

KOWALCZYK, Ilona, ZIELONKA, Bartłomiej, STAWIKOWSKI, Cezary, KRAWIEC, Paulina, MADEJ, Karolina, WOLANIN, Marta, WOLANIN, Izabela, STACHYRA, Bartłomiej, OSIŃSKA, Aleksandra and DENGLER, Barbara. Transcranial magnetic stimulation as a promising method of treatment in depression and various neuropsychiatric conditions. A literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;39(1):118-134. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.39.01.010>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44961>
<https://zenodo.org/record/8213493>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 07.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 31.07.2023. Published: 08.08.2023.

Transcranial magnetic stimulation as a promising method of treatment in depression and various neuropsychiatric conditions. A literature review

Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna jako obiecująca metoda leczenia depresji i wielu schorzeń neuropsychiatrycznych. Przegląd literatury

Ilona Kowalczyk¹, Bartłomiej Zielonka², Cezary Stawikowski³, Paulina Krawiec⁴, Karolina Madej⁵, Marta Wolanin⁶, Izabela Wolanin⁷, Bartłomiej Stachyra⁸, Aleksandra Osińska⁹, Barbara Dengler¹⁰

¹Ilona Kowalczyk

Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski CMKP in Warsaw

<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>

ilonaxkowalczyk@gmail.com

²Bartłomiej Zielonka

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>

bvrtlomiej.zi@gmail.com

³Cezary Stawikowski

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>

cezary.stawikowski@gmail.com

⁴Paulina Krawiec

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>

paulina.krawiec96@gmail.com

⁵Karolina Madej

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>

karolinamadej01@gmail.com

⁶Marta Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>

marta.wolanin03@gmail.com

⁷Izabela Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>

izabela-wolanin@wp.pl

⁸Bartłomiej Stachyra

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>

bartlomiej.stachyra@gmail.com

⁹Aleksandra Osińska

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>

aleksandraosinska23@gmail.com

¹⁰Barbara Dengler

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>

barbaradengler@poczta.fm

ABSTRACT

Background: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method of non-invasive and painless brain stimulation with an electromagnetic field, which induces changes in the electric field in the brain leading to the cortical activity modulation and stimulation of neurons. Currently, transcranial magnetic stimulation is increasingly used in the diagnosis and treatment of various neuropsychiatric conditions, such as depression, schizophrenia, neurodegenerative diseases, and more. TMS can be used as a method of enhancing the effect of pharmacotherapy as well as a regular treatment.

Aim of the study: The study's aim is to summarize the current state of knowledge on transcranial magnetic stimulation as a method of treatment in depression and various neuropsychiatric conditions.

Material and methods: The study is based on the literature available in scientific databases such as PubMed, using the following keywords: „transcranial magnetic stimulation”, „tms”, “depression” and “treatment-resistant depression”.

Results and conclusions: Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive, painless and generally safe method of diagnosis and treatment of many neuropsychiatric diseases, such as depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, neurodegenerative diseases, tinnitus, addiction to psychoactive substances and many more. TMS is a well-documented, approved, and recommended treatment primarily for treatment-resistant depression due to its effectiveness, mild side effect profile and good tolerability. Recently there are more and more reports on the effectiveness of TMS in the diagnosis and treatment of other neuropsychiatric conditions, but further research and setting guidelines are needed, so is increasing the availability of the method for patients.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, tms, depression, treatment-resistant depression

Wstęp

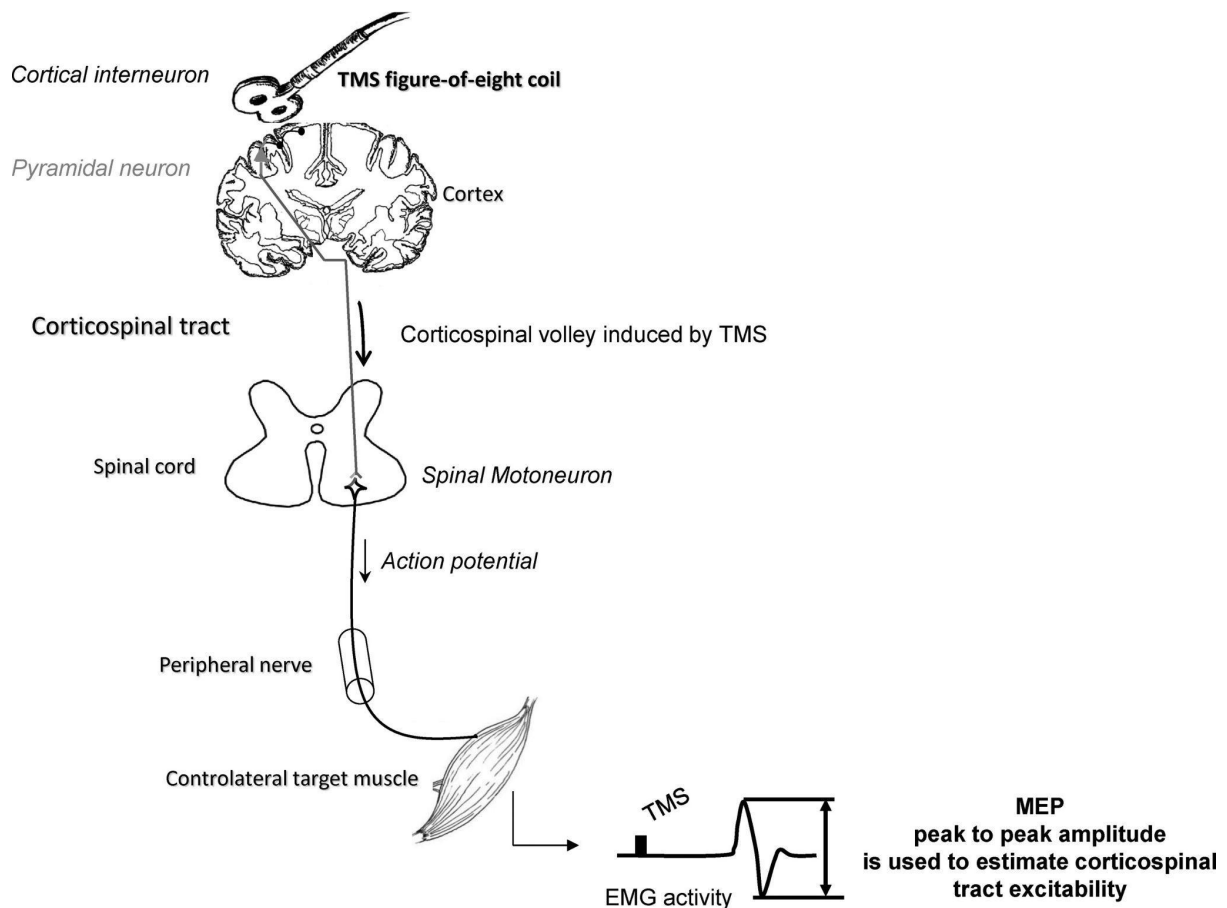
Przeznaczona stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation, TMS*) jest metodą nieinwazyjnej i bezbolesnej stymulacji mózgu za pomocą pola elektromagnetycznego, które wywołuje zmiany elektryczne w mózgu, powodując modulację aktywności kory mózgowej i stymulację neuronów. Jest to stosunkowo nowa metoda wykorzystująca odkrycie indukcji elektromagnetycznej przez Faradaya (rok 1831) i zastosowanie elektrofizjologii w leczeniu schorzeń układu nerwowego. Po raz pierwszy opis działania pola magnetycznego na układ nerwowy miał miejsce w 1896 roku, kiedy to odkryto występowanie reakcji wzrokowych jako odpowiedź na działanie pola magnetycznego na okolicę potyliczną (d'Arsolvan). W 1965 roku opisano stymulację magnetyczną nerwu twarzowego (Bickford, Freeming). W 1982 roku po raz pierwszy skonstruowano stymulator magnetyczny umożliwiający pobudzenie nerwów obwodowych i rejestrację potencjałów czynnościowych mięśni (Polson), natomiast w 1985 roku w Sheffield zespół inżynierów z Barkerem na czele skonstruowali stymulator magnetyczny o odpowiedniej sile działania, który umożliwił przezczaszkową stymulację pól kory mózgowej z jednoczesną rejestracją motorycznego potencjału wywołanego (*motor-evoked potential, MEP*) w mięśniach ręki. W latach 90. XX wieku zaczęły pojawiać się pierwsze opisy efektów stosowania TMS w zakresie zmian nastroju i objawów chorobowych u pacjentów. [1,2,3,21] Obecnie przezczaszkowa stymulacja magnetyczna znajduje coraz szersze zastosowanie kliniczne w terapii niektórych chorób i zaburzeń psychicznych, stosowana bezpośrednio lub jako metoda potencjalizująca działanie farmakoterapii oraz w diagnostyce i leczeniu schorzeń neurologicznych. Dokładny mechanizm magnetycznej stymulacji na komórki mózgowia nie jest jeszcze poznany i jest przedmiotem badań naukowych, jednak uważa się, że zmiany mogą zachodzić zarówno na poziomie pojedynczych neuronów, jak i całych sieci neuronalnych. Zaobserwowano również występowanie efektów TMS zarówno bezpośrednio po zabiegach, jak i w dłuższej obserwacji. [21] Głównym problemem tej metody leczenia jest jej ograniczona dostępność, gdyż wciąż niewiele ośrodków w Polsce ma dostęp do odpowiedniego sprzętu i wyszkolonego w tym kierunku personelu. [21]

Podstawy neurofizjologii

Przeznaczona stymulacja magnetyczna wpływa na neurony kory ruchowej i obwodowe sieci neuronalne poprzez stymulację pierwotnej kory ruchowej (M1). Gdy zadziała na nią bodziec o nadprogowej intensywności, dochodzi do aktywacji neuronów i przewodzenia impulsu drogą korowo-rdzeniową, co prowadzi do skurczu mięśni przeciwległych. Jest to

podstawą do rejestracji motorycznego potencjału wywołanego (MEP) mierzonego jako aktywność elektromiograficzna (EMG) za pomocą elektrod umieszczonych na powierzchni ciała, co z kolei pozwala określić próg pobudliwości korowo-rdzeniowej, czyli najmniejsze natężenie pola magnetycznego, które jest w stanie pobudzić neurony kory ruchowej. [1,2,8,10,18]

Simplified scheme of mechanism of action of TMS of the motor cortex



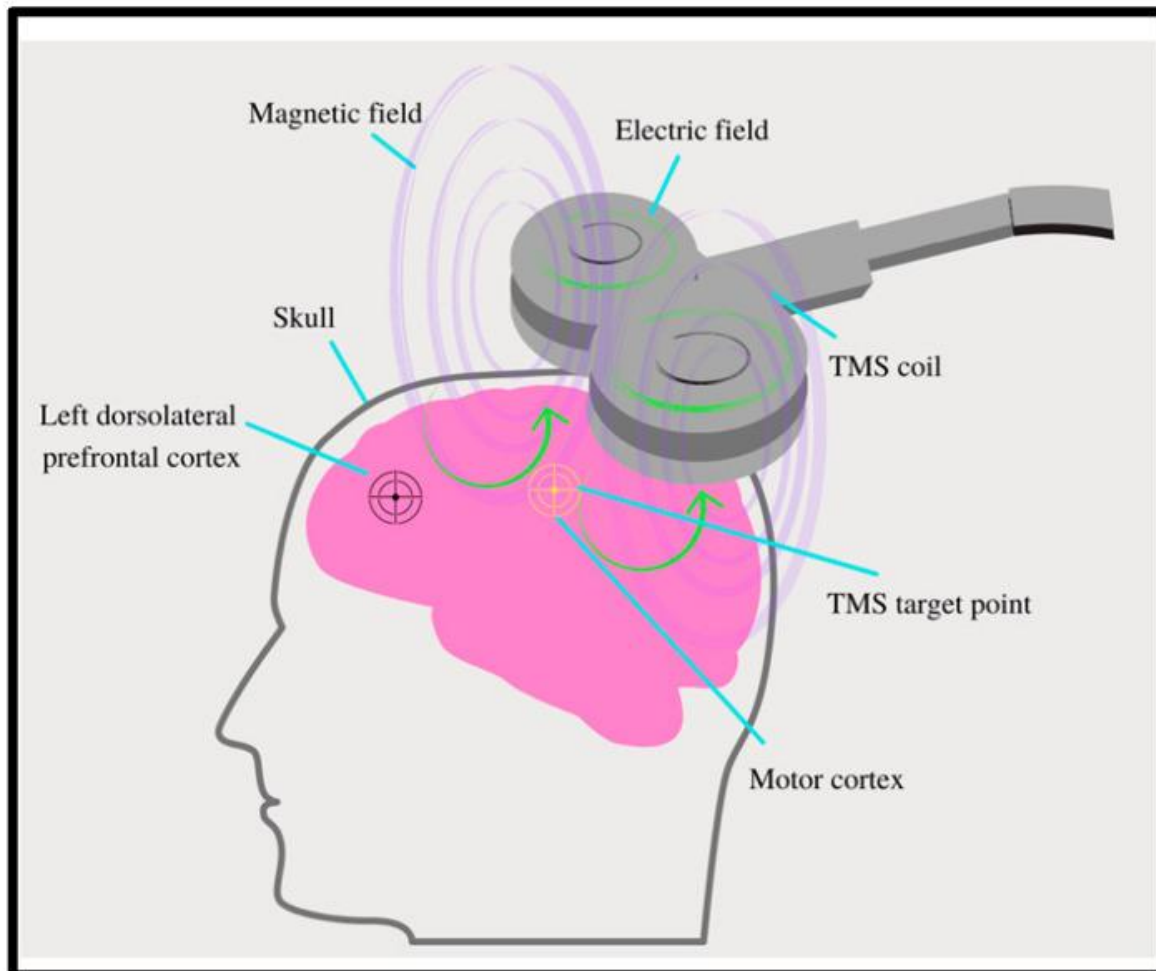
Rycina 1. Przechaszkowa stymulacja magnetyczna pobudza korę ruchową i aktywuje interneurony umiejscowione w płaszczyźnie równoległej do powierzchni mózgu. Następnie dochodzi do aktywacji komórek piramidalnych i przewodzenia pobudzenia drogą korowo-rdzeniową i w efekcie skurczu docelowego mięśnia po stronie kontralateralnej, wywołując motoryczny potencjał wywołany (MEP), który jest rejestrowany w elektromiografii (EMG). [2]

Opis metody

Podstawą działania TMS jest wytworzenie pola magnetycznego. Aparat do przechaszkowej stymulacji magnetycznej składa się ze stimulatora magnetycznego, który generuje prąd

przeptywający do podłączonej do niego cewki, indukując pole magnetyczne osiągające natężenie nawet do 3 Tesli. Wygenerowane przez cewkę pole magnetyczne oddziałuje na głębokość około 4 cm, co pozwala na przeniknięcie przez skórę, kości czaszki i opony mózgowo-rdzeniowe, umożliwiając stymulację tylko niektórych, położonych powierzchniowo struktur takich jak: kora mózgowa, kora mózdzku i rdzeń przedłużony do poziomu otworu owalnego. Ze względu na fizyczne właściwości pola magnetycznego nie jest możliwe pobudzenie struktur położonych niżej. [1,21] Pole magnetyczne indukuje zmiany pola elektrycznego w powyższych strukturach mózgowia, co w znacznym stopniu może wpływać na polaryzację i pobudliwość komórek nerwowych. [1,3,17,21] Impuls dostarczony wraz z wyładowaniem może modulować aktywność nerwową bezpośrednio i w sposób ukierunkowany przestrzennie i czasowo, prowadząc do depolaryzacji neuronów, modyfikacji pobudliwości wewnątrzkomórkowej i aktywacji struktur korowych. Działanie impulsu TMS na komórki mózgowia jest zależne od różnych czynników, takich jak: moc strumienia magnetycznego, czas trwania impulsu, kształt cewki stymulacyjnej, kierunek indukowanego prądu, specyficzna powtarzalność impulsów elektrycznych, odległość i orientacja przestrzenna pomiędzy źródłem pola magnetycznego a powierzchnią korową oraz struktura i aktywność kory mózgowej. [5,17] Badania wykazały, że impulsy o niskiej częstotliwości, w granicach 1-5 Hz mają działanie hamujące na neurony, a impulsy o częstotliwości wysokiej ≥ 5 Hz działają na komórki nerwowe pobudzająco. [21] Zastosowanie impulsów o określonych częstotliwościach i wzorach działania umożliwia modulowanie pobudliwości kory mózgowej także po czasie trwania zabiegu TMS, co znacznie zwiększa możliwości zastosowań terapeutycznych dla tej metody. [5] Ponadto zastosowanie TMS w połączeniu z zaawansowanymi technikami neuroobrazowania (EEG, fMRI, PET) umożliwiło odkrycie, iż zmiany wywoływane przez impulsy TMS są rozpowszechniane w pozostałych częściach mózgu poprzez dynamiczne interakcje sieci neuronalnych. [3,5] Siła impulsów stosowanych w terapii jest ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie progu pobudliwości ruchowej, który oznacza się poprzez rejestrację potencjału MEP mięśni ręki (najczęściej mięśni kciuka), czyli najmniejszego natężenia potrzebnego dla wywołania skurczu mięśni, podczas serii krótkich impulsów podanych przez cewkę umieszczoną na powierzchni czaszki pacjenta. [1] Miejsce przyłożenia głowicy określa się na podstawie pomiarów antropometrycznych czaszki pacjenta lub za pomocą rezonansu magnetycznego i nowoczesnych technik neuronawigacji. [21] Po ustaleniu indywidualnego miejsca przyłożenia cewki oraz progu pobudliwości pacjenta można rozpocząć zabieg stymulacji magnetycznej według protokołu stymulacji, który został opracowany dla danego schorzenia.

Podczas serii impulsów, przy każdym rozładowaniu słychać charakterystyczny “klik”, który może wywoływać dyskomfort u pacjenta i być wskazaniem do ochrony słuchu i używania zatyczek dousznych. Natomiast pole magnetyczne generowane przez cewkę nie powoduje indukcji prądu w skórze i kościach czaszki ze względu na ich względnie wysoką oporność elektryczną, dlatego też metoda ta nie jest dla pacjenta bolesna. [1,3]



Rycina 2. Przebieg zabiegu TMS: cewka podłączona do stymulatora magnetycznego jest umieszczona na skalpie pacjenta. Prąd elektromagnetyczny generowany przez cewkę jest aplikowany na skórę głowy w kierunku docelowego obszaru mózgu, powodując modulację pobudliwości komórek nerwowych. Lewa grzbietowo-boczna część kory przedczołowej (*left dorsolateral prefrontal cortex, L-DLPFC*) jest częstym miejscem wykorzystywanym podczas zabiegów TMS w schorzeniach takich jak: depresja, schizofrenia, szumy uszne. [19]

Zastosowanie TMS w leczeniu depresji

Depresja jest powszechnym zaburzeniem psychicznym. Według aktualnych na 2023 rok danych WHO (*World Health Organization*) na depresję cierpi 3,8% populacji światowej, w

tym 5% dorosłych (6% wśród kobiet i 4% mężczyzn, przy czym kobiety chorują około 50% częściej niż mężczyźni) i 5,7% osób powyżej 60 roku życia. Ponadto nawet ponad 10% kobiet ciężarnych oraz kobiet po porodzie doświadcza zaburzeń depresyjnych. Szacuje się, że na depresję choruje około 280 milionów na całym świecie. [7] Jest ona uznawana za główną przyczynę niepełnosprawności na świecie i główny czynnik ogólnego globalnego obciążenia chorobami. [4] Poza znacznie obniżoną jakością życia, depresja wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, której główną przyczyną są samobójstwa. Szacuje się, że każdego roku w wyniku samobójstwa umiera ponad 700 000 osób. Stanowi ono czwartą najczęstszą przyczynę śmierci osób w wieku 15-29 lat. [4,7] Istotnym jest też fakt, iż nawet około 20-40% pacjentów cierpiących na depresję nie zyskuje zadowalających efektów leczenia konwencjonalnymi metodami terapii zaburzeń depresyjnych, takimi jak farmakoterapia czy psychoterapia. Według niektórych źródeł nawet około 30% pacjentów wykazuje lekooporność, [5] za którą uważa się brak poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch terapii z użyciem leków przeciwdepresyjnych z dwóch różnych grup, w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni okres czasu. [23] Terapia zaburzeń depresyjnych przy pomocy przezczaszkowej stymulacji magnetycznej jest możliwa dzięki odkryciu charakterystycznego dla tej choroby sposobu aktywacji kory mózgowej w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (*left dorsolateral prefrontal cortex, L-DLPFC*), której neurony w prawej półkuli u osób chorujących na depresję wykazują podwyższoną aktywność, natomiast w lewej półkuli ich aktywność jest obniżona. Jest to podstawą do zastosowania terapii polegającej na hamowaniu neuronów DLPFC w prawej półkuli impulsami o niskiej częstotliwości lub stymulowaniu tych neuronów w półkuli lewej impulsami o wysokiej częstotliwości. Możliwe jest także jednoczesne działanie na obie półkule powyższymi metodami (*bilateral TMS*). [21,22] Istnieje wiele protokołów TMS dla depresji, a najczęściej stosowane są protokoły rTMS (*repetitive TMS*), z zastosowaniem wysokiej częstotliwości (nawet do 10 Hz) i stymulacji lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, w sesjach raz dziennie przez 4-6 tygodni. Opisuje się, że wskaźniki odpowiedzi na HF-rTMS (*high-frequency repetitive TMS*) wynoszą około 20-30%, a redukcja objawów często następuje jeszcze przed zakończeniem protokołu stymulacji. [4] Leczenie uważa się za nieskuteczne, gdy nie odnotowuje się zadowalającego efektu terapeutycznego po 20 sesjach. [21] Skuteczność terapii rTMS potwierdzono także w wielu randomizowanych i kontrolowanych badaniach, których przedmiotem było leczenie epizodów depresyjnych. W dużej metaanalizie wykazano skuteczność lewostronnej HF-rTMS, otrzymując odpowiedź na leczenie w 58% przypadków i remisję u 37% chorych. Z kolei dzięki prawostronnej LF-rTMS (*low-frequency*

repetitive TMS) uzyskano remisję u 35% pacjentów. [21] Wysoka skuteczność rTMS wykazana w badaniach klinicznych spowodowała zatwierdzenie przez FDA (*Food and Drug Administration*) w 2008 roku TMS jako metodę leczenia depresji lekoopornej. [3,5] Natomiast protokoły aTMS (*accelerated TMS*) polegają na optymalizacji dawkowania stymulacji magnetycznej. Przeprowadzono badania kliniczne, w których sesje TMS odbywały się od 2 do nawet 10 razy dziennie, a odstęp pomiędzy nimi wynosił od 12 minut do 2 godzin, co łącznie dawało od 15.000 do nawet 90.000 dostarczonych bodźców. Stwierdzono wówczas poprawę w zakresie występowania myśli samobójczych, bezpieczeństwo metody pod względem działań niepożądanych oraz szybką odpowiedź na leczenie (nawet w ciągu kilku dni), co uznano za teoretyczne zalety protokołów aTMS i podstawę do dalszych badań. [4]

Ważnym aspektem klinicznym jest depresja oporna na leczenie u osób w podeszłym wieku, ze względu na częstsze jej występowanie niż w populacji pacjentów młodszych. Ze względu na często obserwowaną obecność chorób współistniejących, pacjenci po 60 roku życia wykazują zmniejszone prawdopodobieństwo odpowiedzi na konwencjonalne metody leczenia depresji, a także częściej występuje u nich niekorzystny przebieg choroby i zwiększone ryzyko nawrotu. [5] Dlatego też istnieje konieczność zastosowania metody leczenia, która skutecznie zmniejsza objawy depresyjne, z jednoczesnym uwzględnieniem wielolekowości pacjenta, obniżonej wydolności organizmu i potencjalnego obniżenia funkcji poznawczych. Do niefarmakologicznych metod o wyższym profilu działania zalicza się przezczaszkową stymulację magnetyczną, która ma bezpieczniejszy profil skutków ubocznych niż farmakoterapia czy elektrowstrząsy. U osób starszych należy wziąć pod uwagę obecność atrofii czołowej, której poziomy mogą znacznie różnić się w populacji pacjentów po 60 roku życia. Jest to istotny aspekt ze względu na wyniki badań, które wskazują na mniejsze efekty kliniczne leczenia w przypadku większej odległości pomiędzy skórą głowy, czyli miejscem przyłożenia cewki TMS, a korą czołową, co najprawdopodobniej wynika ze zmniejszonej siły pola elektrycznego w miejscu docelowym działania impulsu TMS. Dlatego też celem kompensacji efektu atrofii czołowej zaleca się indywidualizację intensywności stymulacji pod kątem opisywanej wyżej odległości. [5] Ponadto istnieją badania, według których na końcowy efekt kliniczny wpływa także całkowita liczba impulsów TMS. W jednym z badań opisano eksperyment z udziałem dwóch grup pacjentów. W pierwszej z nich chorzy przechodzili zabieg TMS, w trakcie którego otrzymali łącznie 12.000 impulsów, natomiast pacjenci z grupy drugiej 18.000 impulsów. W wynikach tego badania uzyskano lepszą odpowiedź kliniczną i odsetek remisji (kolejno

39,4% i 27,3%) w grupie drugiej, czyli przy całkowitej liczbie impulsów 18.000, w porównaniu do grupy z 12.000 impulsów (kolejno 33,3% i 13,3%). Podobne wyniki otrzymano przy wydłużonym czasie leczenia. Dlatego zasadną wydaje się hipoteza, iż u pacjentów starszych, ze względu na obniżoną aktywność mechanizmów neuroplastyczności, aby podnieść skuteczność leczenia należy zwiększyć całkowitą liczbę otrzymywanych impulsów i wydłużyć cykl leczenia w porównaniu z pacjentami młodszymi. Obecnie szacuje się, że tylko około 50% z lekooporną depresją uzyskuje poprawę kliniczną, z czego zaledwie 25-30% osiąga remisję. [5]

Wstępne badania sugerują także możliwość zastosowania i potencjalną skuteczność powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej o wysokiej częstotliwości (HF-rTMS) w leczeniu objawów depresyjnych, w tym depresji lekoopornej i redukcji ryzyka samobójczego u nastolatków i młodych dorosłych.[6]

Zastosowanie TMS w leczeniu i diagnostyce innych chorób neuropsychiatrycznych

Schizofrenia

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, na którą cierpi około 1% populacji. Istotą tego schorzenia jest dezintegracja psychiczna wraz z zespołami objawów: pozytywnymi (urojenia, omamy, omamy rzekome) i negatywnymi (ambiwalencja, anhedonia, apatia, bladość afektu, formalne zaburzenia myślenia), czemu towarzyszą zaburzenia funkcji poznawczych (zaburzenia uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych). Patofizjologia schizofrenii ciągle nie jest dokładnie poznana, jednak wiodąca teoria etiopatogenezy wskazuje na znaczącą rolę nieprawidłowości w neuroprzekaznictwie dopaminergicznym, opisywanych jako wzrost syntezy, uwalniania i koncentracji dopaminy w szczelinach synaptycznych. Ma to przełożenie na postępowanie kliniczne, gdyż podstawowym mechanizmem działania wszystkich znanych leków przeciwpsychotycznych jest antagonizm w stosunku do receptorów dopaminy. Wykazują one największą skuteczność w leczeniu objawów pozytywnych. [10,11] Farmakoterapia lekami przeciwpsychotycznymi obarczona jest wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych, ponadto uważa się, że nawet około 30% pacjentów nie reaguje na leczenie pomimo odpowiedniej blokady receptorów dopaminergicznych. [11] Liczne badania mające na celu poznanie podstaw patofizjologii schizofrenii wykazały niedobór neuroplastyczności kory ruchowej u chorych. U pacjentów z przewlekłą, długotrwałą schizofrenią opisano deficyty plastyczności ogniskowej o cechach długotrwałego wzmocnienia indukowanego przez stymulację asocjacyjną. [11] Przeprowadzono metaanalizę 57 badań, w których wzięło udział łącznie 2633 pacjentów ze

schizofrenią (większość uczestników) lub zaburzeniami schizoafektywnymi i stwierdzono pozytywny wpływ leczenia TMS na objawy negatywne schizofrenii w porównaniu z leczeniem pozorowanym. W badaniach poddawano stymulacji kilka różnych obszarów mózgu, po czym analizy poszczególnych grup wykazały, że stymulacja grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej w lewej półkuli (L-DLPFC) może przynieść szczególne korzyści w redukcji objawów negatywnych, co potwierdzały wcześniejsze badania, w których odkryto odwrotną korelację między wielkością płata czołowego a metabolizmem glukozy w komórkach nerwowych i nasileniem objawów negatywnych. Z powyższych badań wynika, iż TMS, a szczególnie stymulacja L-DLPFC przy zastosowaniu częstotliwości >1 Hz może być skuteczną metodą leczenia objawów negatywnych w schizofrenii. [12] Inny sposób zastosowania TMS w schizofrenii sugerują badania, w których wykorzystano metody łączone TMS-EEG i TMS-EMG do przewidywania progresji choroby od czasu wystąpienia objawów prodromowych do rozwinięcia pierwszego epizodu psychotycznego i pełnoobjawowej schizofrenii. [11]

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive-compulsive disorder, OCD*) jest zaburzeniem psychicznym, które objawia się obecnością natrętnych myśli (obsesje) i/lub czynności (kompulsje). Szacuje się, że OCD dotyka około 1,2% populacji rocznie, a w ciągu całego życia to zaburzenie może wystąpić u nawet 2,3% ludzi na świecie. [13] Przebieg jest najczęściej przewlekły, może być ciężki i znacząco obniżać jakość życia. Część pacjentów nie reaguje na konwencjonalne metody leczenia OCD, takie jak: zapobieganie ekspozycji, psychoterapia poznawczo-behawioralna (*cognitive-behavior therapy, CBT*) oraz farmakoterapia, głównie lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*). [9,13,14] Alternatywą dla takich pacjentów jest powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna określana jako głęboka TMS (*deep transcranial magnetic stimulation, dTMS*), zatwierdzona przez FDA jako metoda leczenia OCD. Wykorzystuje ona specjalnie zaprojektowaną cewkę w kształcie litery H, która dociera do głębszych struktur w porównaniu z typowymi cewkami stosowanymi w TMS. Obszar oddziaływania dTMS obejmuje struktury linii środkowej mózgu, a także neurony przysrodkowej części kory przedczołowej (*medial prefrontal cortex, mPFC*) i przednią część kory zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex, ACC*), które to uważa się za obszary wykazujące zwiększoną aktywność w OCD. Ponadto przeprowadzono badanie z użyciem powyższej metody, z podwójnie ślepą próbą 99 osób dorosłych, którzy

wcześniej wykazali ograniczoną odpowiedź na leczenie konwencjonalne. Na leczenie dTMS odpowiedziało 38% pacjentów, podczas gdy na leczenie pozorowane tylko 11%. [9]

Choroby neurodegeneracyjne

Choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się postępującym uszkodzeniem komórek nerwowych prowadząc do ich śmierci. Jest to grupa schorzeń o niejednorodnym przebiegu i obrazie klinicznym, a zaburzenia mogą objawiać się jako deficyty różnych funkcji w zależności od zajętego procesem chorobowym obszaru mózgu: funkcji poznawczych, wykonawczych, motorycznych. Do chorób neurodegeneracyjnych zalicza się przede wszystkim: choroby neuronu ruchowego (*motor neurone disease, MND*), w tym stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*), demencje, których najczęstszą postacią jest choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*) oraz zaburzenia z grupy parkinsonizmu (choroba Parkinsona, *Parkinson's disease, PD*). Przechwytowa stymulacja magnetyczna, jako metoda umożliwiająca ocenę funkcji kory mózgowej i sieci korowordzeniowych *in vivo*, może mieć istotne znaczenie w badaniu patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych, ich diagnostyce oraz śledzeniu przebiegu i postępowania w czasie w korelacji z obrazem klinicznym. Ze względu na ograniczony zakres stymulacji głównie do struktur korowych, coraz częściej wraz z TMS stosuje się równocześnie metody neuroobrazowania takie jak EEG czy fMRI. [8] Połączenie TMS z elektroencefalografią jest szczególnie przydatnym narzędziem diagnostycznym w badaniach nad patofizjologią chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ umożliwia pomiar aktywności dowolnego obszaru kory mózgu z dokładnością do milisekund, a także oddzielne pomiary dynamiki zarówno układu pobudzającego jak i hamującego. To sprawia, że uzyskiwane podczas TMS-EEG pomiary są wyjątkowo wrażliwe na stan mózgu, jego dojrzewanie i starzenie się. [11,15]

Szumy uszne i niedosłuch

Szum uszny opisywany jest jako odbieranie dźwięku przy braku zewnętrznego bodźca słuchowego. Szacuje się, że dotyczy nawet 10-15% populacji na świecie. Schorzenie to znacząco obniża jakość życia pacjentów, może prowadzić do osłabienia i utraty słuchu, depresji czy myśli samobójczych. [16,19] Istnieje kilka hipotez na temat patofizjologii szumów usznych, a jedna z nich zakłada uszkodzenie lub nieprawidłowości drogi nerwowej od komórek rzęsatych ślimaka, przez nerw słuchowy aż do struktur korowych, co może prowadzić do zmian neuroplastyczności powodujących wzrost aktywności kory słuchowej (*auditory cortex, AC*) lub innych obszarów mózgu, prowadząc do percepcji dźwięku. [16,19]

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna jako metoda umożliwiająca modulację neuronalną określonych obszarów mózgu została poddana badaniom celem określenia skuteczności w leczeniu szumów usznych i niedosłuchu. Zaobserwowano znaczną poprawę dolegliwości, w tym intensywności szumu usznego, poziomu irytacji i jakości życia pacjentów. [19] Jedno z badań wykazało redukcję nasilenia szumów usznych u 45% badanych, natomiast aż u 32% doszło do wyleczenia, a efekty utrzymywały się od 6 do nawet 10 miesięcy. [16]

Uzależnienia od substancji psychoaktywnych

Liczne badania wykazały, iż zarówno ostre jak i przewlekłe zażywanie substancji psychoaktywnych używanych rekreacyjnie, takich jak kofeina, nikotyna, alkohol czy konopie indyjskie może modulować pobudliwość korową i korowo-rdzeniową w warunkach fizjologicznych, co jest przedmiotem badania, wpływa na odczyt i może być mierzone za przy pomocy TMS. Sugerowano możliwość wdrożenia powyższych ustaleń do badań przesiewowych, jednak wciąż brakuje dostatecznych informacji i wytycznych. [20]

Działania niepożądane TMS

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna jest uważana za bezpieczną metodę leczenia, która wykazuje na ogół rzadkie i niegroźne działania niepożądane. Do najczęstszych skutków ubocznych TMS zalicza się: ból głowy (z reguły krótkotrwały, ustępujący samoistnie lub po podstawowych środkach przeciwbólowych), miejscowy dyskomfort w miejscu przyłożenia cewki magnetycznej, zawroty głowy, łzawienie po stronie miejsca stymulacji. Rzadziej zdarzają się urazy akustyczne, najczęściej w postaci szumu akustycznego, które mogą być spowodowane natężeniem dźwięku wyładowania cewki magnetycznej, zwłaszcza w wyniku nałożenia przewodzenia dźwięku przez przewód słuchowy i kości czaszki. Ryzyko zwiększa się w przypadku stymulacji okolic kory słuchowej oraz u pacjentów przyjmujących leki o działaniu ototoksycznym. Wśród działań niepożądanych TMS zgłaszanych bardzo rzadko wymienia się napady drgawkowe uogólnione i objawy hipomaniakalne. Napad drgawkowy to najpoważniejsze działanie niepożądane, może wystąpić w wyniku przekroczenia mocy terapeutycznej lub w wyniku przewagi działania pobudzającego nad hamującym w szczelinach synaptycznych (szczególną uwagę należy zwracać na pacjentów stosujących leki obniżające próg drgawkowy). Ryzyko jego wystąpienia szacuje się jednak na mniej niż 1 na 30.000 sesji terapeutycznych lub mniej niż 1 na 1000 ekspozycji pacjenta. Jako potencjalne skutki uboczne odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia objawów psychicznych, takich jak: niepokój, drażliwość, psychoza i myśli samobójcze, jednak brak jest

jednoznacznych dowodów potwierdzających ich związek z ekspozycją na TMS. Ponadto nie zaobserwowano działań niepożądanych u personelu wykonującego zabiegi TMS, nawet w przypadkach narażenia na oddziaływanie pola magnetycznego, jednak uważa się, że konieczne są dalsze badania w tym zakresie. [3]

Wnioski

Przeznaczona stymulacja magnetyczna jest nieinwazyjną, bezbolesną i na ogół bezpieczną metodą diagnostyki i leczenia wielu schorzeń neuropsychiatrycznych, takich jak między innymi: depresja, schizofrenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, choroby neurodegeneracyjne, szumy uszne czy uzależnienie od substancji psychoaktywnych. TMS jest dobrze udokumentowaną, zatwierdzoną i zalecaną metodą leczenia przede wszystkim w depresji lekoopornej, ze względu na skuteczność, łagodny profil skutków ubocznych i dobrą tolerancję leczenia. Pojawia się coraz więcej doniesień o skuteczności TMS w diagnostyce i leczeniu innych chorób neuropsychiatrycznych, jednak potrzebne są dalsze badania i ustalenie wytycznych postępowania, a także zwiększenie dostępności tej metody dla pacjentów.

Oświadczenia

Materiały dodatkowe

Źródła obrazków zawartych w artykule:

Ryc. 1 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065715000792?via%3Dihub>

Ryc. 2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8622674/>

Autorskie Wkłady

Konceptualizacja, I. Kowalczyk, B. Zielonka; zbieranie i analiza danych, B. Zielonka, C. Stawikowski, B. Stachyra; pisanie — oryginalne przygotowanie projektu, I. Kowalczyk, P. Krawiec, K. Madej, A. Osińska; pisanie — recenzja i redagowanie, I. Kowalczyk, I. Wolanin, M. Wolanin, B. Dengler.

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Artykuł nie otrzymał żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

W artykule przeanalizowano dostępne publicznie zbiory danych, dostępne m.in. na platformie PubMed.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Referencje

1. Antczak J, Rakowicz M. Przechczaszkowa stymulacja magnetyczna w praktyce klinicznej. *Neurologia po Dyplomie* 2013; 8 (6): 28-37.
2. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Volume 58, Issue 4, 2015, Pages 208-213, ISSN 1877-0657, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>.
3. Koutsomitros T, Evagorou O, Schuhmann T, Zamar A, Sack AT. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054> / *Psychiatriki* 2021, 32:S90–S98.
4. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, Croarkin PE. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019 Mar;273:770-781. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.041. Epub 2018 Dec 7. PMID: 31207865; PMCID: PMC6582998.
5. Cappon D, den Boer T, Jordan C, Yu W, Metzger E, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression. *Ageing Res Rev.* 2022 Feb;74:101531. doi: 10.1016/j.arr.2021.101531. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34839043; PMCID: PMC8996329.
6. Croarkin PE, Nakonezny PA, Deng ZD, Romanowicz M, Voort JLV, Camsari DD, Schak KM, Port JD, Lewis CP. High-frequency repetitive TMS for suicidal ideation in adolescents with depression. *J Affect Disord.* 2018 Oct 15;239:282-290. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.048. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30031247; PMCID: PMC6431788.
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> - WHO official website, depressive disorder current information

8. Rawji V, Latorre A, Sharma N, Rothwell JC, Rocchi L. On the Use of TMS to Investigate the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol*. 2020 Nov 3;11:584664. doi: 10.3389/fneur.2020.584664. PMID: 33224098; PMCID: PMC7669623.
9. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2021 Jan 1;178(1):17-29. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20111601. PMID: 33384007; PMCID: PMC8091795.
10. Vittala A, Murphy N, Maheshwari A, Krishnan V. Understanding Cortical Dysfunction in Schizophrenia With TMS/EEG. *Front Neurosci*. 2020 May 28;14:554. doi: 10.3389/fnins.2020.00554. PMID: 32547362; PMCID: PMC7270174.
11. di Hou M, Santoro V, Biondi A, Shergill SS, Premoli I. A systematic review of TMS and neurophysiological biometrics in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2021 Dec 21;46(6):E675-E701. doi: 10.1503/jpn.210006. PMID: 34933940; PMCID: PMC8695525.
12. Lorentzen R, Nguyen TD, McGirr A, Hieronymus F, Østergaard SD. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022 Apr 9;8(1):35. doi: 10.1038/s41537-022-00248-6. PMID: 35853882; PMCID: PMC9261093.
13. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(8):787-807. doi: 10.2174/1570159X17666190409142555. PMID: 30963971; PMCID: PMC7059162.
14. Pellegrini L, Garg K, Enara A, Gottlieb DS, Wellsted D, Albert U, Laws KR, Fineberg NA. Repetitive transcranial magnetic stimulation (r-TMS) and selective serotonin reuptake inhibitor-resistance in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis and clinical implications. *Comprehensive Psychiatry*, Volume 118, 2022, 152339, ISSN 0010-440X, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2022.152339>.
15. Kallioniemi E, Saari J, Ferreri F, Määttä S. TMS-EEG responses across the lifespan: Measurement, methods for characterisation and identified responses. *Journal of Neuroscience Methods*, Volume 366, 2022, 109430, ISSN 0165-0270, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2021.109430>.
16. Galal S, Ismail N, Niel G. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Tinnitus

- Management. *Cent Asian J Glob Health*. 2020 Mar 31;9(1):e356. doi: 10.5195/cajgh.2020.356. PMID: 35866094; PMCID: PMC9295851.
17. Roth Y, Zibman S, Pell GS, Zangen A, Tendler A. Revisiting the Rotational Field TMS Method for Neurostimulation. *J Clin Med*. 2023 Jan 27;12(3):983. doi: 10.3390/jcm12030983. PMID: 36769630; PMCID: PMC9917411.
 18. Caipa A, Alomar M, Bashir S. TMS as tool to investigate the effect of pharmacological medications on cortical plasticity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (3): 844-852. DOI: 10.26355/eurrev_201802_14321.
 19. Denton AJ, Finberg A, Ashman PE, Bencie NB, Scaglione T, Kuzbyt B, Telischi FF, Mittal R, Eshraghi AA. Implications of Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment Modality for Tinnitus. *J Clin Med*. 2021 Nov 20;10(22):5422. doi: 10.3390/jcm10225422. PMID: 34830704; PMCID: PMC8622674.
 20. Turco CV, Arsalan SO, Nelson AJ. The Influence of Recreational Substance Use in TMS Research. *Brain Sci*. 2020 Oct 18;10(10):751. doi: 10.3390/brainsci10100751. PMID: 33080965; PMCID: PMC7603156.
 21. Wiczorek T, Kobyłko A, Stramecki F, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment of psychiatric disorders – review of current studies. *Psychiatria Polska*. 2021;55(3):565-583. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/115556.
 22. Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 3, pp 273-284 <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.273>
 23. Poleszczyk A. Postępowanie w depresji lekoopornej. *Neurologia po Dyplomie* 2016; 04. <https://podyplomie.pl/neurologia/22329,postepowanie-w-depresji-lekoopornej>.