, et al. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie: principes, utilisation pratique, effets secondaires et sécurité d'emploi (Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in psychiatry: Principles, practical use, secondary effects and safe usage). *Annales Médico-Psychologiques*. 2010; 168: 382–386.
- Gross M, et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 116: 165–173.
- Lefaucheur JP, et al. The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: An illustrative case (Un cas illustratif de l'intérêt de la SMTr guidée par neuronavigation dans le traitement de la dépression. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2007; 37: 265–271.
- Minichino A, et al. ECT, rTMS, and deepTMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012; 8: 55–64.
- Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006; 40: 406–413.
- Richter L, et al. Optimal Coil Orientation for Transcranial Magnetic Stimulation. *PLoS ONE*, 2013; 8(4): e60358. doi:10.1371/journal.pone.0060358.
- Rosenberg O, Dannon PH. Transcranial magnetic stimulation. In: Swartz CM. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. Cambridge University Press: 2009, 527–542.
- Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation (La stimulation magnétique transcrânienne). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2010; 40: 7–17.
- Schönfeldt-Lecuona C, et al. Transcranial magnetic stimulation in depression – Lessons from the multicentre trials. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2010; 28: 569–576.
- Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. *Psychiat. pro praxi*. 2010; 11(3): 117–121.
- Ustohal L. Transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. *I-med*, 2012; <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=790>.
- Xie J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurological Research*, 2013, Jul, 25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000245>

MUDr. Jozef Dragašek, PhD.

*I. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UN LP
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk*

