

TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE A JEJÍ MOŽNOSTI V PSYCHIATRII

MUDr. Jan Tuček

Psychiatrické oddělení Nemocnice České Budějovice

Na přelomu tisíciletí je obtížné otevřít noviny nebo sledovat televizi a nenajít informace o tom, jak mohou magnety ovlivnit naše zdraví. Jen málokdy pocházejí tato prohlášení z dvojité slepých kontrolovaných studií a je velmi často obtížné odlišit zrna od plev. Současná móda týkající se magnetizmu se podobá módě z počátku dvacátého století, kdy byly nabízeny, někdy až dotěrným způsobem, výhody přímé elektrické a slabé magnetické stimulace. V současné době, která je poznamenána velkým nadšením pro účinek magnetického pole, dochází k rozvoji nové metody, používající silné magnetické pole k ovlivnění mozkové aktivity – transkraniální magnetické stimulaci (TMS).

Klíčová slova: transkraniální magnetická stimulace, deprese, nežádoucí účinky.

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND ITS POSSIBILITIES IN PSYCHIATRY

Summary: At the beginning of the new millenium it is very hard to open newspapers or watch TV and not find information about how magnets can influence our health. But these data are rarely cited as from double-blinded, controlled studies, and it is very difficult to sort out all this information. The current interest in magnetism resembles the similar trend at the beginning of the 20th century when the advantages of direct electric and weak magnetic stimulation were offered as therapy, sometimes in quite an intrusive way. The present time is now marked by huge excitement in the effect of the magnetic field and a novel method using a strong magnetic field to influence brain activity, transcranial magnetic stimulation, has been proposed and developed.

Key words: transcranial magnetic stimulation, depression, side effects.

Historický vývoj magnetické stimulace

Možnost neinvazivní a fokální stimulace mozku pomocí magnetického pole byla vždy velmi dráždivou představou. D'Arsonval v roce 1896 a Thompson v roce 1910 postavili velké elektromagnetické stimulatory, které ale nemohly vytvořit magnetické pole o dostatečné intenzitě (1). Až v roce 1985 Barker (2) vyvinul generátor magnetického pole, který byl schopen aktivovat kortikální neurony. Barkerův přístroj se skládal ze stimulační cívky spojené s kondenzátorem schopným vytvořit dostatečně silný elektrický proud ve velmi krátkém časovém intervalu. Na stejném principu jsou založeny všechny současné přístroje.

První práce týkající se této tématiky jsou práce Galvaniho a Volty, kteří již na konci 18. století ukázali, že elektrický proud může ovlivnit činnost svalů a nervů. Více než jedno století je známo, že elektrina a magnetismus jsou na sobě závislé. Proud procházející cívku vyvolává magnetické pole kolmé ke směru proudu procházejícímu cívku. Pokud je vodivé prostředí, jako je mozek, vystaveno účinku střídavého magnetického pole, dochází k indukci proudu v tomto vodivém prostředí. Indukovaný proud má stejný směr, ale opačný smysl než je proud v cívce. TMS je proto někdy nazývána jako „bezelektrodová“ elektrická stimulace, aby se zdůraznilo, že magnetické pole funguje jako médium mezi elektrickým proudem v cívce a indukovaným elektrickým proudem v mozku (3) (obrázek 1).

Postup

Transkraniální magnetická stimulace je neurofyzilogická technika, která umožňuje indukci proudu v mozkové tkáni pomocí magnetického pole, které prochází měkkými tkáněmi a lebkou bezpečně a bezbolestně. Při TMS prochází proud cívku z měděného drátu, která je uzavřena do plastového pouzdra a je umístěna nad hlavou jedince. Tato cívka

se podobá pádlu nebo velké lžici a v místě aplikace je držena buď výzkumníkem nebo je mechanicky fixována zařízením, které připomíná stojan mikrofónu (obrázek 2).

Jak proud prochází cívku, dochází k indukci magnetického pole, které proniká měkkými tkáněmi a lebkou a v mozkové tkáni indukuje elektrický proud. Průchod proudu cívku je doprovázen hlasitým zvukem, který připomíná cvaknutí. Účinek magnetického pole a indukovaného proudu v mozku je bezbolestný. Mohou se vyskytnout nepříjemné pocity způsobené kontrakcí hlavových svalů nebo aktivací nervů, které se v těchto místech nacházejí.

TMS byla poprvé použita v polovině osmdesátých let dvacátého století a je používána v klinické neurofyzilogii ke studiu vláken, které přenášejí informaci o pohybech z mozkové kůry do prodloužené míchy a svalů. Tato technika je považována za bezpečnou a je součástí standardních klinických testů v neurologii v mnoha zemích.

Repetitivní TMS

Technický rozvoj přístrojů používaných pro TMS umožnil na konci osmdesátých let aplikovat TMS v sériích mnoha stimulů během sekundy. Tato forma TMS se nazývá repetitivní TMS (rTMS). Při rTMS jsou stimuly aplikovány do stejné oblasti mozku několikrát za sekundu nepřetržitě po dobu několika sekund. Mohou se lišit počtem stimulů za sekundu, silou stimulu, dobou trvání stimulace, intervalem mezi jednotlivými sériemi (train) stimulů, celkovým počtem sérií a celkovým počtem stimulů v daném sezení a polohou mozku vůči cívce. Všechny tyto aspekty rTMS se označují jako parametry stimulace. Repetitivní TMS je dobrou pomůckou ve výzkumu mozkových funkcí, ale její význam je potvrzen i dvojité slepými studiemi v léčbě deprese (Pascual-Leone, a kol.; George a kol. 1997).

Repetitivní TMS je možné použít ke studiu různých mozkových funkcí jako je řeč, paměť, zpracování zrakových informací nebo pozornost. Navíc je možné, že rTMS je schopna změnit aktivitu mozkové oblasti i po proběhlé rTMS. Zdá se, že je možné zvýšit nebo snížit funkci určité mozkové oblasti po dobu minut, hodin, dnů nebo dokonce týdnů, pokud je rTMS opakovaně aplikována po několik dnů za sebou. Tím se otevřela možnost použít rTMS v terapii neurologických a psychiatrických nemocí.

Subjekty studované v rTMS studiích plní různé motorické, vizuální nebo behaviorální požadavky, například počítačový test před, po nebo během aplikace rTMS. Repetitivní TMS může být aplikována v jednom sezení, nebo v různých sezeních v různých dnech. V závislosti na účelu studie mohou být pomocí rTMS ovlivněny jednotlivé nebo mnohočetné mozkové oblasti. Většinou se výzkumníci zajímají o to, zda a jak rTMS mění dané mozkové funkce nebo příznaky určité nemoci. Protože rTMS je experimentální metodou, měli by zkoumaní jednotlivci podstoupit tuto metodu jen v rámci výzkumného protokolu, který je schválen etickou komisí. Před zahájením výzkumu musí zkoumaný jedinec porozumět účelu studie, designu studie a způsobu a množství rTMS, které obdrží. Navíc musí být zkoumaný jedinec informován o možných rizicích a nežádoucích účincích rTMS a preventivních krocích. Všichni jedinci musí být před zahájením studie požádáni, aby podepsali informovaný souhlas.

Nežádoucí účinky

Hlavním problémem při použití rTMS je možnost vyvolání záchvatu nebo epileptických konvulzí i u jedinců bez predispozic. Riziko je nízké, jeho hodnota je 1 z 1 000 studií a méně. Navíc výzkumníci používající rTMS vyvinuli bezpečnostní postupy, které upozorňují na vhodné parametry stimulace, kterými je možné minimalizovat riziko záchvatu. Je důležité si uvědomit, že záchvat vyvolaný rTMS nikdy nevedl k rozvoji epilepsie a nepředstavoval ani riziko vzniku dalších nevyprovokovaných záchvatů. Navíc záchvaty vyvolané rTMS se objevily během rTMS studie nebo okamžitě po ní. U záchvatů vyvolaných rTMS nelze očekávat, že by ovlivnily zkoumané jedince hodiny nebo dny po proběhlé TMS. Celkem byla ve světové literatuře podána zpráva o méně než 10 záchvatech způsobených rTMS. Většina z nich se objevila v časných studiích, které byly určeny k hodnocení bezpečnosti rTMS. Záchvat přesto zůstává možným nežádoucím účinkem rTMS a laboratoře, ve kterých je rTMS prováděna, musí být plně vybaveny pro terapii tohoto nežádoucího účinku. Jedinci, u kterých je tato metoda aplikována, jsou pečlivě monitorováni. Ve studiích používajících rTMS monitorování bezpečnostních postupů zahrnuje videozáznam, neurofyzilogický záznam aktivity mozku (EEG) a svalů (EMG). Monitorování pomáhá odhalit časné známky záchvatu a tak předcházet jejich výskytu.

Další možný nežádoucí účinek rTMS zahrnuje bolest hlavy nebo krku způsobenou svalovým napětím přibližně u 3 ze 100 studovaných jedinců. Většinou se jedná o mírnou nepohodu, která velice dobře reaguje na aspirin nebo na jiná běžná analgetika.

Repetitivní TMS může také způsobit zvonění v uších nebo dokonce přechodnou ztrátu sluchu, pokud zkoumaný jedinec nemá během aplikace rTMS zátky do uší. Tato ochrana snižuje toto riziko.

Repetitivní TMS může také způsobit problémy s pamětí a jiné kognitivní poruchy. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují velmi zřídka, jsou mírné a přechodné. Většina studií neshledala žádné nežádoucí účinky rTMS na mentální schopnosti. Přesto ale několik studií uvedlo tyto nežádoucí účinky a je nutné je brát vážně a pokračovat ve vhodném sledování tohoto možného nežádoucího účinku (tabulka 1).

Relativní a absolutní kontraindikace

Jedinci, kteří uvažují o účasti ve studii rTMS, musí vědět, že existují relativní a absolutní kontraindikace rTMS. Jedinci s kovem v hlavě, kromě úst, jsou většinou kontraindikováni. Mezi ně patří osoby se střepinami po střelných zraněních, šrouby a klipy po chirurgických výkonech kromě situací, kdy jsou známy fyzikální vlastnosti kovového předmětu a kdy existuje vážný důvod pro použití rTMS. Jedinci se srdečními pacemakery a implantovanými lékovými pumpami by se většina rTMS studií neměli účastnit. TMS by také neměla být provedena na elektricky vnímavých tkáních. Osoby s vážným srdečním onemocněním mají zvýšené riziko při účasti v rTMS studiích. Osoby se zvýšeným intrakraniálním tlakem mají také zvýšené riziko záchvatu a nesmí jim být aplikována rTMS. Z rTMS studií musí být také vyloučeny těhotné ženy nebo ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět. Je zapotřebí velké opatrnosti při aplikaci rTMS jedincům s anamnézou záchvatů, s epilepsií vyskytující se v rodinné anamnéze a u pacientů užívajících léky, které mohou zvyšovat riziko záchvatů.

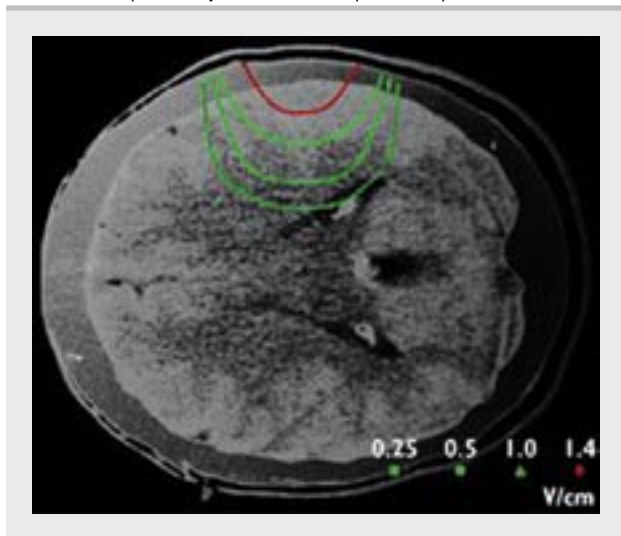
Závěr

TMS si již našla své místo ve světě neurověd. V neurologii je její využití zcela odůvodněné a je poměrně široce používána. V psychiatrii jsme zatím na začátku pochopení

Tabulka 1. Nežádoucí účinky TMS (podle Wassermana (4))

známé vedlejší účinky	teoretické vedlejší účinky
vyvolání záchvatu	histotoxicita
ovlivnění kognitivních funkcí	kindling
ovlivnění nálady	dlouhodobá potenciace přenosu na synapsích
přechodné ovlivnění hladiny hormonů	nepříjemné subjektivní vnímání vyvolaného záchvatu s omezením sociálních kontaktů
přechodné ovlivnění počtu lymfocytů	
přechodné zvýšení sluchového prahu	
lokální bolest a bolest hlavy	
popálení v místě přiložení elektrody	
<i>Kindling - tato teorie vychází z fyziologických pozorování, která ukázala, že přerušované podprahové elektrické nebo chemické stimuly v limbickém systému způsobují zvýšenou neuronální depolarizaci. Systém, regulovaný na vysoké úrovni, který obsahuje řadu zpětnovazebných smyček, vykazuje zvyšující se odpověď k opakovaným stimulům. Nakonec dosáhne bodu, kdy není zapotřebí žádného stimulu, aby pokračoval v odpovědi.</i>	

Obrázek 1. MRI zobrazení mozku se zakreslením měření elektrického pole. Červená křivka představuje oblast, ve které probíhá depolarizace buněk.



významu TMS pro náš obor. Ocitáme se zřejmě v podobné situaci jako byli psychiatři v době, kdy Cerletti a Bini v roce 1938 poprvé aplikovali ECT, či když se k nám začaly dostávat první zprávy o účincích nových léků jako byla neuroleptika. Na jedné straně nadšení pro novou metodu a způsob léčby, který by snad mohl pomoci pacientům trpícím duševní poruchou, na druhé straně opatrnost a skepse, v současné době možná umocněná pokrokem a našimi zkušenostmi. Nedůvěra přijímat vše nové má v člověku velmi hluboké kořeny, což nám umožňuje skutečně, jak již bylo uvedeno v úvodu, „oddělit zrna od plev“. Magnetizmus a účinky magnetického pole jsou v současné době velmi diskutované a mezi lidmi je magnetizmus a jeho vliv na lidské zdraví velmi populární. To by mohlo napomoci psychiatrii alespoň částečně odložit stigma některých terapií, jejichž účinek byl sice prokázán, ale díky medializaci a nesprávnému výkladu je široká veřejnost vůči nim zaujatá (např. ECT). Na druhé straně klade na psychiatrii poměrně vysoké nároky nevydat se na tenký led spekulací a dojmů, ale skutečně sledovat na vědeckém podkladě účinek TMS. V současné době řada studií potvrdila anitidepresivní účinek. Nastává spíše období, kdy je nutné sjednotit metodologii postupu v této terapii. Dále se otevírají dosud jen tušené oblasti jako jsou obsedantně kompulzivní poruchy, úzkostné stavy a schizofrenie. To vše jsou oblasti, kde byl výzkum teprve zahájen a jakékoli závěry by byly v současné době pouhou spekulací, která není podložena dostatečně

Literatura

1. Hasey GM. Transcranial magnetic stimulation: using a law of physics to treat psychopathology. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24(2): 97-101.
2. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 26-37.
3. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiat* 1999; 56: 300-311.

Obrázek 2. Typické umístění pacienta a terapeuta v průběhu TMS



rozsáhlými studiemi. Ale i výsledky dosud zveřejněných studií nás opravňují k mírnému optimizmu.

Domnívám se, že TMS nebude nikdy metodou první volby v terapii depresi. Přístrojové vybavení je na naše poměry poměrně drahou záležitostí a požadavky kladené na bezpečnost aplikace vyžadují, aby byla podávána v lůžkových zařízeních s dostupnými odborníky, kteří mohou zasáhnout v případě nutnosti. Možnosti TMS vidím zatím hlavně v léčbě depresi, které nereagují na dosavadní léčbu. Oblast psychotických depresí bude zřejmě i nadále doménou elektrokonvulzivní terapie (ECT), zatímco v terapii rezistentní deprese bez psychotických příznaků bude mít i TMS své místo.

Svou roli TMS hraje i ve výzkumu psychiatrických nemocí, hlavně v oblasti funkčního zobrazování. Hodně práce čeká na výzkumníky při objasňování mechanismů účinku.

TMS představuje v současné době metodu, která se pomalu dostává do podvědomí široké světové psychiatrické veřejnosti. Dá jistě větší práci dohonit ujíždějící vlak, než se v něm vézt. K tomu, abychom do tohoto vlaku mohli nasednout i my, jsem chtěl tímto článkem alespoň trochu napomoci.

4. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop in the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 108: 1-16.