

Artykuł poglądowy/Review article

Wstrząsy magnetyczne – nowa metoda terapii depresji czy tylko jedna z technik wyzwalania czynności napadowej?

Magnetic seizures – a new therapy of depression or only one of many techniques for eliciting seizure activity?

Tomasz Zyss¹, Andrzej Zięba¹, Dominika Dudek¹, Robert T. Hese², Bartosz Grabski¹, Wojciech Datka¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 2: 68–80

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Zyss

Klinika Psychiatrii Dorosłych,

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków

tel. +48 12 424 87 58, faks +48 12 424 87 45

e-mail: mzyss@cyf-kr.edu.pl

Streszczenie

Magnetowstrząsy są nową metodą fizykalną, badaną w ciągu ostatniej dekady, która wykorzystuje przezczaszkową stymulację magnetyczną (*transcranial magnetic stimulation* – TMS) do celowego i powtarzalnego wyzwalania czynności napadowej EEG. Wyzwalane stymulacją magnetyczną wstrząsy udało się zaobserwować u małp oraz ludzi. Badania wykazały, że objawy uboczne (głównie natury poznawczej) po magnetowstrząsach są mniejsze niż te obserwowane po zabiegach elektrowstrząsowych. Brak jest jednak badań eksperymentalnych nad skutecznością przeciwdepresyjną magnetowstrząsów w zwierzęcych modelach depresji. Ograniczona skuteczność kliniczna została potwierdzona u nie więcej niż 3 pacjentów z depresją. Wyniki dotychczasowych badań autorzy niniejszej pracy poddają krytycznej analizie.

Słowa kluczowe: magnetowstrząsy, depresja

Abstract

Magnetic seizures are a new studied in period of last decade physical method, which uses the transcranial magnetic stimulation (TMS) to intentional and reproductive evoking of the paroxysmal EEG activity. Seizures evoked by magnetic stimulation were observed in monkeys as well as in humans. Investigations showed, that side effects (mainly of cognitive nature) after magnetic seizures are lesser than these observed after electroconvulsive treatment. However the experimental investigations on antidepressant effectiveness of magnetic seizures in animal models of depression are absent. Limited clinical efficacy was confirmed in not more than three patients with depression. The results of hitherto existing investigations the authors are subjected by authors to critical analysis.

Key words: magnetic seizures, depression

Wstęp

Od początku lat 90. ubiegłego wieku badaniom poddawanych jest kilka nowych technik fizykalnych, wykazujących pewne działania terapeutyczne o charakterze przeciwdepresyjnym. Należą do nich: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation* – TMS), stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS), głęboka stymulacja mózgu (*deep brain stimulation* – DBS), przezczaszkowa stymulacja stałoprądowa (*transcranial direct current stimulation* – tDCS) oraz terapia magnetowstrząsowa lub magnetodrgawkowa (*magnetic seizure therapy* – MST; *magnetoconvulsive therapy*

– MCT). Pierwsza i ostatnia z wymienionych technik posilkują się silnym, zmiennym, impulsowym polem magnetycznym, trzy pozostałe do wywołania pożądaných zmian terapeutycznych wykorzystują prąd elektryczny. Niniejsze opracowanie poświęcone zostało metodzie wstrząsów magnetycznych.

Punktem wyjścia do badań nad nową techniką magnetowstrząsów były następujące przesłanki:

- wysoka efektywność terapii elektrowstrząsowej (EW; *electroconvulsive therapy* – ECT),
- niezbyt duża skuteczność terapeutyczna TMS,
- pewien potencjał padaczkorodny powtarzalnej stymulacji rTMS o wysokiej częstotliwości.

Choć nieliczne prace eksperymentalne oraz znacznie większa liczba badań klinicznych potwierdziły działanie przeciwdepresyjne techniki TMS, jej skuteczność okazała się niewielka (Loo 2008; Padberg i wsp. 2007b). Analiza skuteczności TMS jest zgodna z wcześniejszymi badaniami nad elektrowstrząsami, w których odnotowano, że wielokrotnie wywołany napad drgawkowy, a właściwie czynność napadowa o odpowiednim czasie trwania (min. 20–30 s) i mająca uogólniony (a nie miejscowy) charakter, są warunkami koniecznymi do uzyskania silnego efektu przeciwdepresyjnego. Zbyt krótka (poronna) czynność napadowa oraz napad typu częściowego nie dają zadowalającego efektu klinicznego (American Psychiatric Association – APA, Weiner i wsp. 2001; d’Elia i wsp. 1983; Strömngren i wsp. 1980).

Z tego powodu podjęte zostały badania, aby w sposób celowy wykorzystać – wyzwalaną niekiedy w trakcie powtarzalnej stymulacji magnetycznej rTMS o wysokiej częstotliwości (*repetitive rapid rate* TMS; stymulacja magnetyczna z częstotliwościami powyżej 1 Hz) – czynność napadową EEG lub nawet klinicznie wyrażony napad, które zwyczajowo uważa się za powikłanie lub niepożądany objaw uboczny (Huber 2007; Wassermann i wsp. 1996). Metoda polegająca na wyzwalaniu czynności napadowej w obrębie kory mózgowej pacjenta nie za pomocą stymulacji elektrycznej (jak w przypadku zabiegów EW), lecz na drodze magnetycznej została określona terminem terapii magneto-wstrząsowej.

Prekursorem techniki MST/MCT był Ollendorff, który w jednej ze swoich teoretycznych publikacji (1964) dokonał matematycznej analizy możliwości wywoływania „elektroszoku” (elektrowstrząsu) za pomocą stymulacji indukcyjnej (tj. magnetycznej). Badania eksperymentalne i kliniczne nad techniką MST/MCT wiążą się jednak głównie z osobą Sarah H. Lisanby z nowojorskiego Instytutu Psychiatrii (2004).

Badania eksperymentalne na zwierzętach

Badania nad celowym wywoływaniem czynności napadowej EEG za pomocą stymulacji rTMS przeprowadzano najpierw u szczurów. Trudny do wyjaśnienia pozostaje fakt, że dotąd nie udało się w przypadku tych zwierząt wyzwolić na drodze magnetycznej stymulacji czynności napadowej (nawet u osobników nieznajdujących się w stanie znieczulenia ogólnego). Znacznie mniejsze wymiary anatomiczne głowy

szczurów (a tym samym mniejsza odległość między powierzchnią głowy, na której umieszcza się cewkę stymulującą, a mózgiem) powodują, że stymulacja rTMS prowadzi do wygenerowania w mózgu zwierzęcia znacznie silniejszego pola magnetycznego i elektrycznego niż w przypadku np. człowieka. Mimo to indukowane pole okazało się niewystarczające do wywołania czynności napadowej EEG (Lisanby i Petercheva 2007).

Wstrząsy magnetyczne udało się natomiast wywołać u makaków (rezusów) – małp z rzędu naczelnych (Lisanby 2004). Wyniki tych badań zostały po raz pierwszy zaprezentowane na spotkaniu Towarzystwa Psychiatrii Biologicznej, które odbyło się w maju 1999 r. (Lisanby i wsp. 1999). Dopiero 2 lata później rezultat przeprowadzonych prób został opublikowany w postaci listu do redakcji (Lisanby i wsp. 2001a).

Pierwsze eksperymenty, w których wykorzystywano standardowy komercyjny stymulator MAGSTIM Super Rapid (100% mocy wyjściowej, częstotliwość 25 Hz, czas trwania stymulacji 10 s), okazały się nieskuteczne. Pole magnetyczne generowane za pomocą małej okrągłej cewki o średnicy zewnętrznej 4 cm, która była umieszczana nad wierzchołkiem głowy, nie było w stanie wyzwolić napadu u małpy uśpionej metoheksytem podanym w dawce 1 mg/kg m.c.

Pierwszy wstrząs magnetyczny wywołano, stosując zmodyfikowany stymulator magnetyczny, który wykorzystywał nie standardowe 4, lecz aż 8 modułów zasilających. Lepsze zasilanie stymulatora pozwoliło na zwiększenie częstotliwości stymulacji do 40 Hz. Parametry stymulacji odpowiadały ok. 400% motorycznego progu pobudzenia i pozwalały na powtarzalne wywoływanie napadów u małp poddawanych stymulacji. Stymulacja magnetyczna prowadziła do typowych napadów toniczno-klonicznych trwających ok. 10–15 s. Na czas trwania napadu oraz jego morfologię nie wpływał sposób przeprowadzania znieczulenia ogólnego (metoheksital w dawce 1 mg/kg m.c., ketamina w dawce 15 mg/kg m.c.). Stopniowo wydłużając czas stymulacji – za pomocą techniki miareczkowania – można było wpłynąć na okres trwania napadu. Typowy napad toniczno-kloniczny udało się wyzwolić dopiero przy wykorzystaniu impulsów o natężeniu 90% mocy wyjściowej stymulatora, które były generowane z częstotliwością 40 Hz w 4–5 s (Lisanby i wsp. 1999; Lisanby i wsp. 2001a).

W kolejnych latach badaniem magneto-wstrząsów u małp zajmowała się Tammy Moscript – doktorantka z Laboratorium Ma-

gnetycznej Stymulacji Mózgu prowadzonego przez Lisanby. W celach badawczych opracowano panel testów badających funkcje poznawcze u małp. Po zabiegach EW małpy były spowolnione i mniej dokładne w porównaniu ze zwierzętami poddanymi wstrząsom magnetycznym lub też zabiegom rzekomym. W zakresie sprawności funkcji poznawczych małpy poddane magnetowstrząsom nie różniły się od małp z grupy kontrolnej. Z przytoczonych wyników Moscrip wywnioskowała, że stymulacja MST/MCT (50 Hz, 100% mocy wyjściowej, 120 lub 240 impulsów) działała na funkcje poznawcze w sposób bardziej oszczędzający w porównaniu z zabiegami EW (Moscrip 2005; Moscrip i wsp. 2006).

W pracy z 2003 r. badacze zajmujący się techniką magnetowstrząsów przeprowadzanych u małp naczelných zestawili podobieństwa i różnice między stymulacją magnetyczną a elektryczną, tj. elektrowstrząsami (Lisanby i wsp. 2003a). Kryteria porównawcze przedstawiono w tabeli 1.

Wykorzystując zaimplantowane na dłuższy czas elektrody głębokie, Lisanby i wsp. (2003a) wykazali, że generowane w strukturach mózgowia pole elektryczne było w przypadku magnetowstrząsów znacznie słabsze niż w trakcie elektrowstrząsów. Ładunek elektryczny działający na głowę również był mniejszy w metodzie magnetycznej. Odmienny sposób wymuszania przepływu prądu w obu technikach powoduje, że przepływ prądu w trakcie stymulacji elektrycznej prowadzącej do elektrowstrząsu ma charak-

ter poprzeczny (prąd płynie prostopadłe do powierzchni mózgu), natomiast podłużny (równoległy do powierzchni mózgu, styczny do niej) w przypadku metody magnetycznej. Rozkład napięcia w różnych punktach mózgowia pokazywał, iż stymulacja elektryczna inicjująca elektrowstrząsy rozprzestrzenia się, obejmując swoim zasięgiem również odległe okolice półkul mózgowych. W przypadku, gdy stymulacja była przeprowadzana nad prawą okolicą czołową, pobudzenie docierało do kontralateralnej okolicy czołowej, odległych okolic ciemieniowo-potylicznych oraz głębokich struktur mózgowia. Stymulacja magnetyczna wywołuje słabsze pobudzenie, które ma charakter miejscowy, tzn. ograniczone do okolicy poddawanej stymulacji. Wyniki tych badań Lisanby i wsp. (2003e) zaprezentowali również w trakcie II międzynarodowego sympozjum dotyczącego m.in. przezczaszkowej stymulacji magnetycznej TMS, które odbyło się w czerwcu 2003 r. w Getyndze.

Z badań wymienionych autorów (Lisanby i wsp. 2003e) oraz badań samej Lisanby (2004) wynika, że stymulacja magnetyczna pozwala na lepszą kontrolę przestrzennego rozprzestrzeniania się bodźca w tkance mózgowej niż metoda stymulacji elektrycznej. Wstrząs elektryczny wyzwała uogólnioną czynność napadową w obrębie całego mózgowia – zarówno w płatach czołowych, jak i w hipokampie. Czynność napadowa w trakcie wstrząsu magnetycznego ma ograniczać się głównie do stymulowanej okolicy, np. kory czołowej, co oznacza, że im dalej od miejsca stymulacji, tym słabszy jest jej efekt

Tabela 1. Porównanie magnetowstrząsów MST/MCT z elektrowstrząsami (EW) na podstawie badań na naczelných (Lisanby i wsp. 2003a; Lisanby 2004)

Cecha	Zabiegi elektrowstrząsowe (EW)	Magnetowstrząsy MST/MCT
indukowane pole elektryczne (główny) kierunek przepływu prądu	poprzeczny – prostopadły do powierzchni mózgu (radialny)	styczny – podłużny do powierzchni mózgu
zasięg/rozległość stymulacji	obejmuje struktury podkorowe	ograniczona do powierzchniowej kory
penetracja do struktur hipokampa	tak	nie
elektrofizjologia		
ekspresja czynności napadowej	znaczna	ograniczona
ponapadowa supresja czynności EEG	wyraźna	niewielka
plastyczność struktur hipokampa <i>mossy fiber sprouting</i>	znaczne nasilenie powstawania rozgałęzień	nieznamiennie zwiększenie liczby rozgałęzień
proliferaacja komórek	nasiloną	bez zmian
neuropatologia	brak dowodów na istnienie uszkodzeń neuronów	brak dowodów na istnienie uszkodzeń neuronów

(lokalizacja powierzchniowa i ograniczona miejscowo). Powoduje to, że czynność napadowa nie obejmuje hipokampa lub tylko w minimalnym nasileniu, co ma skutkować mniejszymi zaburzeniami funkcji poznawczych, np. pamięci, niż w przypadku zabiegów EW.

Gorsza penetracja bodźca magnetowstrząsowego do głębokich struktur mózgowia została udowodniona w eksperymencie Moralesa i wsp. (2003), który dotyczył pomiarów osoczowego stężenia prolaktyny, będącej markerem pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej. W odróżnieniu od wstrząsów elektrycznych, powodujących znaczące zwiększenie się stężenia osoczowej prolaktyny, w wyniku magnetowstrząsów udało się stwierdzić jedynie nieznaczne zwiększenie stężenia tego hormonu.

Ponieważ bodziec fizyczny w technice magnetowstrząsów słabiej penetruje do głębszych struktur, niż dzieje się to w trakcie EW, należałoby oczekiwać, że stymulacja MST/MCT będzie słabiej oddziaływała na takie zjawiska plastyczności struktur hipokampa, jak zwiększanie się liczby rozgałęzień neuronalnych (*mossy-fiber sprouting*) czy proces neurogenezy, które są obserwowane po wstrząsach elektrycznych u badanych gryzoni (tu: elektroszokach). Powyższe założenie zostało potwierdzone w kolejnych eksperymentach zespołu Lisanby (Lisanby i wsp. 2003b; Lisanby i wsp. 2003c).

Grupa Lisanby przeprowadziła również badanie, w którym próbowała wyjaśnić, czy stymulacja MST/MCT może wywołać w tkance mózgowej efekt strukturalny i jakiego rodzaju. Dwanaście makaków poddawano zabiegom magnetowstrząsowym codziennie przez 6 tyg. Ani MST/MCT, ani też wykonywane z taką samą częstością w grupie kontrolnej zabiegi EW nie prowadziły do ujawnienia się objawów uszkodzenia neuronów mózgu. W grupie zwierząt po EW bardziej intensywna była natomiast reakcja GFAP (marker uszkodzenia astrocytów) (Dwork i wsp. 2004).

Zarzut, jaki można postawić dotychczasowym badaniom nad techniką MST/MCT, to brak wśród nich – zarówno do 2004 r., jak i później – prób poświęconych działaniu magnetowstrząsów w behawioralnych lub biochemicznych modelach depresji zwierzęcej (skądinąd po 2004 r. trudno jest znaleźć jakiegokolwiek publikacje donoszące o dalszych badaniach eksperymentalnych na zwierzętach). Z założenia bowiem MST/MCT nie miała być bezpieczniejszym czy też lepszym narzędziem stymulacji mózgu i wyzwalania czynności napadowej, lecz techniką fizyczną służącą do wywoływania bio-

logicznego i klinicznego efektu przeciwdepresyjnego.

Sytuacja taka zdaje się po części przypominać własne doświadczenie badawcze Zyssa. Choć dana metoda (tu MST/MCT, u Zyssa rTMS) okazała się bezpieczna w zakresie funkcji poznawczych czy aspektów strukturalnych, nie spełniła podstawowego wymogu, jakim jest (wystarczająco wysoka) skuteczność terapeutyczna (przeciwdepresyjna) (Zyss i wsp. 2006; Zyss i wsp. 2007).

Niemal identyczne efekty bezpieczeństwa można również osiągnąć za pomocą stymulacji elektrycznej. Warunkiem jest zastosowanie słabszych parametrów stymulacji (niższa częstotliwość, mniejsze natężenie/napięcie, krótszy czas trwania impulsu elektrycznego oraz całej stymulacji), które wywoływałyby nie uogólnioną, lecz jedynie miejscowo zlokalizowaną napadowość. Efekt ten można by wzmocnić, stosując elektrody umieszczone na powierzchni głowy możliwie blisko siebie. Takie ułożenie elektrod wymuszałoby bardziej podłużny niż poprzeczny do powierzchni głowy/mózgu przepływ prądu. Znacząca ilość prądu płynęłaby między elektrodami w warstwie skóry i tylko niewielka jego część przenikałaby do wnętrza czaszki, gdzie nie penetrowałby on do głębokich struktur mózgu, lecz bardzo szybko – głównie w warstwach powierzchniowych – „zaginałby się” i płynął z powrotem między elektrodami.

Badania kliniczne

Wkrótce po pierwszej publikacji dotyczącej badania eksperymentalnego Lisanby i wsp. (2001b) opublikowali pracę, w której donieśli o przeprowadzeniu pierwszych udanych zabiegów magnetowstrząsowych u człowieka. Zabiegi przeprowadzono w 2000 r. u 20-letniej kobiety, pacjentki Kliniki Psychiatrycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie, z utrzymującym się od 3 lat epizodem depresyjnym. W tym czasie pacjentka była leczona preparatem z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), 2 trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, 2 inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) oraz kilkoma innymi nowymi preparatami. Zastosowano u niej także potencjalizację litem, T3 oraz metylfenidatem. Wszystkie próby leczenia okazały się nieskuteczne.

U pacjentki przeprowadzono łącznie 4 próby terapii magnetowstrząsowej, z częstością 3 zabiegów tygodniowo. Chorą w czasie zabiegów poddano znieczuleniu ogólnemu: podczas

2 pierwszych zastosowano etomidat, w 2 kolejnych – tiopental. Zwiotczenie mięśni uzyskano za pomocą sukcylinylocholino. Do zabiegu MST/MCT wykorzystano zmodyfikowany stymulator magnetyczny MAGSTIM z 8 modułami zasilającymi. W trakcie pierwszego i drugiego zabiegu przeprowadzono tylko 1 stymulację magnetyczną, a podczas 2 ostatnich po 2 stymulacje magnetyczne. Do generowania pola magnetycznego stosowano cewkę siodłową/konoidalną (*double cone*), tylko do drugiej stymulacji w trakcie trzeciego zabiegu użyto cewki ósemkowej. Przed procedurą stymulacji cewki schładzano (aby dłużej wytrzymały procedurę stymulacji; w 2000 r. żaden z producentów komercyjnych stymulatorów magnetycznych TMS nie miał w swojej ofercie cewek chłodzonych). Cewkę siodłową umieszczano nad szczytem głowy pacjentki (*vertex*), natomiast cewkę ósemkową przykładano do głowy nad prawą boczną korą przedczołową. W trakcie większości zabiegów impulsy magnetyczne były generowane z częstotnością 40 Hz i 100% mocy wyjściowej stymulatora, co pozwalało na osiągnięcie ok. 240% motorycznego progu pobudzenia. Czas trwania stymulacji wynosił między 2,0 a 6,3 s (co odpowiada czasowi generowania impulsów elektrycznych w trakcie zabiegów EW). W przypadku trzeciego i czwartego zabiegu przerwa między dwoma kolejnymi stymulacjami wynosiła odpowiednio 28 i 136 s. Stymulacja magnetyczna o parametrach opisanych powyżej prowadziła do wyzwolenia czynności napadowej trwającej od 30 do 270 s (potwierdzanej zapisem EEG oraz obserwacją objawów ruchowych przy wykorzystaniu próby Hamiltona). Z pracy Lisanby i wsp. (2001b) wynika, że od drugiego zabiegu próg magnetycznego napadu był wyznaczany techniką miareczkowania.

Zabiegi magnetowstrząsowe były dobrze tolerowane przez pacjentkę i doprowadziły do zmniejszenia nasilenia objawów depresji (redukcja w *Skali depresji Hamiltona* z wyjściowych 20 do 13 pkt). Po 4 zabiegach MST/MCT u pacjentki wykonano serię (8) klasycznych zabiegów elektrowstrząsowych przeprowadzanych metodą jednostronną, uzyskując dalszą poprawę (redukcja do 8 pkt w *Skali depresji Hamiltona*).

W podsumowaniu pracy autorzy stwierdzili, że eksperyment potwierdził zdolność wyzwalania czynności napadowej za pomocą stymulacji magnetycznej nawet w warunkach znieczulenia ogólnego (zasadniczo podwyższającego próg pobudliwości). Badacze wysunęli tezę, iż zaletą zabiegów MST/MCT będzie możliwość ograniczenia czynności napadowej do określonych oko-

lic mózgu i zapobieżenie rozprzestrzenianiu się napadu w obrębie całej kory mózgowej, co wprawdzie pozwoli na uzyskiwanie efektu terapeutycznego, lecz równocześnie zmniejszy ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów ubocznych.

Dokładna analiza tekstu pracy nie pozwala jednak znaleźć przesłanek, na podstawie których Lisanby i wsp. (2001b) mogłyby dojść do przedstawionych wniosków. Rejestracji czynności EEG dokonano za pomocą standardowych 2 kanałów i typowego dla zabiegów EW rozmieszczenia elektrod rejestrujących (okolice czołowo-sutkowate). Wobec zarejestrowanej czynności napadowej dla tak odległego rozmieszczenia elektrod rejestrujących można wnosić, że napad miał charakter nie miejscowy czy ogniskowy, lecz uogólniony. Niezastosowanie większej liczby elektrod rejestrujących uniemożliwia przeprowadzenie oceny parametrów jakościowych i ilościowych czynności napadowej w różnych okolicach mózgu. Dotychczasowe badania kliniczne z wykorzystaniem zabiegów EW wyraźnie potwierdzają wyższą skuteczność napadów uogólnionych niż miejscowych. Można jednak przyjąć, że ograniczone miejscowo zabiegi magnetowstrząsowe mogłyby wykazywać pewną skuteczność przeciwdepresyjną, gdyby tylko ogniskową czynność napadową udało się wyzwać stosunkowo dokładnie w okolicy metabolicznie zaburzonej kory mózgu. Wymagałoby to jednak (podobnie jak w przypadku przezczaszkowej stymulacji mózgu TMS czy głębokiej stymulacji mózgu DBS) przeprowadzenia wcześniejszej diagnostyki opierającej się na technikach funkcjonalnego neuroobrazowania mózgu (np. fMRI, SPECT). Umożliwiłaby ona dokładną lokalizację okolicy mózgu, która ulega funkcjonalnemu zaburzeniu u pacjenta w trakcie trwania danego epizodu depresji. Polowanie na „ognisko” (metaboliczny *target*) depresji dotyczyłoby wyłącznie okolic bocznych kory mózgowej obu półkul, ponieważ tylko one dostępne są stymulacji rTMS, oraz umożliwiłoby przeprowadzenie tam zabiegu MST/MCT (Dell’osso i wsp. 2008; Lefaucheur i wsp. 2007; Schutter i van Honk 2005).

Wkrótce po opisanym powyżej pierwszym eksperymencie klinicznym, potwierdzającym możliwość wywoływania czynności napadowej za pomocą stymulacji magnetycznej, podjęte zostały dalsze badania, które przeprowadzono na liczniejszej grupie pacjentów (Lisanby i wsp. 2001c; Lisanby i wsp. 2003d). Były to badania kliniczne pierwszej fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa magnetowstrząsów – głównie

w zakresie funkcji poznawczych oraz czynności bioelektrycznej mózgu. Badaniom, tj. zabiegom magnetowstrząsowym, poddano 10 pacjentów (3 mężczyzn i 7 kobiet) z rozpoznaniem wielkiej depresji. W trakcie 2–4 pierwszych zabiegów wstrząsy wywoływano drogą stymulacji magnetycznej, natomiast kolejne zabiegi były konwencjonalnymi zabiegami elektrowstrząsowymi. Do wyzwalania magnetowstrząsów zastosowano zmodyfikowany stymulator MAGSTIM z 16 jednostkami zasilającymi, co pozwoliło na osiągnięcie stymulacji z 100% mocy wyjściowej urządzenia przez 6,6 s, z częstotliwością 60 Hz. Impulsy magnetyczne (średnio 100–400 impulsów) generowano za pomocą 3 różnych typów cewek (okrągłej o średnicy 9 cm, ósemkowej o średnicy każdego uzwojenia 7 cm oraz konoidalnej o średnicach uzwojeń 9 i 12 cm), na których powierzchni indukcja pola magnetycznego sięgała maksymalnej wartości 2 T. Przebadano 3 miejsca pozycjonowania cewki odpowiadające oznaczeniom układu 10-20: F6, Fz i Cz.

Zabiegi MST/MCT były lepiej tolerowane niż EW i wywoływały mniejszą liczbę subiektywnych objawów ubocznych; po wstrząsach magnetycznych pacjenci szybciej odzyskiwali pełną orientację, mniej nasiloną była również niepamięć wsteczna oraz inne funkcje poznawcze (pamięć krótkotrwała, uczenie się i fluencja). Czas trwania napadu magnetycznego był krótszy od czasu trwania elektrowstrząsu; amplituda napadowego EEG po MST/MCT była niższa, w metodzie magnetycznej słabszy był również efekt ponapadowej supresji czynności bioelektrycznej mózgu.

Omawiane prace grupy Lisanby z 2001 i 2003 r. nie zawierały jednak żadnych informacji dotyczących skuteczności przeprowadzonych zabiegów wstrząsowych. W tym kontekście stosowanie przez wymienionych badaczy określenia terapii magnetowstrząsowej nie znajduje najmniejszego potwierdzenia. Bardziej poprawnym terminem byłoby określenie zabieg lub technika magnetowstrząsowa.

Z wymienionych prac trudno też wywnioskować, dlaczego nie zastosowano w nich schematu badania polegającego na tym, że przez cały czas trwania eksperymentu pacjent poddany byłby jedynie zabiegom magnetowstrząsowym. Przytoczone powyżej wyniki mogły być obciążone pewnym błędem metodologicznym – uzyskane różnice międzygrupowe mogły nie dotyczyć porównania magnetowstrząsów i elektrowstrząsów, lecz odnosić się do wczesnych i późnych efektów serii wstrząsów.

W 2003 r. ukazała się praca Kosela i wsp. (druga praca tego typu) dokumentująca pozy-

tywny efekt kliniczny stymulacji MST/MCT u 66-letniej pacjentki, która od 17. roku życia cierpiała na nawracające zaburzenia depresyjne. Obraz kliniczny był jednak niejednoznaczny i mało spójny z powodu rozpoznania u tej pacjentki jadłowstrętu psychicznego, zespołu nadržęctw oraz kilku schorzeń somatycznych. W okresie przed włączeniem do badania chorej podawano szereg leków, w tym olanzapinę i risperidon, oraz wyciąg z dziurawca.

Pacjentkę poddano łącznie 12 zabiegom MST/MCT (50 Hz, 8 s, 100% mocy wyjściowej; cewka konoidalna 13 cm umieszczana nad szczytem głowy). Chora dobrze zniosła stosowane zabiegi, nie ujawniły się u niej niepożądane objawy uboczne typowe dla EW, takie jak bóle głowy, bóle mięśniowe czy też zaburzenia pamięci. Jedynie w trakcie drugiej sesji zabiegowej nie udało się u badanej pacjentki wyzwo- lic czynności napadowej.

W omawianej pracy znajduje się zapis poli- graficzny 9. zabiegu MST/MCT przeprowadzo- nego u prezentowanej pacjentki. Jest on, nie- stety, mało przekonujący. Przez ok. 6–7 s czynność EEG nie odbiegała zasadniczo swoją morfologią od czynności bioelektrycznej sprzed stymulacji. Potem zarejestrowały się 2 wysoko- napięciowe fale 0,5–1 Hz mogące być artefak- tami, po których dopiero pojawia się słabo wy- rażona czynność napadowa. Trwała ona nieco dłużej niż napad motoryczny rejestrowany spe- cjalnym czujnikiem ruchu na drugim kanale. Nie sposób jest wyznaczyć dokładnie miejsca zakończenia czynności napadowej EEG. Bada- cze zaznaczyli, że zarejestrowana czynność EEG była typowa dla przeprowadzanych przez nich magnetowstrząsów. Oznaczałoby to, że w przy- padku części zapisów czynność napadowa EEG, powstała w wyniku stymulacji MST/MCT, by- ła jeszcze słabiej wyrażona (nieobecna?).

Autorzy poinformowali także, że czas trwania toniczno-klonicznych ruchów wynosił 14–23 s. Ponieważ czynność napadowa EEG utrzymuje się dłużej niż obserwowany z zewnątrz napad ruchowy, do podanych czasów można dodać kilka sekund. Mimo to z podanej informacji wy- nika, iż część zabiegów magnetowstrząsowych miało lub mogło mieć charakter poronny, tj. nie przekraczało minimalnego, wymaganego dla uzyskania efektu przeciwdepresyjnego czasu trwania czynności napadowej 20–30 s.

Przytoczone powyżej wyniki badań nie po- zwalają przyjąć za rzecz pewną, że tego rodza- ju „słabe” napady miałyby skutkować znamien- nym statystycznie efektem terapeutycznym, tu: przeciwdepresyjnym. Poprawa taka została jed-

nak stwierdzona przez Kosela i wsp. (2003). Objawy ostatniego epizodu depresyjnego utrzymywały się u omawianej pacjentki od 5 lat. Na ok. 4 tyg. (35 dni) przed włączeniem do badania i podjęciem stymulacji MST/MCT nasilenie depresji wynosiło 33 pkt w 21-zadaniowej *Skali depresji Hamiltona* oraz 33 pkt w *Skali depresji Becka*.

Należy żałować, że kolejnego pomiaru nasilenia depresji nie dokonano tuż przed dniem pierwszej stymulacji magnetycznej. Tym samym trudno jest wykazać, czy zmniejszenie nasilenia depresji u pacjentki, które stwierdzono po pierwszym tygodniu stymulacji, było spowodowane przede wszystkim procedurą stymulacji magnetycznej czy też wyzwolone szeregiem niespecyficznych czynników zewnętrznych, np. werbowaniem i kwalifikacją do eksperymentalnego badania klinicznego.

W czasie trwania serii zabiegów MST/MCT doszło do znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych. Punktacja w *Skali depresji Becka* i *Skali depresji Hamiltona* osiągnęła wartość odpowiednio 11 i 6 pkt, wskazując na stan remisji.

Wykonywane u pacjentki badania neuropsychologiczne nie wykazały, aby magnetowstrząsy – w odróżnieniu od elektrowstrząsów – wywierały istotny wpływ na funkcje poznawcze. Z kolei badaniem SPECT potwierdzono poprawę przepływu krwi w okolicach kory czołowo-ciemieniowej.

We wnioskach końcowych autorzy pracy zasugerowali, że technika zabiegów magnetowstrząsowych MST/MCT jest potencjalnie nowym, efektywnym i bezpiecznym narzędziem w terapii opornych na leczenie depresji, mogącym zastąpić w przyszłości technikę elektrowstrząsów.

Stwierdzenie to, poczynione na podstawie jednorazowej kazuistycznej obserwacji, budzi uzasadnione wątpliwości. Sama Lisanby (uczestnicząca w badaniu Kosela) w opracowaniu monograficznym z 2004 r. podała, że skuteczność przeciwdepresyjna zabiegów MST/MCT nie jest jeszcze znana.

W pracy przeglądowej z 2004 r. Lisanby poinformowała o przeprowadzaniu dwuśrodkowych i podwójnie zaślepionych badań klinicznych z randomizacją w celu dokonania oceny efektywności magnetowstrząsów (przeprowadzanych z częstotliwością generowania bodźca 50 Hz) w terapii depresji. W badaniach tych u 20 pacjentów zastosowano 2 postacie wywoływania magnetowstrząsów – za pomocą nieogniskującej cewki „czapkowej” pozycjonowanej nad szczytem głowy oraz ogniskującej cewki konoidalnej umieszczonej nad korą przedczo-

wą. Mimo upływu kilku kolejnych lat, poza doniesieniem konferencyjnym z 2003 r. (Lisanby i wsp. 2003g), nie udało się znaleźć rezultatów tych prac.

White i wsp. (2006) zaprezentowali wyniki kontrolowanych badań przeprowadzonych na 20 pacjentach poddanych wstrząsom elektrycznym lub magnetycznym. Autorzy wykazali, że u pacjentów po stymulacji magnetycznej czas odzyskania po zabiegu pełnej orientacji był krótszy, wymagali oni mniejszych dawek sukcylocholino, lecz równocześnie słabsza była u nich poprawa kliniczna (mniejsza redukcja punktacji w *Skali depresji Hamiltona*). Odnotowano także mało swoisty wpływ obu metod stymulacyjnych na czynność EEG.

Padeberg i wsp. (2007a) przyjęli, iż zabiegi magnetowstrząsowe mają wywoływać mniej nasilonych subiektywnych objawów ubocznych niż zabiegi EW. Pacjenci powinni szybciej odzyskiwać pełną orientację oraz przedzabiegową sprawność uwagi, mniej nasilona ma być u nich niepamięć wsteczna.

Wyniki ostatniej z większych prac klinicznych dotyczących porównania magneto- i elektrowstrząsów zaprezentowali Kirov i wsp. (2008). W badaniu przeprowadzonym u 11 pacjentów z rozpoznaniem opornej na leczenie wielkiej depresji autorzy zajęli się głównie problemem szybkości odzyskiwania orientacji po przeprowadzonym zabiegu, a nie oceną skuteczności przeciwdepresyjnej wymienionych wstrząsów.

Prawdopodobnie w związku ze słabszym polem generowanym przez stymulator MAGSTIM Theta (1,2 zamiast 2 T) efektywność wywoływania magnetowstrząsów była gorsza. Te udało się ostatecznie wyzwolić u 10 z 11 chorych poddanych badaniu. Stymulacja wykonywana w okolicy szczytu głowy skutkowałą napadem toniczno-klonicznym w 9 na 11 przypadków; z kolei ta sama stymulacja wykonywana nad okolicą przedczołową w linii środkowej była skuteczna w 3 na 7 zabiegów stymulacyjnych. Z podanego czasu trwania czynności napadowej (10–86 s, średnio 31,3 s) można wnosić, że spora część zabiegów magnetowstrząsowych – z perspektywy praktyki elektrowstrząsowej – miała charakter poronny. Przeprowadzone badanie potwierdziło, że odzyskanie pełnej pozabiegowej orientacji występowało wcześniej po zabiegach MST/MCT (7 min 12 s) niż po zabiegach EW (15 min 20 s). Pojawiające się po zabiegach stymulacji magnetycznej zaburzenia świadomości typu splątania były u pacjentów znacznie słabiej wyrażone (Kirov i wsp. 2008).

W pracy z 2007 r. Lisanby i Peterchev zestawili retrospektywne dane, iż dotychczas na całym świecie zabiegom magnetowstrząsowym poddano 45 pacjentów z rozpoznaniem odpornej na leczenie depresji. Większość badań poświęcona była jednak ocenie bezpieczeństwa metody MST/MCT, a nie klinicznego efektu przeciwdepresyjnego.

Ostatni – bodaj trzeci – opis kazuistyczny skuteczności przeciwdepresyjnej zaprezentowali Kayser i wsp. (2008), którzy poinformowali o skutecznym zastosowaniu MST/MCT w przebiegu epizodu depresyjnego u pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Większość opisu została jednak poświęcona informacjom dotyczącym natury samych napadów wstrząsowych (krótszy czas trwania napadu, niższa amplituda napadowego EEG, mniej nasilona ponapadowa supresja) niż klinicznemu opisowi depresji (wyjściowe i końcowe nasilenie objawów, dotychczasowy przebieg choroby i stosowane dotychczas leczenie).

Oprócz przytoczonych powyżej badań w ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji poglądowych dotyczących zabiegów magnetowstrząsowych MST/MCT (Braga i Petrides 2007; Carpenter 2006; Dumitriu i wsp. 2008; Eitan i Lerer 2006; George 2002; Holtzheimer i Nemeroff 2006a, 2006b, 2008; Kennedy i Giacobbe 2007; Lisanby 2002; Lisanby i wsp. 2003f; Schläpfer 2007; Tamaoki i Motohashi 2007).

Dalsze uwagi krytyczne względem terapii MST/MCT

Mimo upływu niemal 10 lat od pierwszego eksperymentu klinicznego z wykorzystaniem MST/MCT i ukazaniu się kilku, kilkunastu kolejnych prac na ten temat, nie wydaje się możliwe i celowe szersze zastosowanie techniki magnetowstrząsów w powszechnej praktyce klinicznej. Komercyjne stymulatory magnetyczne nie gwarantują parametrów stymulacji, które byłyby w stanie na drodze magnetycznej wyzwolić w sposób celowy oraz powtarzalny czynność napadową. Wprowadzenie ok. 2007 r. na rynek cewek stymulujących chłodzonych (cieczą lub powietrzem) nie stało się istotnym impulsem do zintensyfikowania badań nad terapią MST/MCT. Obecnie głównym czynnikiem limitującym generowanie impulsów magnetycznych o wysokiej amplitudzie i z dużą częstotliwością jest sam stopień mocy, tj. stymulator. Być może na uniknięcie tych ograniczeń pozwoli zastosowanie w badaniach cewek chłodzonych.

Cewki te, będąc bardziej odporne na przeciążenia termiczne, mogą wytrzymać dłuższą stymulację, generują jednak zwykle słabsze pole magnetyczne, co jest związane z grubszym płaszczem/skorupą cewki. Mimo to można przypuszczać, że wyzwalając czynność napadową dla mniejszej amplitudy bodźca, pozwolą na stymulację rTMS z jeszcze wyższymi częstotliwościami, niż jest to obecnie stosowane (> 40–50 Hz), co z kolei umożliwiłoby stosowanie komercyjnych stymulatorów.

Własne badania modelowe (Zyss i wsp. 2005a; Zyss i wsp. 2005b; Zyss i Sawicki 2007a) oraz kliniczne (Zyss i wsp. 2006a; Zyss i wsp. 2006b; Zyss i Sawicki 2007b; Zyss i wsp. 2007c) wykazują bowiem, że dla osiągnięcia określonego efektu biologicznego ważniejszy wydaje się być parametr częstotliwości stymulacji magnetycznej, a nie amplitudy. Przykładowo, w celu uzyskania za pomocą rTMS wartości prądowych w mózgu zbliżonych do tych, które osiągane są podczas zabiegu EW, konieczne byłoby zastosowanie cewek zasilanych prądami rzędu 15–25 kA (zwykle w stymulatorach TMS stosowane są prądy 5–8 kA). Techniczna realizacja takiego rozwiązania (duża cewka i układ zasilający o odpowiednich parametrach) wraz z zapewnieniem pacjentowi bezpieczeństwa nie byłaby raczej możliwa. Można założyć, że koszty związane z zaprojektowaniem, skonstruowaniem i przetestowaniem takiego urządzenia byłyby bardzo duże.

Alternatywą do znacznego zwiększenia natężenia – indukcji pola magnetycznego może być wykorzystanie wyższych częstości stymulacji. Pozwalają one, zgodnie z obserwacjami poczynionymi w badaniach elektrofizjologicznych, na zmniejszenie progu pobudliwości komórek nerwowych. Właśnie ta droga uznawana jest obecnie za potencjalnie możliwą do wyzwolenia czynności napadowej (Lisanby 2002). Autorzy tego opracowania w eksperymencie z początku 2006 r., wykorzystując minutową stymulację polem magnetycznym o indukcji 1,7 T i częstotliwości 50 Hz (generowanym przez prototypowy stymulator magnetyczny MS-3), spowodowali ujawnienie się czynności napadowej w EEG (bez klinicznych objawów napadu).

W kontekście przeprowadzonych badań wydaje się mało prawdopodobne opracowanie takich parametrów stymulacyjnych, aby z jednej strony stymulacja magnetyczna wywoływała kliniczny efekt przeciwdepresyjny, a z drugiej strony była bezpieczna, tj. nie wzbudzała czynności napadowej, która stanowi u przytomnego pacjenta, jakim jest zwykle pacjent podda-

wany stymulacji magnetycznej TMS, poważny niepożądany objaw uboczny o określonych implikacjach klinicznych oraz psychicznych. Tym samym celowe wywoływanie napadowości za pomocą stymulacji magnetycznej czyniłoby niezbędnym anestezyjologiczne zabezpieczenie pacjenta, co ogranicza możliwość stosowania techniki TMS.

Obecnie rozwiązania techniczne pozwalające na badania nad magnetowstrząsami mają firmy MAGSTIM (2008) oraz MAGVENTURE (2009). Ani stymulatory typu Rapid z 8 lub 16 (zamiast 4) modułami zasilającymi, ani też tzw. stymulator Theta firmy MAGSTIM nie są dostępne w komercyjnej sprzedaży. Można je zakupić jedynie na indywidualne zamówienie. Trudno w tym miejscu nie wspomnieć o olbrzymich kosztach pozyskania tego rodzaju sprzętu, o jego prototypowym charakterze oraz ograniczonym obszarze zastosowań.

Z końcem 2008 r. w ofercie firmy MAGVENTURE pojawił się komercyjny stymulator do wywoływania wstrząsów magnetycznych MagPro MST (modyfikowana wersja stymulatora MagPro). Stymulator ten ma umożliwić generowanie pola magnetycznego o indukcji do 2 T – z częstotliwością 100–250 Hz przez 1–6 s. Podane parametry zdają się być większe niż te oferowane w przypadku stymulatora MAGSTIM Theta. Aby zwiększyć moc urządzenia, zastosowano 2 dodatkowe moduły zasilania (MAGVENTURE 2009). Stymulator MagPro MST ma współpracować z 2 specjalnymi bliźniaczymi cewkami (Twin Coil) o kształcie konoidalnym. Na podstawie dostępnej dokumentacji nie można jednak stwierdzić, czy są to cewki chłodzone (mimo iż to firma MAGVENTURE opracowała konstrukcję cewek chłodzonych cieczo). Krótki okres od pojawienia się na rynku stymulatora MagPro MST powoduje, że nie ma jakichkolwiek wyników badań eksperymentalnych czy klinicznych, w których badacze wykorzystywaliby ten typ stymulatora, dlatego też trudno jest ocenić rzeczywistą skuteczność stymulatora MST, choćby w zakresie wyzwalania czynności napadowej. Z powyższych względów badania nad terapią magnetowstrząsową MST/MCT, i to jako metodą eksperymentalną, można przeprowadzić w kilku ośrodkach na świecie.

W pracy pogładowej z 2004 r. Lisanby przyznała, że nawet posiadany przez nią stymulator magnetyczny MST/MCT jest za słabym urządzeniem do badań klinicznych. Mógł on wprawdzie wygenerować bodziec o wartościach znacznie przekraczających próg drgawkowy

w eksperymentach na małpach, ale z trudem osiągających próg drgawkowy u człowieka. U ok. 20 pacjentów z depresją poddanych do 2004 r. stymulacji MST/MCT w aż 43% przypadków próg drgawkowy został osiągnięty dopiero po zastosowaniu maksymalnych wartości parametrów stymulacyjnych. Gdyby próg drgawkowy u tych chorych był nieco wyższy, nie udało się u nich wywołać czynności napadowej.

Tłumaczenie przez Lisanby (2004) oraz Lisanby i Petercheva (2007) nieefektywności stymulacji magnetycznej przeprowadzanej za pomocą bardziej ogniskującej cewki ósemkowej trudno zrozumieć wobec postulowanej wyższości miejscowo wywoływanej napadowości w trakcie stymulacji MST/MCT. Skuteczną czynność napadową przy zastosowaniu stymulacji magnetycznej udawało się natomiast osiągnąć głównie za pomocą nieogniskujących cewek okrągłych. Pośrednią siłą działania wykazywały się cewki o kształcie konoidalnym (siodłowym, stożkowym).

W tej samej pracy Lisanby (2004) przyznała, iż magnetowstrząsów nie udawało się wywołać w przypadku umiejscawiania cewki stymulującej nad okolicą przedczołową, a jedynie wówczas, gdy cewka ogniskowana znajdowała się nad wierzchołkiem głowy. Było to najpewniej związane z niższą wartością progu pobudzenia/drgawkowego kory ruchowej leżącej w bliskiej okolicy pod wierzchołkiem głowy niż kory okolic przedczołowych. Trudno jednak uznać za celowe stymulowanie kory ruchowej, skoro badania wykorzystujące techniki neuroobrazowania czynnościowego identyfikują metaboliczną dysfunkcję towarzyszącą epizodowi depresyjnemu właśnie w obrębie kory przedczołowej, a nie kory okolic ruchowych (Nahas i wsp. 2003; Stern i wsp. 2007).

W przypadku elektrowstrząsów, gdzie celem jest wyzwolenie uogólnionej czynności napadowej, która i tak obejmie swoim działaniem metabolicznie zaburzone okolice mózgu, nie jest do końca ważne, gdzie zostanie zainicjalizowana czynność napadowa. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych elektrody stymulacyjne można umieszczać nad półkulą niedominującą. Efektywność elektrowstrząsów byłaby lepsza, gdyby umieszczano elektrody stymulujące nie w typowych okolicach czołowo-skroniowych, lecz bardziej do tyłu i wyżej – bliżej okolicy ruchowej. Dobrymi miejscami do tego rodzaju stymulacji byłyby punkty wg Lancastera i wsp. (1958) lub Krzyżowskiego (1991), stosowane głównie dwustronnie. W związku z krótszą drogą do okolicy ru-

chowej mózgu oraz niskim progiem pobudzenia/drgawkowym tej okolicy kory mózgowej można by oczekiwać, że parametry bodźca stymulującego, a więc również i obciążenie energetyczne całej głowy/mózgu konieczne do wyzwolenia czynności napadowej, będą najniższe w porównaniu z innymi lokalizacjami elektrod. W takich warunkach wystarczająco silna czynność napadowa wzniecona w okolicy kory ruchowej nie uległaby w niej wygaszeniu, lecz mogłaby rozprzestrzenić się po całym mózgowiu. Tym samym dotarłaby również do zaburzonych metabolicznie struktur mózgowia, gdzie ujawniłaby działanie terapeutyczne. Ponieważ metoda MST/MCT pozwala na wywołanie u człowieka – głównie w okolicy ruchowej – jedynie niewielkiej, lokalnej czynności napadowej, która nie jest w stanie przemieścić się do innych okolic mózgu, należy uznać, że magnetowstrząsy w obecnych warunkach nie mogą się cechować znamioną skutecznością przeciwdepresyjną (podobnie jak w przypadku poronnych wstrząsów elektrycznych).

Kolejną niekorzystną przesłanką jest zaobserwowane przez Lisanby (2004) podwyższenie się progu drgawkowego wraz z kolejnymi zabiegami magnetowstrząsowymi. W przypadku małą zwiększenie to wynosiło ok. 31%, natomiast w przypadku ludzi aż 66,7%. Zjawisko to jest obserwowane również w przypadku stosowania elektrowstrząsów. Stymulatory do EW skonstruowane są najczęściej ze znacznym zapasem mocy (ładunku czy energii). Oznacza to, iż nawet przy wzroście progu drgawkowego możliwe okazuje się takie podwyższenie parametrów stymulacji, że w większości przypadków możliwe jest wyzwolenie czynności napadowej w trakcie kolejnej stymulacji (w razie potrzeby można nawet wykorzystać silniejsze bodźce stymulacyjne, przechodząc na zakres tzw. *double dose/energy*). Z kolei z prac Lisanby wynika, iż w przypadku stymulatorów magnetycznych stosowanych w technice MST/MCT (nawet tych modyfikowanych na indywidualne zamówienie) nie ma takiej rezerwy mocy. Lisanby (2004), niestety, nie podała, jak rozwiązała problem z pacjentami, u których z jednej strony wysoki próg drgawkowy wymagał już przy pierwszym zabiegu magnetowstrząsowym zastosowania maksymalnych ustawień parametrów stymulacji magnetycznej, a drugiej strony – zwiększył się po pierwszym lub kilku pierwszych zabiegach. W ich przypadku żaden z dostępnych stymulatorów magnetycznych nie byłby w stanie wywołać skutecznie wstrząsu magnetycznego. Lisanby nie poinformowała

również, czy tacy pacjenci byli wykluczani z badania klinicznego czy też kontynuowano u nich dalsze leczenie metodą elektryczną, tj. za pomocą zabiegów EW.

W przypadku elektrowstrząsów istnieje pewna zależność między siłą bodźca elektrycznego a końcowym efektem terapeutycznym. Im silniejszy bodziec, tym dłuższa czynność napadowa, a czas jej trwania jest jednym z głównych parametrów rokowniczych wysoce korelujących z ostatecznym efektem terapeutycznym (przeciwdepresyjnym). Stosowanie silnych bodźców stymulujących musi być jednak ostrożne i ograniczone, gdyż mogą one wywoływać niepożądane objawy uboczne (Weiner i wsp. 1986; Weiner i Krystal 1993). Dostępne obecnie stymulatory magnetyczne pozwalają na osiągnięcie jedynie progu drgawkowego, dlatego też znalezienie relacji między stymulacją z wartościami nadprogowymi a skutecznością terapii MST/MCT nie było możliwe do sprawdzenia.

Przedstawione poniżej dane mogą unaocznic problemy techniczne, z jakimi boryka się technika rTMS. W technice EW do uzyskania pobudzenia wykorzystuje się prądy o napięciu 100–300–400 V i natężeniu nieprzekraczającym 1 A (Zyss i wsp. 2007d). Tymczasem, aby uzyskać odpowiednie pole magnetyczne w technice rTMS, cewka stymulująca musi być zasilana napięciem rzędu 1000–3000 V i przepływa przez nią prąd o natężeniu 4000–7000 A. Prąd przepływa w uzwojeniu cewki oddzielonym od pacjenta zaledwie kilkumilimetrową warstwą izolatora. Cały układ musi być dla pacjenta bezpieczny pod względem elektrycznym, termicznym i mechanicznym. Aktualnie dostępne na rynku stymulatory i cewki osiągnęły granicę konstrukcyjnych możliwości materiałowych (Zyss 2007e).

Eschweiler w pracy z 2003 r. poinformował, że układ stymulatora magnetycznego wykorzystywanego w technice MST/MCT jest poddawany takim obciążeniom elektrycznym i termicznym, że po kilku stymulacjach dochodzi do uszkodzenia modułów zasilających.

Z technicznego punktu widzenia dużo łatwiej jest kontrolować i modyfikować prądy o natężeniu kilkuset miliamperów (elektrowstrząsy) niż kilku tysięcy amperów (magnetowstrząsy). Zabezpieczenie przeciwporażeniowe pacjenta i personelu w technice EW jest dużo łatwiejsze niż w przypadku metody rTMS. Aparat do EW jest przy tym zwykle małym, łatwo przenośnym urządzeniem elektromedycznym. Stymulatory rTMS do wywoływania magnetowstrząsów muszą być dodatkowo rozbudowywane o wiele elementów składowych (zasilacze, jednostki sprzę-

gające i monitorujące, przewody, cewki, statywy); są ciężkimi, trudnymi do przeniesienia „kombajnami”, niekiedy wymagającymi zasilania trójfazowego, których cena jest wielokrotnością kosztów zakupu aparatu do EW. Niełatwo określoną technikę medyczną uznać za terapeutycznie użyteczną w sytuacji, gdy wymaga posługiwania się prototypowymi urządzeniami, które są konstruowane na indywidualne zamówienie i w których posiadaniu są 2–4 ośrodki na świecie.

Ewentualne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania wstrząsów magnetycznych wydają się dla autorów niniejszego opracowania dość iluzoryczne. Możliwość uzyskania za pomocą magnetowstrząsów realnego zmniejszenia objawów ubocznych w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych w porównaniu z występującymi po zabiegach EW wydaje się mało prawdopodobna. Również obecnie w dużym zakresie można wpływać na nasilenie poznawczych objawów ubocznych towarzyszących zabiegom EW. Odpowiednio niższe ustawienie parametrów bodźca stymulującego (amplituda, częstotliwość, szerokość, czas trwania stymulacji, wreszcie ładunek czy energia) pozwala na uzyskanie krótszych napadów (30–40 s), bardziej bezpiecznych w zakresie funkcji poznawczych niż parametry wywołujące długą czynność napadową (1–2 min). Korzystny wpływ w zakresie ograniczenia zaburzeń funkcji poznawczych można osiągnąć także przez rzadsze wykonywanie zabiegów EW (2 vs 3 zabiegi w tygodniu). Można to również osiągnąć przez wykonywanie zabiegów w trybie jednostronnym, tj. z pewnym oszczędzaniem dominującej półkuli mózgu (Hese 2007).

Wszelkie porównania – co jest bardziej bezpieczne: terapia EW czy magnetowstrząsowa? – mają jednak znaczenie drugorzędne wobec faktu, że cała wiedza dotycząca rzeczywistej skuteczności przeciwdepresyjnej MST/MCT oparta jest na nie więcej niż 3 opisach kazuistycznych. Odnotowano brak nie tylko szerszych kontrolowanych i zaślepionych badań porównawczych, ale także kilku, kilkunastu prac pilotażowych opartych na małych grupach pacjentów. Padeberg i wsp. w 2007 r. oszacowali liczbę wszystkich pacjentów poddanych na całym świecie zabiegom magnetowstrząsowym na ok. 40, przy czym badania, jak już wcześniej wspomniano, dotyczyły głównie aspektów bezpieczeństwa, a nie efektywności klinicznej.

W nazwie techniki MST/MCT nadal znajduje się słowo „wstrząsy”, trudno zatem przypuszczać, aby magnetowstrząsy miały wzbudzać u potencjalnego pacjenta lub w opinii publicz-

nej mniejsze obawy i zastrzeżenia niż te związane z elektrowstrząsami.

Jak wynika z dotychczasowego piśmiennictwa (np. Abrams 2002), w najbliższej przyszłości badania nad magnetowstrząsami będą miały nadal charakter zdecydowanie bardziej poznawczy niż użytkowy.

Nawiązując do pytania postawionego w tytule pracy, należy stwierdzić, że technika magnetowstrząsów nie jest dziś i najpewniej w bliskiej przyszłości nie będzie użyteczną klinicznie metodą leczenia depresji. Może być natomiast użytecznym narzędziem w badaniach eksperymentalnych i klinicznych do wywoływania ograniczonej miejscowo czynności napadowej.

Piśmiennictwo

1. Abrams A. Magnetoconvulsive therapy. W: *Electroconvulsive therapy*. Abrams A (red.). Oxford University Press, Oxford, New York 2002; 252.
2. American Psychiatric Association (APA), Committee on ECT. Weiner RD, Coffey CE, Fochtmann LJ i wsp. (red.). *The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. APA, Washington 2001.
3. Braga RJ, Petrides G. Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29 (Suppl 2): 77-84.
4. Carpenter LL. Neurostimulation in resistant depression. *J Psychopharmacol* 2006; 20 (Suppl 3): 35-40.
5. d'Elia G, Ottosson JO, Strömberg LS. Present practice of electroconvulsive therapy in Scandinavia. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 577-581.
6. Dell'osso B, Carlo Altamura A. Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy. *World J Biol Psychiatry* 2008; 1-4: w druku.
7. Dumitriu D, Collins K, Alterman R, et al. Neurostimulatory therapeutics in management of treatment-resistant depression with focus on deep brain stimulation. *Mt Sinai J Med* 2008; 75: 263-275.
8. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 576-578.
9. Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 241-258.
10. Eschweiler GW. Magnetic seizure therapy (MST) als Weiterentwicklung der Elektrokampftherapie. W: *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Eschweiler GW, Wild B, Bartels M (red.). Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2003; 243-246.
11. George MS. New methods of minimally invasive brain modulation as therapies in psychiatry: TMS, MST, VNS and DBS. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65: 349-360.
12. Hese RT. Objawy niepożądane i powikłania związane z terapią EW. W: *Leczenie elektrowstrząsami w praktyce*

- klinicznej. Hese RT, Zyss T (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007; 68-76.
13. Holtzheimer PE 3rd, Nemeroff CB. Advances in the treatment of depression. *NeuroRx* 2006a; 3: 42-56.
 14. Holtzheimer PE 3rd, Nemeroff CB. Emerging treatments for depression. *Expert Opin Pharmacother* 2006b; 7: 2323-2339.
 15. Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Novel targets for antidepressant therapies. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 465-473.
 16. Huber R. Transkranielle Magnetstimulation und Elektroenzephalographie. W: *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Siebner H, Ziemann U (red.). Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007; 345-354.
 17. Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression – advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 279-287.
 18. Kirov G, Ebmeier KP, Scott AI, et al. Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 152-155.
 19. Kosel M, Frick C, Lisanby SH, et al. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2045-2048.
 20. Krzyżowski J. Leczenie elektrowstrząsami. LogoScript, Warszawa 1991.
 21. Lancaster NP, Steinert RR, Frost I. Unilateral electroconvulsive therapy. *J Ment Sci* 1958; 104: 221-227.
 22. Lefaucheur JP, Bruguières P, Ménard-Lefaucheur I, et al. The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: an illustrative case. *Neurophysiol Clin* 2007; 37: 265-271.
 23. Lisanby SH, Luber B, Schroeder C, et al. Magnetic stimulation therapy: a novel convulsive technique. *Biol Psychiatr* 1999; 45: 64-65S.
 24. Lisanby SH, Luber B, Finck AD, et al. Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates. *Arch Gen Psychiatry* 2001a; 58: 199-200; errata: *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 515.
 25. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, et al. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001b; 58: 303-305.
 26. Lisanby SH, Luber B, Barroilhet L, et al. Magnetic seizure therapy (MST): acute cognitive effects of MST compared with ECT. *J ECT* 2001c; 17: 77.
 27. Lisanby SH. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *J ECT* 2002; 18: 182-188.
 28. Lisanby SH, Moscrip T, Morales O, et al. Neurophysiological characterization of magnetic seizure therapy (MST) in non-human primates. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003a; 56: 81-99.
 29. Lisanby SH, Sackeim HA, Dwork A, et al. Effects of electrically and magnetically induced seizure on synaptic remodeling and mossy fiber sprouting in the primate hippocampus. *Amer College of Neuropsychopharmacology, 41st Annual Meeting, Porto Rico, San Juan, 2003. J ECT* 2003b; 19: 57A-58A.
 30. Lisanby SH, Sackeim HA, Dwork A, et al. Effects of electroconvulsive shock and magnetic seizure therapy on mossy fiber sprouting and cellular proliferation in the primate hippocampus. *Biol Psychiatry* 2003c; 53 (suppl): 173S.
 31. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, et al. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003d; 28: 1852-1865.
 32. Lisanby SH, Moscrip T, Morales O, et al. Neurophysiological characterization of magnetic seizure therapy (MST) in non-human primates. W: *Transcranial magnetic stimulation and transcranial Direct Current Stimulation. Proceedings of the 2nd International on Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium*. Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M (red.). Göttingen, 11-14 June 2003. Elsevier, Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo 2003. *Clinical Neurophysiology* 2003e; Suppl. 56: 81-99.
 33. Lisanby SH, Morales O, Payne N, et al. New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS Spectr* 2003f; 8: 529-536.
 34. Lisanby SH, Hussain MM, Morales OG, et al. Controlled clinical trial of the antidepressant efficacy of magnetic seizure therapy in the treatment of major depression. *American College of Neuropsychopharmacology, 42nd Annual Meeting, Porto Rico, San Juan, 2003g*: 166.
 35. Lisanby SH. Magnetic seizure therapy: development of a novel convulsive technique. W: *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment*. Lisanby SH (red.). Review of psychiatry. Vol. 23. American Psychiatric Press, Inc. Washington, London 2004; 67-98.
 36. Lisanby SH, Peterchev AV. Magnetic seizure therapy for the treatment of depression. W: *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*. Marcolin MA, Padberg F (red.). *Advances in Biological Psychiatry*. Vol. 23. Karger AG. Basel-Freiburg-Paris-London-New York-Bangalore-Bangkok-Singapore-Tokyo-Sydney 2007; 155-171.
 37. Loo C. TMS in the treatment of major depressive disorder. W: *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Wassermann EM, Walsh V, Epstein CM i wsp. (red.). Oxford University Press, Oxford, New York 2008; 47-56.
 38. MAGSTIM Company Limited (Magstim): materiały techniczne i informacyjne. Spring Gardens, Whitland, Carmarthenshire, 2008 (i z lat wcześniejszych): www.magstim.com.
 39. MAGVENTURE: materiały techniczne i informacyjne. Farum, 2009: www.magventure.com.
 40. Morales O, Luber B, Kwon E, et al. Prolactin response to convulsive therapy: magnetic seizure therapy (MST) versus electroconvulsive shock (ECS) in nonhuman primates. *J ECT* 2003; 19: 58A.
 41. Moscrip TD. A primate model of the cognitive effects of electroconvulsive shock (ECS) and magnetic seizure therapy (MST). ProQuest Company, Columbia University. Ann Arbor 2005.
 42. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, et al. Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 1-11.
 43. Nahas Z, Kozel FA, Li X, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5: 40-47.
 44. Ollendorf F. Beiträge zur Elektrodynamik des Elektroschoks. III. Der induktive Elektroschock. *Archiv für Elektrotechnik* 1964; XLVIII (6): 421-444.
 45. Padeberg P, Großheinrich N, Schlaepfer TE. Depressive Erkrankungen. W: *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Siebner H, Ziemann U (red.). Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007a; 609-620.
 46. Padberg F, Grossheinrich N, Pogarell O, et al. Efficacy and safety of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in affective disorders. W: *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Marcolin MA, Padberg F (red.). *Advances in Biological Psychiatry*. Vol. 23. Karger AG. Basel-Freiburg-Paris-London, New

- York-Bangalore-Bangkok-Singapore-Tokyo-Sydney 2007b; 53-83.
47. Schläpfer TE. Brain stimulation methods for resistance to therapy. *Nervenarzt* 2007; 78 (Suppl 3): 575-581.
48. Strömgren LS, Dahl J, Fjeldborg N, et al. Factors influencing seizure duration and number of seizures applied in unilateral electroconvulsive therapy. *Anaesthetics and benzodiazepines. Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 158-165.
49. Schutter DJ, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 91-97.
50. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 179-186.
51. Tamaoki T, Motohashi N. Other treatments for depressive patients. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 1655-1659.
52. Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, et al. Seizures in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996; 347: 825-826.
53. Weiner RC, Rogers HJ, Davidson JRT, et al. Effects of electroconvulsive therapy upon brain electrical activity. W: *Electroconvulsive therapy. Clinical and Basic research issues*. Malitz S, Sackeim HA (red.). *Ann NY Acad Sci* 1986; 462: 270-281.
54. Weiner RD, Krystal AD. EEG monitoring of ECT seizures. W: *The Clinical Science of Electroconvulsive Therapy*. Coffey CE (red.). *Progress in Psychiatry, American Psychiatric Press Inc., Washington-London* 1993; 93-109.
55. White PF, Amos Q, Zhang Y, et al. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: a novel therapy for severe depression. *Anesth Analg* 2006; 103: 76-80.
56. Zyss T, Sawicki B, Starzyński J, et al. Zjawiska fizyczne towarzyszące zabiegom elektrowstrząsowym i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej – analiza numeryczna. W: *Komputerowe wspomaganie badań naukowych. T. XII, KK Kowban* 2005. Wrocław, Polanica Zdrój 2005a; 289-294.
57. Zyss T, Sawicki B, Starzyński J, et al. Zagadnienia numeryczne dotyczące zjawisk fizycznych zachodzących w trakcie zabiegów elektrowstrząsowych i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. V Konferencja „Metody i systemy komputerowe”, Kraków 2005. W: *Computer Methods and Systems*. Tadeusiewicz R, Ligęza A, Szymkat M (red.). Vol. II. Regular session. Kraków 2005b; 479-482.
58. Zyss T, Zięba A, Dudek D, et al. Dwa przypadki ujawnienia się czynności napadowej EEG w przypadku zastosowania stymulacji magnetycznej mózgu z częstotnością 50 Hz. XVI Jubileuszowe Sympozjum Środowiskowe PTZE, Wista 2006a; 237-240.
59. Zyss T, Zięba A, Dudek D, et al. TMS w leczeniu depresji, czyli próba wyjaśnienia małej efektywności metody. TMS in treatment of depression or an attempt at explaining the poor effectiveness of the method. VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej. Kielce 2006. *Neurol Neurochir Pol* 2006b; 40 (supl. 2): 246-247.
60. Zyss T, Sawicki B. Porównanie technik elektrowstrząsów EW i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej TMS w modelu komputerowym głowy. XLII Zjazd Psychiatrów Polskich „Miejsce psychiatrii wśród nauk medycznych”, Szczecin 2007. *Psychiatr Pol* 2007a; XLI, 3, Suplement: 359-360.
61. Zyss T, Sawicki B. Porównanie technik elektrowstrząsów EW i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej TMS w modelu komputerowym głowy. XLII Zjazd Psychiatrów Polskich „Miejsce psychiatrii wśród nauk medycznych”, Szczecin 2007. *Psychiatr Pol* 2007b; XLI, 3, Suplement: 359-360.
62. Zyss T, Zięba A, Dudek D, et al. Stymulacja magnetyczna rTMS z częstotnością 50 Hz, czyli krok w kierunku terapii magnetowstrząsowej MST. XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Farmakoterapia, psychoterapia i rehabilitacja zaburzeń afektywnych. Zaburzenia afektywne – od teorii do praktyki”. Zakopane 2007c; 47-48.
63. Zyss T, Krawczyk A, Sawicki B. Biofizyka techniki elektrowstrząsowej. W: *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Hese RT, Zyss T (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007d; 7-23.
64. Zyss T. Nowe fizyczne metody leczenia depresji. W: *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Hese RT, Zyss T (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007e; 146-188.