

## Neuronavigacinės ir standartinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos, gydant depresiją, palyginimas

---

**V. Valiulis\***

**G. Gerulskis\*\***

**K. Dapšys\***

**R. Stonkus\*\*\***

**A. Šiurkutė\*\*\*\***

**V. Mačiulis\*\*\*\***

*\*Vilniaus universiteto  
Neurobiologijos ir  
biofizikos katedra;  
Respublikinė Vilniaus  
psichiatrijos ligoninė*

*\*\*Respublikinė Vilniaus  
psichiatrijos ligoninė*

*\*\*\*Vilniaus universiteto  
Neurobiologijos ir  
biofizikos katedra*

*\*\*\*\*Respublikinė Vilniaus  
psichiatrijos ligoninė;  
Vilniaus universiteto  
Psichiatrijos klinika*

**Santrauka.** Transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) – tai plačiai taikoma vaistams atsparios depresijos gydymo priemonė. Gausūs tyrimai šioje srityje rodo, kad TMS depresijos gydymo tiek klinikinis efektas, tiek fiziologiniai pokyčiai kartais gana daug skiriasi. Kai kurių nesutapimų gali atsirasti dėl TMS ritės pozicionavimo netikslumų, būdingų standartiems metodams. Dėl to pabandėme įvertinti ir palyginti klinikinius ir fiziologinius TMS terapijos efektus, gautus naudojant neuronavigacinę sistemą ir standartinės ritės pozicionavimo priemones. Tyrime dalyvavo 74 pacientai (57 moterys, 17 vyrų, amžiaus vidurkis – 49,2 metų). 50 pacientų gydyti standartinio pozicionavimo TMS, 24 pacientams stimuliacijos sritys nustatytos naudojant neuronavigacinę sistemą. Abiejų grupių pacientams taikyti arba aukšto dažnio (10 Hz), arba žemo dažnio (1 Hz) TMS protokolai. Po terapinio kurso nustatėme reikšmingus skirtumus tarp grupių pagal MADRS testo įverčius (11,3 % didesnis įverčių sumažėjimas ir 32 % daugiau pacientų su ryškiu klinikiniu efektu neuronavigacijos grupėje). Naudojant neuronavigacinę sistemą, aukštas EEG dažnių galių pokyčių kintamumas, stebėtas taikant standartinį metodą, taip pat sumažėjo. Abiejų dažnių TMS protokolų taikymo atveju, dėl neuronavigacinės TMS įtakos nustatytas tik delta dažnio galios padidėjimas. Šie rezultatai rodo, kad neuronavigacinės sistemos naudojimas gali padidinti klinikinį TMS efektyvumą ir sukelti universalesnius fiziologinius pokyčius.

**Raktažodžiai:** transkranijinė magnetinė stimuliacija, TMS, neuronavigacija, depresija, EEG.

Neurologijos seminarai 2013; 17(57): 210–216

---

### IVADAS

Afektiniai sutrikimai yra vieni dažniausiai pasitaikančių psichiatrinų sutrikimų. Įprastinės antidepresinės gydymo priemonės, tokios kaip vaistai ir psichoterapija, ne visada padeda pasiekti pageidaujamą terapinį efektą, dėl to jas vis dažniau papildoma ar netgi keičia alternatyvūs gydymo metodai. Vienas šių metodų – transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS) – pastaruoju metu sparčiai populiarėja ir plinta kaip medikamentinei terapijai atsparios depresijos

gydymo būdas ir kaip perspektyvi tyrimų sritis, dėl kurios kyla mokslinės diskusijos. TMS – tai neinvazinė metodika, įgalinanti veiksmingai koreguoti smegenų žievės sužadintamumo lygį.

Nors dauguma tyrimų, analizuojančių kelių savaičių TMS terapijos kurso poveikį depresijos simptomams, įrodė, kad ši metodika pasižymi reikšmingu antidepresiniu poveikiu, pranokstančiu placebo poveikį [1], tačiau gaunami rezultatai skiriasi, o tikslus TMS veikimo mechanizmas, gydant afektinius sutrikimus, iki šiol nėra žinomas. Dėl to kyla ginčų parenkant konkrečiam pacientui tinkamus TMS parametrus ir interpretuojant tyrimų rezultatus, kurių įvairovė apsunkina objektyvią analizę ir trukdo daryti apibendrinančias išvadas [2].

Dažniausiai klinikiniuose depresijos tyrimuose naudojami TMS protokolai yra aukšto dažnio (10 Hz) stimuliacija virš kairės prefrontalinės dorsolateralinės žievės

---

#### Adresas:

Vladas Valiulis  
Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė,  
Parko g. 15, LT-11205 Vilnius  
El. paštas vladas.valiulis@gmail.com

(PFDLŽ) [3] ir žemo dažnio (1 Hz) stimuliacija virš dešinės PFDLŽ [4]. Konkretaus protokolo parinkimui paprastai įtakos turi afektinio sutrikimo pobūdis (vyraujant adinaminei depresijai, taikoma aukšto dažnio TMS, žemi dažniai naudojami esant nerimastingai depresijai). Nepaisant iš esmės atvirkščio lokalaus fiziologinio efekto (aukšto dažnio TMS sužadina stimuliuojamą smegenų žievės sritį, o žemo dažnio – slopina) [5], šie du protokolai iš esmės neskiria klinikiniu efektyvumu [6–10].

Neurofiziologiniai depresijos ir TMS tyrimai taip pat pasižymi rezultatų įvairove. Grin-Yatsenko su bendraautoriais (2009) tyrimas atskleidė, kad jau ankstyvoje depresijos stadijoje pacientų EEG užrašams būdingas beta, alfa ir teta dažnių galios sustiprėjimas momeninėse ir pakaušio skiltyse [11]. Kai daugelis tyrėjų pripažįsta, kad depresijos pasireiškimas sietinas su lėtesnių bangų (teta ir alfa) galios sustiprėjimu, suintensyvėjęs beta dažnis turėtų indikuoti nerimo simptomų stiprėjimą [10]. TMS terapijos poveikio EEG ritmams tyrimai yra negausūs ir kontraversiški. Loo su bendradarbiais (2001) bei Spronk su kolegomis (2008) savo tyrimuose bandė įvertinti 10 Hz TMS virš kairės PFDLŽ poveikį depresijos pacientų EEG, tačiau jiems nepavyko surasti universalių specifinių pokyčių [12, 13]. Vis dėlto vertėtų paminėti faktą, kad kai kuriems Spronk ir kolegų (2008) tyrimo pacientams buvo užfiksuotas delta dažnio galios sustiprėjimas dešiniajame pusrutulyje po TMS terapijos. Aukšto dažnio TMS tyrimas su sveikais savanoriais taip pat parodė delta dažnio galios padidėjimą [14], reikšmingas delta dažnio galios padidėjimas dešiniajame pusrutulyje bei centrinėse ir momeninėse skiltyse taip pat užfiksuotas ir EEG tyrimuose po viso 10 Hz TMS terapijos kurso [10]. Dar mažiau tyrėjų bandė ištirti žemo dažnio TMS terapijos poveikį EEG ritmams: negausiuose tyrimuose, išskyrus subtilią kaktinės alfa dažnio asimetrijos kaitą, jokių reikšmingų EEG dažnių galios spektrų pokyčių nerasta [10].

Galima teigti, kad rezultatų nesutapimams TMS tyrimuose įtakos turi skirtingai parenkami stimuliacijos parametrai. Dažniausiai pasitaikantys parametru neatitikimai atsiranda dėl stimuliacijos taikinio (PFDLŽ) lokalizavimo, taikant netikslus metodus [15]. Taikant standartinę lokalizacijos metodą, PFDLŽ zona nustatoma apibrėžtu atstumu nuo kitos funkcinės smegenų žievės srities (motorinės žievės zonos). Tokiu atveju, PFDLŽ pozicijos variacijos gali atsirasti dėl žymėtos kepurės pasislinkimo ir individualių atstumo skirtumų tarp PFDLŽ ir motorinės žievės. Tyrimai rodo, kad standartinio metodo PFDLŽ lokalizacijos paklaida paprastai siekia 1–2 cm [2], viename tyrimo net 54 % pacientų užfiksuota paklaida viršijo 2 cm [16]. Ahdab ir kolegų (2010) teigimu, standartinio TMS ritės pozicionavimo netikslumai bent jau iš dalies lemia TMS depresijos terapijos poveikių skirtumus, keliančius sumaištį šioje srityje [2]. Siekiant sudaryti sąlygas tiksliai, atkartojamiems ir atkuriamiems klinikiniams TMS tyrimams, būtina panaudoti priemones, užtikrinančias tikslų ir individualių TMS pozicionavimą ir dozavimą [17].

TMS taikinio lokalizaciją galima pagerinti pritaikius neuronavigacinę sistemą pagal individualią paciento sme-

genų anatomiją [2]. Naudojant neuronavigaciją, stimuliacijos taikiny parenkamas pagal tiksliai koordinatas individualiai sudarytame smegenų žemėlapyje, todėl panaikinama individualių anatominių variacijų įtaka, o TMS ritės pozicionavimo paklaida siekia tik 1–2 mm. Todėl įmanoma užtikrinti optimalų ir atkartojamą TMS taikinio lokalizavimą, kartu išgryninant ir sustiprinant terapinį TMS efektą. Metaanalizės rodo, kad TMS efektyvumas reikšmingai išauga optimizuojant stimuliacijos parametrus [16], o tinkamas pozicionavimas, kiekvienu atveju, kokybiškai pagerina klinikinį poveikį [18].

## TYRIMO TIKSLAS

Šio mūsų tyrimo tikslas yra palyginti standartinio pozicionavimo metodo ir neuronavigacinės TMS poveikius klinikiškiams depresijos simptomams. Taip pat siekiama nustatyti, kaip tikslesnis ritės pozicionavimas neuronavigacine sistema lemia fiziologinius EEG pokyčius aukšto ir žemo dažnių TMS protokolų atveju, tikintis priartėti prie tikslesnio ir universalesnio TMS fiziologijos apibrėžimo.

## METODIKA

**Tiriamieji.** Tyrime dalyvavo 74 pacientai (57 moterys, 17 vyrų, amžiaus vidurkis – 49,2 metų, SN = 12,53 metų), kuriems diagnozuotas vaistams atsparus depresinis sutrikimas (61 pacientas) arba depresinio tipo šizoafentinis sutrikimas (13 pacientų). Kiekvienas tiriamasis pasirašė rašytinį sutikimą dalyvauti tyrime. Pasirinkti pacientai negydyti tricikliais antidepresantais. Prieš procedūras taikytas farmacinis gydymas stabiliomis dozėmis buvo tęsiamas ir TMS kurso metu.

50 pacientų gydyti standartinio pozicionavimo TMS, 24 tiriamiesiems TMS atlikta neuronavigacine sistema. Iš pirmosios grupės 26 pacientams taikyta aukšto dažnio (10 Hz) TMS virš kairės PFDLŽ, likusiems 24 – žemo dažnio (1 Hz) TMS virš dešinės PFDLŽ. Neuronavigacijos pacientų grupėje aukšto dažnio TMS taikyta 13, žemo – 11 pacientų. Psichiatras paskyrė skirtingo dažnio protokolus, atsižvelgdamas į tai, ar depresijos forma buvo apatinė-adinaminė (aukštas dažnis), ar nerimastinga (žemas dažnis). Pasirinkto protokolo procedūros buvo atliekamos penkias dienas per savaitę, visas terapinis kursas truko nuo dviejų iki trijų savaičių (10–15 procedūrų).

**Įranga.** TMS procedūros atliktos „Medtronic Magpro X100“ stimulatoriumi su „MagVenture Cool Coil B65“ aštuoniukės formos rite. Neuronavigaciniam ritės pozicionavimui naudota „Localite TMS Navigator MR-less“ sistema. EEG užrašai atlikti „EBNeuro Galileo Mizar EEG“ aparatūra.

**Procedūros.** TMS metu naudoti bifaziniai 280 trukmės impulsai. Standartinio pozicionavimo stimuliacijos atveju kairės PFDLŽ taikiny buvo parenkamas 6 cm atstumu priešakyje dešinės rankos *abductor pollicis brevis*

motorinės zonos, dešinės PFDLŽ taikiny s atitinkamai buvo nustatomas 6 cm atstumu priešakyje kairės rankos *abductor pollicis brevis* motorinės zonos. „Localite“ neuronavigacinėje sistemoje abiejų pusrutulių PFDLŽ taikiniai buvo pažymimi paciento galvai adaptuotame MNI žemėlapyje pagal Talairach koordinacių sistemą, remiantis Teneback ir kt. (1999) TMS SPECT tyrimo koordinatėmis (-40; 48; 32 – kairiajai PFDLŽ ir atitinkamai 40; 48; 32 – dešiniajai PFDLŽ) [19]. Aukšto dažnio TMS stimuliuota kairė PFDLŽ, žemo – dešinė. Aukšto dažnio TMS protokolą sudarė dvidešimt 10 Hz dažnio impulsų sekų, truncančių po 8 sekundes, tarpusavyje atskirtų 40 sekundžių intervalais, pateikiamų 100 % motorinio slenksčio intensyvumo galia. Žemo dažnio TMS protokolą sudarė dvi 1 Hz dažnio impulsų sekos, truncančios po 60 sekundžių, tarpusavyje atskirtos 3 minučių intervalu, pateikiamos 120 % motorinio slenksčio intensyvumo galia.

EEG užrašyta prieš TMS kursą ir 25 min. po paskutinės procedūros. Elektrodoi išdėstyti pagal tarptautinę 10–20 sistemą. Fpz elektrodas naudotas įžeminimui, referencijai naudoti ausų elektrodai. Varža išlaikyta žemesnė nei 5 k $\Omega$ . Ramybės būsenos EEG buvo rašoma 10 min. pacientui sėdint užmerktomis akimis. EEG užrašas filtruotas naudojant žemo dažnio (0,53 Hz), aukšto dažnio (70 Hz) ir tinklo (notch) (50 Hz) filtrus. Duomenys perversti į skaitmeninę formą 256 dažniu ir 12 bitų raiška. Tolimesnei analizei naudoti 30 s EEG intervalai be artefaktų. Naudotas Hanning langas 2 s epochomis. Galios spektro S( ) vidutinis EEG intensyvumas ( V<sup>2</sup>/Hz) apskaičiuotas greitos Fourier transformacijos (FFT) būdu. Absoliučios galios nustatytos delta (1,00–3,50 Hz), teta (3,50–8,00 Hz), alfa (8,00–12,00 Hz) ir beta (12,00–32,00 Hz) dažnių intervalams.

EEG dažnių galių vidurkiai nustatyti pagal šių sričių galių duomenis: a) kaktinė kairė (Fp1, F7, F3 elektrodų vidurkis); b) kaktinė dešinė (Fp2, F4, F8 elektrodų vidurkis); c) smilkininė kairė (T3, T5 elektrodų vidurkis); d) smilkininė dešinė (T4, T6 elektrodų vidurkis); e) centrinė (C3, Cz, C4 elektrodų vidurkis); f) momeninė (P3, Pz, P4 elektrodų vidurkis); g) pakaušio (O1, Oz, O2 elektrodų vidurkis).

**Klinikiniai duomenys.** Prieš TMS kursą ir dieną po jo klinikiniai simptomai buvo įvertinti naudojant Montgome-

ry-Åsberg depresijos reitingo skalės (MADRS), Beck depresijos inventoriaus (BDI) ir Hamilton depresijos skalės 17 punktų (HAM-D) testus.

**Statistinė analizė.** Visi skaičiavimai atlikti SPSS 11.0.0 programų paketu. Klinikinių testų skalių pokyčių procentiniai įverčiai tarp grupių palyginti naudojant T testą nepriklausomiems kintamiesiems. Išskirtos klinikinio efekto kategorijos ir remisija palyginti naudojant Mann-Whitney U testą. Kolmogorov-Smirnov testas parodė, kad elektrofiziologiniai duomenys neatitinka normaliojo skirstinio. Dėl to elektrofiziologiniai pokyčiai prieš ir po TMS kurso apskaičiuoti naudojant Wilcoxon testą dviem priklausomoms imtims.

## REZULTATAI

**Klinikiniai pokyčiai.** TMS terapijoje pritaikius neuronavigacinę pozicionavimą, MADRS ir HAM-D testų įverčiai po terapinio kurso sumažėjo daugiau kaip 10 %, palyginus su standartinio pozicionavimo TMS terapija. MADRS testo atveju šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Pagal BDI skalę, didesnis įverčių pokytis nustatytas standartinio metodo TMS terapijos atveju, tačiau pastarasis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas (1 lentelė).

Terapijos efektyvumas kiekvienam pacientui buvo kategorizuojamas pagal MADRS skalės įverčių procentinį sumažėjimą. MADRS sumažėjimas iki 10 % buvo traktuojamas kaip nereikšmingas, daugiau kaip 10 % – kaip dalinis ir daugiau kaip 50 % – kaip reikšmingas. Pilna remisija buvo fiksuojama, kai po terapinio kurso MADRS skalės įvertis siekė mažiau nei 10 balų. Naudojant neuronavigacinę sistemą pacientų, kuriems nustatytas ryškus terapinis efektas, padaugėjo 32 %, kai nereaguojančių į terapiją pacientų dalis sumažėjo 7,2 % (2 lentelė). Šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Pritaikius neuronavigaciją, padaugėjo pacientų, pasiekusių pilną remisiją, dalis, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas.

**Fiziologiniai pokyčiai.** Neuronavigacinės sistemos naudojimas turėjo įtakos fiziologiniams EEG pokyčiams. Atliekant aukšto dažnio TMS, standartinio pozicionavimo būdu užfiksuotas visų dažnių galios išaugimas, išplitęs vi-

1 lentelė. Klinikinių testų įverčių procentinis sumažėjimas po TMS terapijos

Testas	Standartinis metodas	Neuronavigacija	p reikšmė
MADRS	47,8 %	59,1 %	0,004*
BDI	45,3 %	42,9 %	0,078
HAM-D	52,2 %	62,3 %	0,066

2 lentelė. Pacientų procentinis pasiskirstymas pagal TMS terapijos efektyvumą

Efektyvumas	Standartinis metodas	Neuronavigacija	p reikšmė
Nereikšmingas	12,8 %	5,6 %	0,000*
Dalinis	35,9 %	11,1 %	
Žymus	51,3 %	83,3 %	
Remisija	23,1 %	25 %	0,734

3 lentelė. EEG dažnių galios vidurkiai prieš ir po 10 Hz TMS terapijos, naudojant standartinį ritės pozicionavimą (\* -  $p < 0,05$  pagal Wilcoxon testą)

		Alfa	Beta	Delta	Teta
Kaktinė kairė	Prieš TMS	8,00 ± 6,57	2,01 ± 1,48	8,96 ± 9,34	7,76 ± 6,36
	Po TMS	9,08 ± 6,09	2,31 ± 1,84	10,32 ± 12,71	8,52 ± 7,69
Kaktinė dešinė	Prieš TMS	8,27 ± 6,37	2,07 ± 1,45	7,88 ± 6,08	7,85 ± 6,79
	Po TMS	9,93 ± 7,15	2,31 ± 1,23	9,50 ± 10,26	8,58 ± 6,18
Smilkininė kairė	Prieš TMS	10,23 ± 11,97	2,05 ± 1,96	3,67 ± 2,08	5,07 ± 3,52
	Po TMS	10,31 ± 9,46	2,01 ± 1,66	4,90 ± 3,92	5,51 ± 4,74
Smilkininė dešinė	Prieš TMS	10,13 ± 8,68	1,97 ± 1,41	3,84 ± 2,65	5,37 ± 5,08
	Po TMS	11,67 ± 10,21	2,09 ± 1,42	4,77 ± 2,86	6,63 ± 6,25
Centrinė	Prieš TMS	14,26 ± 14,53*	2,72 ± 1,68	6,33 ± 4,03*	9,16 ± 8,40
	Po TMS	16,91 ± 12,05*	3,15 ± 1,92	8,20 ± 5,25*	11,30 ± 10,77
Momeninė	Prieš TMS	21,37 ± 23,55*	2,69 ± 1,50*	5,59 ± 3,92*	7,66 ± 6,75*
	Po TMS	26,39 ± 21,79*	3,03 ± 1,80*	7,55 ± 4,86*	9,73 ± 8,07*
Pakaušinė	Prieš TMS	19,00 ± 24,11	2,24 ± 1,15	3,89 ± 2,42*	5,32 ± 3,38*
	Po TMS	19,84 ± 18,84	2,24 ± 1,03	5,05 ± 2,94*	6,89 ± 4,89*

4 lentelė. EEG dažnių galios vidurkiai prieš ir po 10 Hz TMS terapijos, naudojant neuronavigacinį ritės pozicionavimą (\* -  $p < 0,05$  pagal Wilcoxon testą)

		Alfa	Beta	Delta	Teta
Kaktinė kairė	Prieš TMS	8,48 ± 6,45	2,99 ± 2,61	10,77 ± 12,18	9,59 ± 4,50
	Po TMS	6,92 ± 3,69	2,23 ± 1,35	15,45 ± 16,78	12,22 ± 12,65
Kaktinė dešinė	Prieš TMS	8,43 ± 7,60	2,89 ± 2,89	8,27 ± 7,65*	7,85 ± 4,19
	Po TMS	7,09 ± 4,78	2,25 ± 1,61	14,75 ± 16,53*	11,37 ± 12,22
Smilkininė kairė	Prieš TMS	8,21 ± 6,65	2,23 ± 1,51	4,08 ± 1,97	5,65 ± 3,91
	Po TMS	9,03 ± 6,32	2,08 ± 1,08	5,58 ± 4,13	6,27 ± 4,63
Smilkininė dešinė	Prieš TMS	7,82 ± 6,15	2,21 ± 1,95	3,72 ± 2,42*	5,04 ± 3,51
	Po TMS	8,21 ± 6,39	2,35 ± 2,00	8,51 ± 10,09*	8,59 ± 11,56
Centrinė	Prieš TMS	14,38 ± 11,62	4,28 ± 3,62	6,52 ± 4,28*	10,82 ± 7,06
	Po TMS	13,26 ± 8,64	3,55 ± 2,25	9,15 ± 6,20*	14,21 ± 14,92
Momeninė	Prieš TMS	21,38 ± 17,67	4,88 ± 4,00	6,39 ± 4,40*	10,04 ± 7,94
	Po TMS	24,21 ± 22,84	4,08 ± 2,55	9,46 ± 6,39*	13,83 ± 15,95
Pakaušinė	Prieš TMS	27,49 ± 27,57	4,20 ± 2,80	6,03 ± 3,92*	7,94 ± 5,50
	Po TMS	27,68 ± 23,38	3,98 ± 3,31	8,48 ± 5,53*	12,22 ± 12,42

5 lentelė. EEG dažnių galios vidurkiai prieš ir po 1 Hz TMS terapijos, naudojant standartinį ritės pozicionavimą (\* -  $p < 0,05$  pagal Wilcoxon testą)

		Alfa	Beta	Delta	Teta
Kaktinė kairė	Prieš TMS	8,51 ± 7,67	2,91 ± 1,65	8,13 ± 5,23	6,47 ± 7,36
	Po TMS	9,43 ± 8,50	2,92 ± 2,01	7,13 ± 5,08	7,34 ± 7,97
Kaktinė dešinė	Prieš TMS	8,51 ± 8,42	3,09 ± 2,18	7,46 ± 4,83	5,71 ± 5,18
	Po TMS	10,40 ± 8,81	3,19 ± 2,13	7,16 ± 4,04	7,36 ± 7,13
Smilkininė kairė	Prieš TMS	9,67 ± 10,57	2,69 ± 1,68	4,18 ± 3,65	4,21 ± 4,01
	Po TMS	10,19 ± 9,04	2,63 ± 1,82	3,90 ± 3,24	4,47 ± 4,17
Smilkininė dešinė	Prieš TMS	10,65 ± 12,52	2,75 ± 2,06	3,37 ± 1,82	3,76 ± 3,14
	Po TMS	12,24 ± 10,87	2,84 ± 2,13	3,71 ± 2,10	4,78 ± 4,83
Centrinė	Prieš TMS	15,46 ± 17,01	4,48 ± 2,92	6,08 ± 4,12	6,86 ± 5,76
	Po TMS	17,59 ± 14,94	4,86 ± 3,46	6,16 ± 3,31	9,98 ± 12,91
Momeninė	Prieš TMS	21,32 ± 22,63	4,48 ± 3,44	5,47 ± 4,64	5,89 ± 5,27
	Po TMS	24,86 ± 25,43	4,33 ± 2,10	5,30 ± 3,31	7,73 ± 8,75
Pakaušinė	Prieš TMS	21,72 ± 29,01	3,35 ± 2,61	4,26 ± 4,35	4,75 ± 4,62
	Po TMS	24,10 ± 28,41	3,08 ± 2,39	4,18 ± 3,59	5,48 ± 6,33



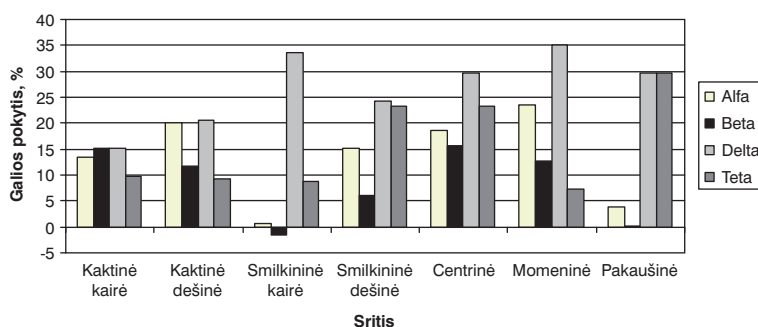
6 lentelė. EEG dažnių galios vidurkiai prieš ir po 1 Hz TMS terapijos, naudojant neuronavigacinį ritės pozicionavimą (\* -  $p < 0,05$  pagal Wilcoxon testą)

		Alfa	Beta	Delta	Teta
Kaktinė kairė	Prieš TMS	6,49 ± 3,14	2,18 ± 1,27	5,88 ± 2,97	5,59 ± 3,30
	Po TMS	8,53 ± 4,05	2,37 ± 1,25	12,45 ± 12,94	14,22 ± 23,09
Kaktinė dešinė	Prieš TMS	6,92 ± 3,14	2,19 ± 1,32	5,24 ± 2,93*	6,01 ± 4,34
	Po TMS	6,74 ± 3,14	2,19 ± 1,40	9,56 ± 7,21*	8,53 ± 8,81
Smilkininė kairė	Prieš TMS	7,48 ± 4,08	2,24 ± 1,50	2,82 ± 1,63	4,05 ± 2,89
	Po TMS	7,04 ± 2,81	1,97 ± 0,78	6,43 ± 5,46	5,37 ± 5,51
Smilkininė dešinė	Prieš TMS	7,51 ± 4,28	1,96 ± 1,15	2,72 ± 1,39	3,64 ± 2,81
	Po TMS	6,11 ± 2,79	1,98 ± 1,07	3,72 ± 1,66	4,51 ± 4,08
Centrinė	Prieš TMS	10,42 ± 5,47	3,33 ± 1,95	4,56 ± 2,19	6,27 ± 4,33
	Po TMS	9,25 ± 3,96	3,17 ± 1,86	6,53 ± 4,28	7,20 ± 6,76
Momeninė	Prieš TMS	17,07 ± 10,55	3,58 ± 2,34	4,33 ± 2,33	5,93 ± 4,53
	Po TMS	15,75 ± 8,91	3,80 ± 2,73	6,66 ± 5,29	7,34 ± 7,06
Pakaušinė	Prieš TMS	22,50 ± 20,87	3,17 ± 1,92	3,51 ± 1,74*	5,08 ± 3,68
	Po TMS	23,06 ± 19,24	3,53 ± 2,04	5,45 ± 3,31*	6,60 ± 5,84

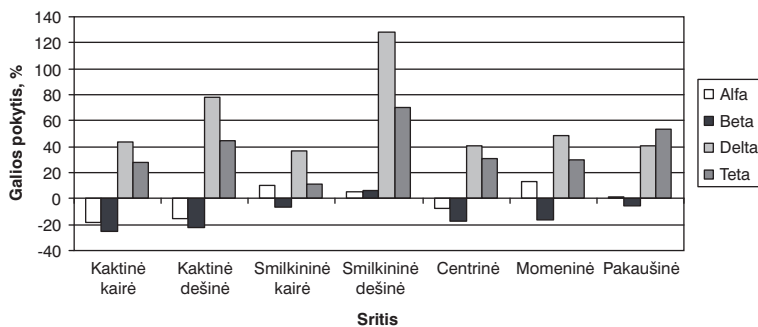
sose smegenyse (1 pav.). Momeninėje srityje visuose dažnių intervaluose šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas, centrinėje srityje patikimai kito alfa ir delta dažnių, o pakaušinėje srityje – delta ir teta dažnių galios (3 lentelė). Pritaikius neuronavigacinę metodiką, po 10 Hz TMS terapijos nustatytas nedidelis beta dažnio galios sumažėjimas, išplitęs visose smegenyse, ir nedidelis alfa galios sumažėjimas kaktinėse ir centrinėje skiltyse (2 pav.). Šie pokyčiai nebuvo reikšmingi statistiškai, tačiau nustatytas patikimas delta galios išaugimas dešinėje kaktinėje, dešinėje smilkininėje, centrinėje, momeninėje ir pakaušinėje srityse (4 lentelė). Standartinio pozicionavimo žemo dažnio TMS terapija nesukėlė statistiškai reikšmingų EEG pakitimų (5 lentelė), nors, palyginus su kitais metodais, išsiskyrė nedideliu delta dažnio galios sumažėjimu kaktinėse, momeninėje ir pakaušio srityse (3 pav.). Po 1 Hz TMS terapijos, naudojant neuronavigacinę metodiką, delta galia išaugo visose smegenų srityse (4 pav.), dešinėje kaktinėje ir pakaušinėje skiltyse – statistiškai reikšmingai (6 lentelė).

## REZULTATŲ APTARIMAS

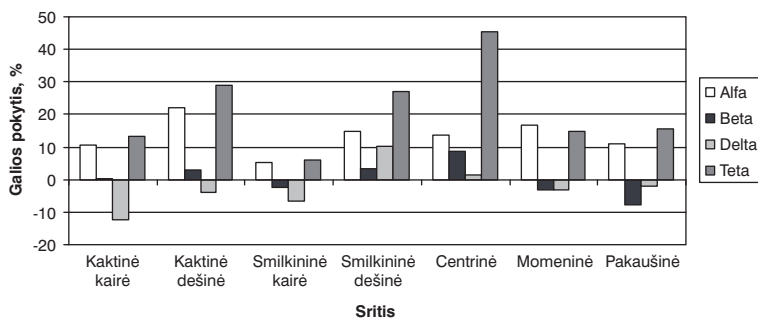
Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad TMS ritės pozicionavimas neuronavigacine sistema reikšmingai pagerina terapijos rezultatą, matuojamą MADRS skale. Šie duomenys sutampa su kitų autorių teiginiais, kad TMS efektyvumą galima reikšmingai padidinti optimizuojant stimuliacijos parametrus [16],



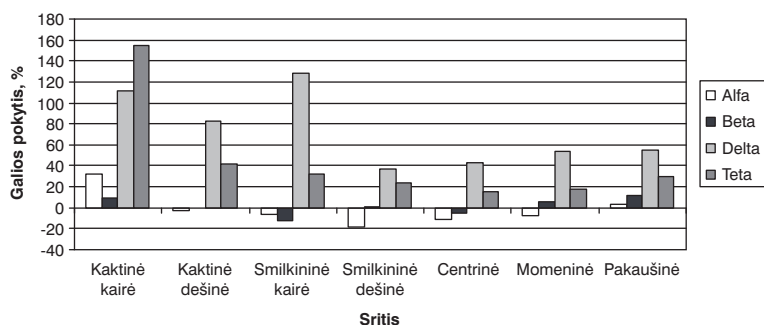
1 pav. Procentiniai EEG dažnių galios pokyčiai po 10 Hz TMS terapijos, naudojant standartinį ritės pozicionavimą.



2 pav. Procentiniai EEG dažnių galios pokyčiai po 10 Hz TMS terapijos, naudojant neuronavigacinį ritės pozicionavimą.



3 pav. Procentiniai EEG dažnių galios pokyčiai po 1 Hz TMS terapijos, naudojant standartinį ritės pozicionavimą.



4 pav. Procentiniai EEG dažnių galios pokyčiai po 1 Hz TMS terapijos, naudojant neuronavigacinį ritės pozicionavimą.

o tikslus stimuliuojamos srities pozicionavimas kiekvienam individualiam atvejui kokybiškai pagerina klinikinį poveikį [18]. Galima teigti, kad standartinio pozicionavimo metodo paklaida, galinti siekti kelis centimetrus [2, 16], lemia PFDLŽ gretimų sričių stimuliaciją, dėl ko reikšmingai padidėja procentas pacientų, kuriems TMS terapinis efektas visiškai nepasireiškia arba yra nereikšmingai mažas.

Elektrofiziologiniai tyrimo duomenys pagrindė teiginį, kad tikslesnis TMS ritės pozicionavimas sumažina fiziologinių variacijų, keliančių ginčus ir apsunkinančių TMS poveikio apibrėžimą, skaičių [15]. Aukšto dažnio TMS terapija, naudojant standartinį pozicionavimą, sukėlė reikšmingus pokyčius visuose EEG dažnių intervaluose, įskaitant alfa ir teta dažnių galios sustiprėjimą momeninėse ir pakaušio skiltyse, kai kurių autorių siejamą su depresijos pasireiškimu [11]. Pritaikius neuronavigacinę metodiką aukšto dažnio TMS terapijoje, EEG pokyčiai apsiribojo plačiai išplitusiu delta galios padidėjimu. Šie rezultatai iš esmės sutampa su kitų autorių pastebėjimais [13, 14]. Mažiau tirta žemo dažnio TMS terapijos fiziologija taip pat kryptingai kito, standartinę pozicionavimo metodiką pakeitus neuronavigacine sistema. Pirmu atveju nesukėlusi reikšmingų EEG pokyčių, žemo dažnio TMS terapija, naudojant neuronavigacinį pozicionavimą, padidino delta dažnio galią dešinėje kaktinėje ir pakaušinėje srityse, priartėdama prie aukšto dažnio TMS terapijos sukeliamų pokyčių ir universalios TMS neurofiziologijos.

Siekiant tvirtiau pagrįsti nustatytus atskirų TMS ritės pozicionavimų metodikų fiziologijos ypatumus, ateities tyrimuose reikėtų surinkti didesnę neuronavigacinės metodikos pacientų imtį, artimesnę standartinio metodo imčiai. Tai įgalintų patikimesnę fiziologinių pokyčių analizę ir leistų palyginti terapijos efektyvumą ne tik tarp atskirų pozicionavimo metodikų, tačiau ir abiejų TMS protokolų (aukšto ir žemo dažnių) atžvilgiu.

## IŠVADOS

Neuronavigacinės sistemos pacientų grupėje pasiekiamas stipresnis klinikinis efektas pagal MADRS skalę, lyginant su standartinio metodo pacientų grupe. Taikant standartinį metodą, pasireiškia didelė EEG pokyčių įvairovė aukšto

dažnio TMS protokolo atveju. Pritaikius neuronavigacinę sistemą, EEG pokyčiai apsiriboja delta galios išaugimu abiem aukšto ir žemo dažnių TMS protokolų atvejais. Tikslesnis ritės pozicionavimas TMS terapijoje neuronavigacine sistema lemia geresnį klinikinį efektą, mažesnių pacientų, nereaaguojančių į šį gydymo metodą, skaičių ir tiksliau apibrėžiamus, universalesnius fiziologinius EEG pokyčius.

Gauta:  
2013 04 29

Priimta spaudai:  
2013 05 14

## Literatūra

1. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 2009; 219(1): 2-13.
2. Ahdab R, Ayache SS, Brugieres P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010; 40(1): 27-36.
3. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry* 2000; 48(10): 962-70.
4. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(4): 315-20.
5. George MS, Belmaker RH. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. 1<sup>st</sup> ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007; 48-63.
6. Fitzgerald PB, Brown T, Marston NAU, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A double-blind placebo controlled trial of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-8.
7. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 103-9.
8. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 153-9.
9. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 2009; 26(3): 229-34.
10. Valiulis V, Gerulskis G, Dapšys K, Vištartaitė G, Šiurkutė A, Mačiulis V. Electrophysiological differences between high and low frequency rTMS protocols in depression treatment. *Acta Neurobiol Exp* 2012; 72: 283-95.
11. Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov JD. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2009; 26(6): 401-6.

12. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDermont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 615–23.
13. Spronk D, Arns M, Bootsma A, van Ruth R, Fitzgerald PB. Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clin EEG Neurosci* 2008; 39(3): 118–24.
14. Griškova I, Rukšėnas O, Dapšys K, Herpertz S, Hoppner J. The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience Letters* 2006; 419: 162–7.
15. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31(11): 1643–52.
16. Nauczyciel C, Hellier P, Morandi X, Blestel S, Drapier D, Ferre JC, Barillot C, Millet B. Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression. *Psychiatry Res* 2011; 186(2–3): 232–8.
17. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; 40(1): 7–17.
18. Dell’osso B, Altamura AC. 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* 2009; 10(4 Pt 2): 673–6.
19. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2006; 148: 33–45.

V. Valiulis, G. Gerulskis, K. Dapšys, R. Stonkus, A. Šiurkutė, V. Mačiulis

#### COMPARISON BETWEEN NEURONAVIGATED AND STANDARD TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION THERAPY IN DEPRESSION TREATMENT

##### Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely used method in drug resistant depression treatment. Despite vast research in the field there is a considerable between-study variability of the therapeutic effects and physiological changes produced by TMS in patients with depression. Some of these variations could be attributed to imprecise positioning of TMS coil using standard techniques. Therefore we tried to evaluate and compare clinical and physiological effects produced by neuronavigation and standard coil placement methods. 74 patients (57 female, 17 male, mean age 49.2 years) participated in the study. 50 patients received standard positioning TMS treatment, 24 patients had their stimulation sites targeted using neuronavigation system. Patients in both groups received either high frequency protocol (10 Hz) or low frequency protocol (1 Hz) TMS stimulation. After the treatment we found reliable differences between study groups in MADRS scores (11.3% larger decrease in scores and 32% more patients showing considerable response in the neuronavigation group). Also the use of neuronavigation system eliminated high variability of EEG band power changes, observed when using standard method, leaving only the increase in delta power, observable in both frequency TMS protocols. These results suggest that the use of neuronavigation system can increase therapeutic efficacy of TMS as well as provide more general physiological changes.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, TMS, neuronavigation, depression, EEG.