



КЪМ РАЗБИРАНЕТО НА МЕХАНИЗМИТЕ НА ДЕЙСТВИЕ НА rTMS

Никола Марков

Резюме: Вече близо три десетилетия повтарящата се транскраниална магнитна стимулация е неинвазивен клиничен инструмент за лечение на пациенти с тежка депресия, шизофрения, тревожни разстройства, зависимости, невропатна болка и други неврологични страдания. Съставени са базирани на доказателства препоръки. Процедурата има както непосредствени, така и по-дълготрайни ефекти върху стимулираните зони. Механизмите на терапевтичното въздействие са в процес на изучаване и по всяка вероятност те са комплексни и включват няколко нива на повлияване.

В статията се разглежда каскадата от невробиологични промени в мозъчните области, в които е фокусирана стимулацията при голям депресивен епизод, ефектът на ТМС върху невротрансмитерите, влиянието върху невротрофиката, въздействието върху невронните гени, дългосрочната потенциация и депресия на синапсите, локални и отдалечени ефекти на ТМС и електрофизичната хипотеза с демонстрационна анимация.

В заключение: Въпреки ранните етапи на изследване на механизмите на ефектите на rTMS и изводи, базирани на модели, е много вероятно терапевтичният доказан ефект да се дължи на множество въздействия – от електрофизични до влияние върху метаболизма на невротрансмитерите, невротрофиката, генетичния апарат на невроните и дългосрочна потенциация и депресия на синапсите. Чрез повлияване на невронни мрежи с различни проекции се постигат както локални, така и отдалечени ефекти.

Ключови думи: транскраниална магнитна стимулация, терапевтични ефекти, невронни мрежи

THERAPEUTIC MECHANISMS OF TMS

Markov, Nikola – Plovdiv

Abstract: For almost three decades now, the repeated transcranial magnetic stimulation is non-invasive clinical instrument for treatment of patients with severe depression, schizophrenia, anxiety disorders, addictions, neuropathic pain and other neurological conditions. Recommendations, based on evidence are compiled. The procedure has both immediate and long term effects over the stimulated area. The mechanisms of therapeutic effect in a research process and most probably, they are complex and incorporate several levels of effect.

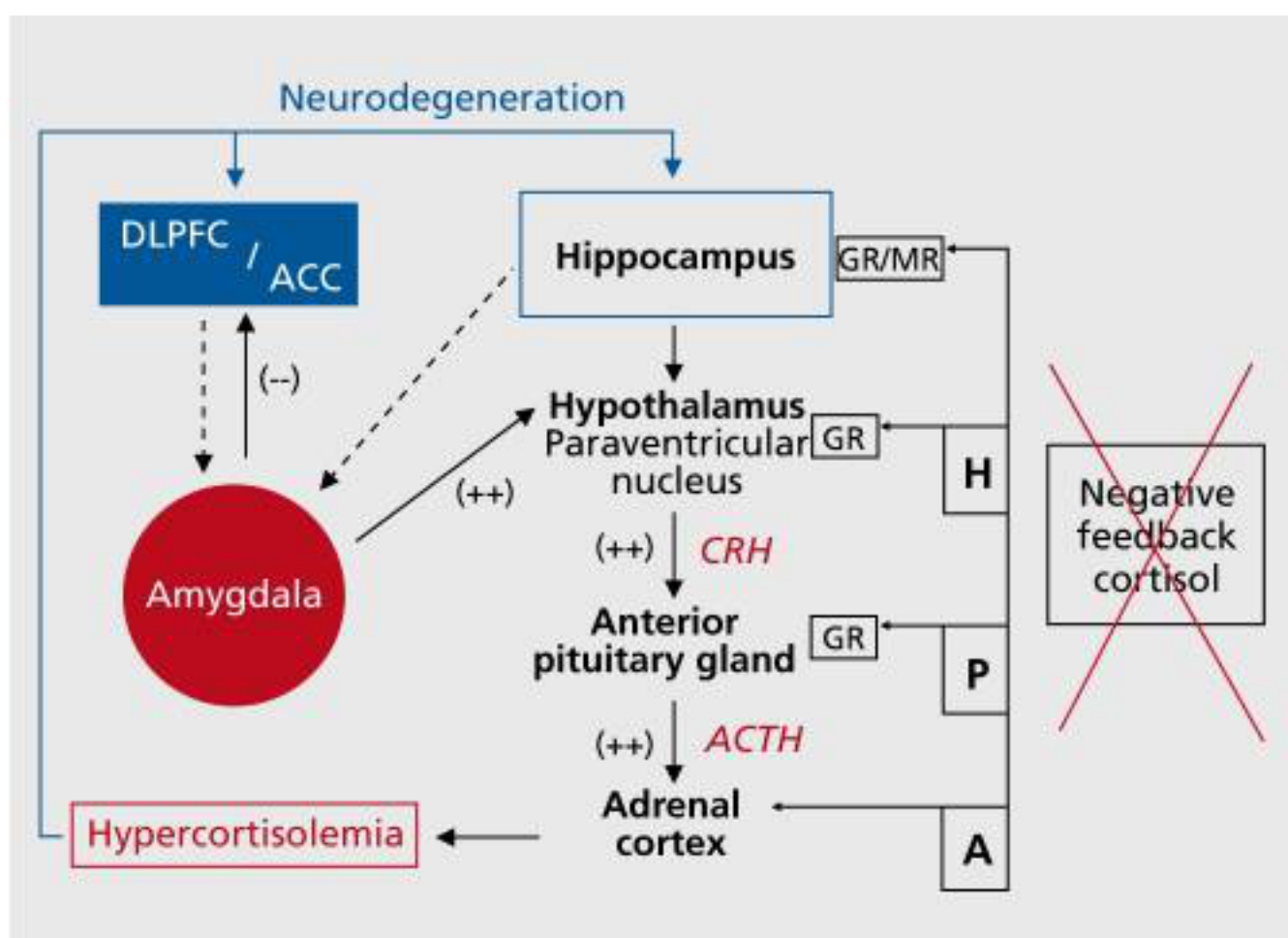
The article discusses the cascade of neurobiological changes in the brain areas in which the stimulation is focused during large depressive episode, the effect of TMS over the neurotransmitters, the effect over neurotrophs, the effect over the neural genes, long-term potentiation and depression of synapses, local and distant effects of TMS and the electro-physical hypothesis with demonstration animation.

As a conclusion: Despite the early research stage of the rTMS and conclusions, based on models, it is highly probable the therapeutically proven effect to be due to multiple factors, from electro-physical to influence of the metabolism of neurotransmitters, neurotrophs, genetic apparatus of the neurons and the long-term potentiation and depression of synapses. Though the influence of neural networks by various projections, both local and distant effects.

Keywords. transcranial magnetic stimulation, therapeutic effect, neural networks



Вече близо три десетилетия повтарящата се транскраниална магнитна стимулация е неинвазивен клиничен инструмент за лечение на пациенти с тежка депресия, шизофрения, тревожни разстройства, зависимости, невропатна болка и други неврологични страдания. Съставени са базирани на доказателства препоръки. Процедурата има както непосредствени, така и по-дълготрайни ефекти върху стимулираните зони. Механизмите на терапевтичното въздействие са в процес на изучаване и по всяка вероятност те са комплексни и включват няколко нива на повлияване. Така например успешното третиране на пациенти с голям депресивен епизод с rTMS изглежда води до каскада от невробиологични промени в мозъчните области, в които е фокусирана стимулацията (дорзо-латерален префронтален кортекс) в подкрепа на интегриран модел на действие, както е показано на фиг. 1 и 2.

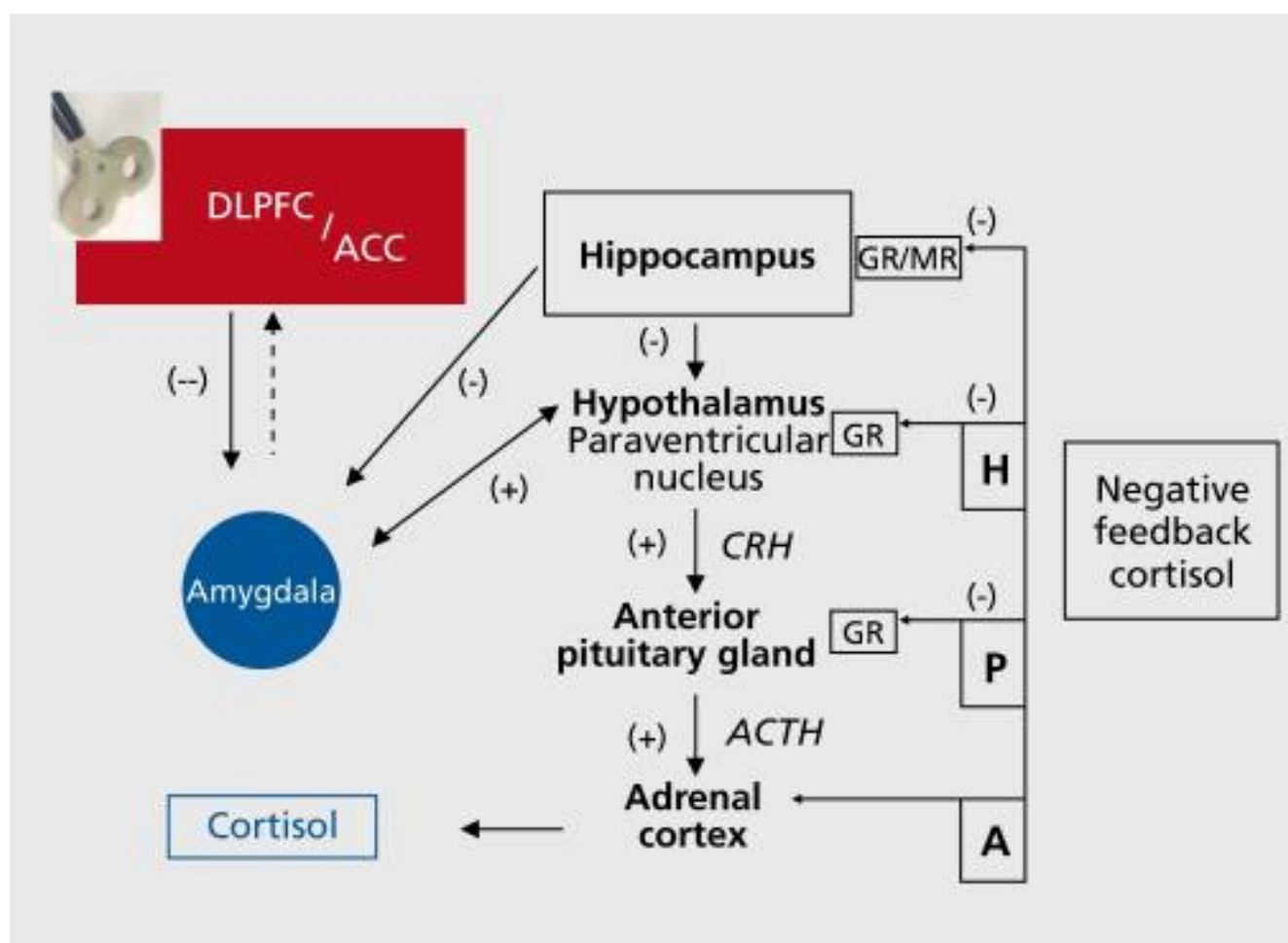


Фигура 1. Теоретична рамка на дерегулирани кортико-таламични пътища при еднополярна голяма депресия. При голяма депресия се наблюдава значително изместване на хомеостазата с намалена активност в префронталната кора, повишена активност в амигдалата (червено) и активиране на ядрената стрес система. Хиперактивността в лимбичните области води до по-високи невронни действия на ниво хипоталамус, предизвикващи по-високи секрети на хормона, освобождаващ кортикотропин (CRH), което води до повишаване на нивата на кортизол. Хипокампалната дисфункция може също така да доведе до намаляване на инхибиторното регулиране



на оста на НРА, което след това може да доведе до хиперкортизолемиа. При дълготраен депресивен епизод хронично повишените нива на кортизол допринасят за хипокампа и кортикалната атрофия и намаляват способността на хипокампа да инхибира хиперактивността на амигдалата. Патологична модулация на пътя кортекс - хипокамп-амигдала може да допринесе за хронично свръхчувствителни реакции на стрес, медиране на тревожност, анхедония и афективен дисконтрол. Освен това, дисфункционално АСС не успява да изпълнява своята роля в регулиране на емоциите върху амигдалата, което води до по-нататъшни мотивационни и афективни смущения.

DLPFC – дорзолатерална префронтална кора; АСС – преден цингуларен кортекс; АСТН – аденокортикотропен хормон; НРА – хипоталамус – хипофиза – надбъбрек



Фигура 2. Визуализиране на теоретичен работен механизъм на рТМС, приложен към DLPFC върху НРА-системата при еднополюсна голяма депресия. рТМС лечението води до повишена невронална активност в дорзолатералната префронтална кора, която чрез кортико-субкортикални трансинаптични връзки потиска хипоталамуса и / или индиректно амигдалната свръхдейност, което води до понижаване на CRH и в крайна сметка до понижени концентрации на кортизол. В съответствие с успешните фармакологични интервенции успешното лечение с рТМС води до нормализиране



на системата за отрицателна обратна връзка. Червените области представляват повишена невронна активност. Сините области представляват обратното, намалено ниво на невронна активност.

ACTH – аденочортикотропен хормон, DLPFC – дорзолатерален префронтален кортекс; ACC – преден цингуларен кортекс, GR – глюкокортикоидни рецептори, MR – минерално-кортикоиден рецептор; CRH – хормон, освобождаващ кортикотропин; ACTH- аденочортикотропен хормон, H – хипоталамус, P – хипофизна жлеза, A – надбъбречна кора.

Ефект върху невротрансмитерите

Данните от проучванията показват, че рТМС може да повлияе отделянето на невромедиатори и метаболизма на техните рецептори. При използване на функционално невроизобразяване резултатите показват, че високочестотна рТМС над моторната кора води до увеличаване на отделянето на допамин в ипсилатералния стритум. Високочестотна стимулация над лявата префронтална кора – до увеличаване на допаминовата медиация в зони на Brodmann 25/12, 32 и 11. След приложение на рТМС се наблюдава намаляване в броя на бета-адренорецепторите във фронталната и цингуларната кора и увеличаване на NMDA рецепторите във вентромедиалния таламус, амигдала и париеталната кора. При приложение на високочестотна рТМС над първичната моторна кора се доказва увеличаване на нивото на бета-ендорфина.

Влияние върху невротрофиката: Натрупани са доказателства за невропротективен и невротрофичен ефект както на високочестотната, така и на нискочестотната рТМС. В няколко предклинични проучвания е демонстриран стимулиращ ефект на процедурата върху синаптогенезата, ангиогенезата, глиогенезата, неврогенезата, размера на невроните, мозъчния кръвоток и миграцията на астроцитите след лезия. В същото време стимулацията има и антиапоптичен ефект. Действието върху нервната клетка не винаги е позитивно и зависи от параметрите на достявяните импулси. Например в култура на хипокампални клетки стимулация с нисък интензитет води до увеличаване на гъстотата на дендритните израстъци и синапсите, докато високоинтензитетна стимулация предизвиква невронни лезии и намалено количество на дендрити, аксони и синаптични връзки.

Ефект върху невронните гени

В множество проучвания е демонстрирано, че рТМС може да влияе на експресията на различни гени и концентрацията на белтъци в различни мозъчни региони. Следва да се има предвид, че е възможно генетични фактори като полиморфизма на гените за серотонинови рецептори и BDNF да влияят върху терапевтичния отговор към рТМС.

Дългосрочна потенция и депресия на синапсите: Възбудното действие на



високофреотната рТМС и инхибирането на нискофреотната би могло да се свърже с феномените на дългосрочната потенция и дългосрочната депресия на синапсите. Дългосрочната потенция и депресия представляват трайни промени в синаптичната сила, предизвикани от определени модели на синаптична активация. С други думи те са форма на зависима от активността невропластичност, която води съответно до засилване или намаляване на синаптичната трансмисия, като тези изменения могат да персистират дни до месеци. Множество проучвания показват, че чрез прилагане на стимулация могат да се провокират такива промени в синаптичната активност и те да имат потенциален терапевтичен ефект. Именно дългосрочната потенция и депресия на синапсите се смята за механизъм, стоящ в основата на дългосрочните ефекти след приложение на рТМС. Допуска се, че високофреотната рТМС води до условия, които в експериментални модели са довели до възникване на дългосрочна потенция, а именно стимулация на пресинаптичния неврон, която се последва от стимулация на постсинаптичния неврон в рамките на няколко десетки милисекунди. От друга страна, нискофреотната рТМС вероятно води до стимулация на постсинаптичния неврон, която в рамките на няколко десетки милисекунди се последва от стимулация на пресинаптичния неврон, което води до дългосрочна депресия на синапсите. По този механизъм чрез засилване на активността на едни невронни мрежи и намаляване на други при различни патологични състояния би могъл да се постигне терапевтичен ефект с по-голяма продължителност и трайност.

Локални и отдалечени ефекти

Транскраниалната магнитна стимулация активира невроните не само на локалните невронни мрежи, но и на тези, чиито неврони се проектират към по-далечни структури. Активацията на отделните влакна зависи от техните биологични свойства и геометричната им ориентация спрямо магнитното поле. Пример за такива отдалечени ефекти е взаимодействието между хомоложни невронални мрежи на първичната моторна кора на двете хемисфери и интракортикалните взаимодействия между първичната моторна кора и сензорната кора. При доставяне на магнитен стимул унилатерално над моторната кора след няколко милисекунди се наблюдават инхибиторни или възбудни ефекти върху контралатералната моторна зона и промяна на възбудимостта на сетивната кора. Проучвания с едновременно използване на рТМС и функционални образни методики дават допълнително потвърждение за наличие на отдалечени действия на стимулацията. За това говори и увеличаването на допаминовото освобождаване в базалните ганглии и увеличеният синтез на ендогенни опиоиди в периакведукталното сиво вещество след стимулация на различни кортикални зони. Изглежда възможно чрез действието си рТМС да повлиява патологичните невронни кръгове между кората и базалните ганглии.



Електрофизична хипотеза

Прецизните импулсни магнитни полета предизвикват слаби електрически токове в префронталната кора на мозъка, които активират по-дълбоките мозъчни региони. Неврони се деполяризират, което води до активиране на дълбоки мозъчни структури чрез трансинаптични пътища. Активирането на тези пътища в лимбичната система води до освобождаване на невротрансмитери. Кръвният поток и метаболизмът на глюкозата се повишават в активираните области, което се счита, че води до подобро настроение.

В заключение

Въпреки ранните етапи на изследване на механизмите на ефектите на рТМС и изводи, базирани на модели, е много вероятно терапевтичният доказан ефект да се дължи на множество въздействия – от електрофизични до влияние върху метаболизма на невротрансмитерите, невротрофиката, генетичния апарат на невроните и дългосрочна потенциация и депресия на синапсите. Чрез повлияване на невронни мрежи с различни проекции се постигат както локални, така и отдалечени ефекти.

Препратки:

1. Belmaker RH., Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008;358:55–68. [PubMed]
2. Brakemeier EL., Luborzewski A., Danker-Hopfe H., Kathmann N., Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res.* 2007;41:606–615. [PubMed]
3. Epstein CM. TMS stimulation coils. In: Wasserman EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation.* Oxford, UK; New York, NY Oxford University Press; 2008:25–32.
4. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53:649–659. [PubMed]
5. Fitzgerald PB., Oxley T.J., Laird AR., Kulkarni J., Egan GF., Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res.* 2006;148:33–45. [PubMed]
6. Garcia-Toro M., Montes JM., Talavera JA. Functional cerebral asymmetry in affective disorders: new facts contributed by transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord.* 2001;66:103–109. [PubMed]
7. George MS., Nahas Z., Li X., et al. Novel treatments of mood disorders based on brain circuitry (ECT, MST, TMS, VNS, DBS). *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2002;7:293–304. [PubMed]
8. Gross M., Nakamura L., Pascual-Leone A., Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116:165–173. [PubMed]
9. Martin JL., Barbanoj MJ., Schlaepfer TE., Thompson E., Perez V., Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2003;182:480–491. [PubMed]
10. Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res.* 2007;41:189–206. [PubMed]
11. O'Reardon JP., Solvason HB., Janicak PG., et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62:1208–1216. [PubMed]
12. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39:65–75. [PubMed]
13. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med.* 2010;40:1789–1795. [PubMed]
14. Wong ML., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:343–351. [PubMed]
15. Тодоров, Богданова, Миланов. Сборник доклади Трети национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, септември 2018, Стара Загора.