

Bilaterális repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) akut hatásának vizsgálata terápia rezisztens major depresszióban szenvedők körében

ELEMÉRY MÓNKA¹, KISS SZILVIA¹, DÖME PÉTER¹, TOMBOR LÁSZLÓ¹, FALUDI GÁBOR¹
ÉS LAZÁRY JUDIT²

¹ Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

² Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

Bevezető: Az elmúlt 20 év vizsgálatai alapján bizonyossá vált, hogy a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) hatékony kezelési alternatíva terápia rezisztens depresszióban (TRD), ennek ellenére a magyar pszichiáterek számára a major depresszió kezelésére nem érhető el a. Vizsgálatunkban bilaterális rTMS kezelést alkalmaztunk magyar TRD mintában, és a kezelésre adott akut klinikai változásokat értékeltük a tünetprofil részletes elemzése alapján. **Módszerek:** Vizsgálatunkba 22 TRD diagnózissal rendelkező beteget vontunk be 2x5 alkalmas bilaterális rTMS kezelés céljából. A tünetek monitorozásához a Beck Depresszió Kérdőívet (BDI), a Beck Szorongás Leltárt (BAI), a Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skálát (MADRS), az Snaith-Hamilton Örömképesség Skálát (SHAPS), illetve az Alvászavar Skálát (ISI), valamint a neurokognitív teljesítmény felmérése céljából a Trail Making Testet (TMT-A és TMT-B) alkalmaztuk. A tesztek a 10 üléses protokollt követően megismételtük (14. nap). **Eredmények:** Az 1. napon elért pontszámok a 14. napra szignifikánsan csökkentek a depresszióskálák ($p_{MADRS}=0,022$; $p_{BDI}=0,001$), a szorongásskála ($p_{BAI}=0,020$) és a TMT-A teszt esetén ($p_{TMT-A}=0,019$). Az SHÖS, az ISI és a TMT-B teszt átlagértékei változatlanok maradtak a kezeléssorozat végére. A nők és a férfiak külön csoportban végzett elemzése alapján a férfiaknál kizárólag az alvás javult szignifikáns szinten ($p=0,015$), míg a nők esetében jelentősen csökkent a MADRS ($p=0,015$), a BDI ($p=0,005$) és a TMT-A skálák pontértéke ($p=0,036$). A kezelés során érdemi mellékhatást a páciensek nem észleltek. **Következtetés:** A 2x5 alkalommal végzett bilaterális rTMS kezelés biztonságosan és hatékonyan alkalmazható TRD-ben szenvedők körében. Eredményeink alapján már a 10. alkalom után közvetlenül szignifikáns javulás várható a depressziós, a szorongásos, és a neurokognitív tünetek tekintetében. Adataink szerint a férfiak és a nők csoportjában a javulás más-más tünetek redukciójával kezdődik a kezelés akut hatásának következtében. További, követéses vizsgálat szükséges a tünetek javulásának tartósságát, illetve az anhedónia és az alvástünetek változását tekintve a kezelés utáni későbbi időpontokban végzett kontroll mérésekkel.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2019; 21(4): 179-186*)

Kulcsszavak: rTMS; neurostimuláció; depressziós tünetek; hangulatzavar; neuromodulációs kezelés

BEVEZETÉS

A major depresszió (Major Depressive Disorder-MDD) éves prevalenciája a felnőtt lakosság körében 6% világszerte. Az MDD jelenti a krónikus betegségek közül a második legnagyobb betegségterhet a károsodott egészségi állapotban leélt évek (Years Lived with Disability-YLD) tekintetében a fejlett és fejlődő országokban egyaránt (Otte et al., 2016). A magyar felnőtt lakosság körében a major depressziós zavar élettartam-prevalenciája 15.1% (Szadoczky, Papp, Vitrai, Rihmer, & Furedi, 1998). A hagyományos farmakológiai terápia alkalmazásával a betegek egy részénél nem lehetséges a tünetek tartós remiszióját elérni, ennek következtében kezdettől fogva szükségessé válhat kiegészítő terápiás módszerek alkalmazása.

Általánosan elfogadott álláspont szerint terápiarezisztens depresszióról beszélhetünk akkor, ha adott személynél kettő vagy több, különböző hatásmechanizmusú antidepresszív gyógyszer alkalmazása sikertelennek bizonyult (McIntyre et al., 2014). A major depresszió miatt kezelt betegek egyharmada nem reagál megfelelően az elsőként választott antidepresszív terápiára. A betegek legfeljebb 15%-a többféle farmakológiai és pszichoterápiás beavatkozás ellenére is súlyos depressziós zavarban szenved (Berlim & Turecki, 2007).

Az alternatív kezelési módszerek közül az egyik lehetőség a terápiás neuromoduláció, amely a központi idegrendszer elektromos aktivitásának megváltoztatására szolgáló eszközök alkalmazását foglalja magában. Ennek prototípusa az elektrokonvulzív terápia (EKT), melyet több mint 75 éve alkalmaznak. Használatát azonban számos hátránya korlátozza, mint például az aneszteziológiai közreműködés szükségessége és az altatás feltételeinek teljesülése, a hozzáférés hiánya, potenciális kedvezőtlen hatás a kognitív funkciókra, valamint kedvezőtlen megítélése a társadalomban, ami a beleegyezési esélyt csökkenti. Továbbá az EKT kezelés a klinikai gyakorlatban a legsúlyosabb esetek számára érhető el, így a depressziós betegek jelentős hányada, akiknél az első illetve második vonalbeli terápia nem bizonyult hatásosnak, nem megfelelő jelöltek az EKT kezelésre vagy elutasítják ezt a lehetőséget.

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) terápia noninvaszív-nonkonvulzív eljárás, előnye, hogy nem rendelkezik a gyógyszerek esetében gyakran tapasztalt szisztémás mellékhatásokkal, és a terápiarezisztens depresszióban bevált módon alkalmazott EKT-val szemben nem kíván drága kórházi

hátteret, nincs szükség szedációra/analgéziára, így ambuláns keretek között is biztonságosan alkalmazható. Fontos szempont még, hogy a gyógyszeres terápia esetében sokszor tapasztalt adherenciaprobléma ebben az esetben nem merül fel, mivel a kezelés szoros kontroll és megfigyelés alatt történik (Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010).

Barker és munkatársai (1985) tervezték meg az első, emberi agy ingerlésére alkalmas mágneses stimulátort (TMS). A klinikai alkalmazás ajánlásait a Nemzetközi Neurofiziológiai Szövetség 1994-ben foglalta össze és adta ki első alkalommal (Rossini et al., 1994). 1995-ben közzétették az első rTMS kutatás eredményeit. Az Egyesült Államokban és Ausztráliában kivitelezett nagy, multicentrikus, randomizált, placebokontrollált vizsgálat megerősítette az rTMS antidepresszív hatékonyságát, így ezt követően az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet (FDA) 2008-ban jóváhagyta alkalmazását ebben az indikációban (O'Reardon et al., 2007). Magyarországon az rTMS elsősorban neurológiai betegségek kezelésére érhető el, bár ebben az indikációban is csak korlátozottan. A depresszió és egyéb pszichiátriai betegségek kezelésének céljából a rutin klinikai eszköztárból az rTMS teljesen hiányzik, annak ellenére, hogy az eljárás jelentőségére már korábban felhívták a figyelmet a hazai szakemberek (Morvai et al., 2016).

A TMS működése, hatásmechanizmusa, eljárási technikák

A TMS kezelés célja a neurális hálózat stimulációja. Alapja a Faraday által leírt mágneses indukció jelensége, mely szerint az időben változó mágneses tér egy vezetőkörben elektromos feszültséget indukál.

Az eszköz tartalmaz egy nagy teljesítményű pulzusgenerátort, ami igen rövid idő (0.4 msec) alatt több ezer amperes áramerősséget vezet át a tekercsen 1.0-2.5 Tesla erősségű mágneses mezőt generálva ezáltal (Hallett, 2007). A létrejött mágneses tér erőssége megfelel az első generációs MRI készülékek által előállított mágneses térerőnek. Fontos különbség, hogy a TMS generálta mágneses mező fókuszált, azaz a tekercstől néhány cm-re már alig detektálható, illetve időben igen rövid életű ellentétben az MRI készülékekkel, ahol a mágneses tér egyáltalán nem fókuszált és időben folyamatosan jelen van (Brunoni et al., 2019; Milev et al., 2016; Perera et al., 2016).

Az extracerebrális szövetek (skalp, koponyacsont, meninxek, likvor) csak kis mértékben gyengítik a mágneses teret, ezáltal az képes elektromos mezőt indukálni, azaz depolarizálni a kortex felszínén az

axonális rendszert és aktiválni a kapcsolódó neurális hálózatot. Ez az úgynevezett neuromodulációs mechanizmus direkt és indirekt módon nem csak lokálisan, hanem a projekciók mentén az agy mélyebb és távolabb eső régióiban is változást hoz létre (Lefaucheur et al., 2014).

A bal oldali dorzolaterális prefrontális kortex (DLPFC) ingerlése fokozza a dopaminerg jelátvitelt mind a kortikális (ACC, mOFC) mind a szubkortikális (azonos oldali striátum) struktúrákban. Ezen kívül a magas frekvenciájú rTMS hatására növekszik a BDNF expresszió, illetve súlyos depresszióban alkalmazott sikeres magas frekvenciájú kezelés esetén a 5-HT_{2A} receptorok denzitása emelkedik a DLPFC-ben illetve csökken a hippokampuszban. Ez utóbbi változások megegyeznek az antidepresszív szerek és az EKT kezelés kapcsán tapasztaltakkal (Baeken & De Raedt, 2011; Dunlop, Hanlon, & Downar, 2017; Janicak & Dokucu, 2015).

A bal oldali DLPFC feletti 10 Hz-es ingerlés a legelterjedtebb protokoll világszerte, azonban számos közlemény számolt be ettől eltérő paraméterekkel végzett kutatásokról. A kezelés lokalizációja, a stimuláció frekvenciája, az egyes kezelések időtartama, a kezelések száma, a köztük eltelt idő mind vizsgálatok tárgyát képezték (Lefaucheur et al., 2014). Korábbi kutatások azt mutatták, hogy depressziós betegek esetében az agyi aktivitás csökken a bal oldali DLPFC-ben, illetve nő a jobb oldali DLPFC területén (Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008; Silberman & Weingartner, 1986). A két legelterjedtebb protokoll unilaterális stimulációt alkalmaz: mind a magas frekvenciájú (>5Hz) rTMS a bal oldali DLPFC felett, mind az alacsony frekvenciájú (≤1Hz) rTMS a jobb oldali DLPFC felett hatékony MDD-ben. A magas frekvenciájú ingerlés esetén a kortikális aktivitás növekedését írták le, míg az alacsony frekvencia alkalmazása ezzel ellentétes hatásúnak bizonyult (J. J. Chen et al., 2014). Egy 2013-ban publikált metaanalízis szerint nem találtak szignifikáns különbséget a két protokoll hatékonysága között (J. Chen et al., 2013). Egyes tanulmányok az alacsonyfrekvenciás kezelés alkalmazását részesítették előnyben tekintettel arra, hogy az jobban tolerálható és kisebb az epilepsziás görcsroham rizikója, mivel gátló hatással bír (Fitzgerald et al., 2003; Loo & Mitchell, 2005). Mivel mindkét oldali unilaterális kezelés hatékonynak bizonyult, felvetődött, hogy a bilaterális kezelés alkalmazása optimális módszer lehet, ami növeli a hatékonyságot (Daskalakis, Levinson, & Fitzgerald, 2008; Fitzgerald et al., 2006). A kutatások megerősítették a jobb oldali alacsony frekvenciás stimuláció és a bal oldali magas frekvenciájú kezelés

egymást követő, kombinált alkalmazásának hatékonyságát (Blumberger et al., 2012).

A későbbiekben számos hatékonyságra irányuló vizsgálatot végeztek, ami az unilaterális módszer (mind jobb, mind bal oldalon) és a bilaterális kezelések eredményeit elemezte. Egy 2016-ban kiadott kanadai ajánlás szerint a bilaterális kezelési protokoll is egyes szintű evidenciával rendelkezik (Milev et al., 2016). Magyarországon a rutin pszichiátriai klinikumban az rTMS még nem elérhető terápiás mód a major depresszió kezelésére, a bilaterális kezelés alkalmazása pedig új tapasztalatokkal bővítheti a terápiás lehetőségeket. Saját vizsgálatunkban magyar TRD-ben szenvedő mintában alkalmaztuk a bilaterális rTMS kezelést és a tünetprofil változását elemeztük a kezeléssel kapcsolatos tapasztalatok gyűjtése céljából.

MÓDSZEREK

Vizsgálati alanyok

A kutatásba a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályáról 22 TRD-ben szenvedő fekvő és ambuláns beteget (15 nő és 7 férfi; átlagéletkor: 50,5±12,4 év) vontuk be. Az rTMS kezelések megkezdése előtt a betegek pszichiáter szakorvostól kaptak tájékoztatást a terápiás módszerről, annak folyamatáról, illetve a lehetséges mellékhatásokról. Minden résztvevő esetében az első rTMS kezelés előtt részletes pszichiátriai, illetve rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat történt, valamint EEG vizsgálat készült a görcstevékenységre való fokozott hajlam kizárása céljából. A bevonási procedúra során alkalmaztuk az rTMS kezelés biztonságos végzéséhez kifejlesztett kérdőívet. A vizsgálat betegek írásos beleegyezésével, az ETT-TUKEB és az OGYÉI hatóságok engedélyével történtek.

A vizsgálatban alkalmazott mérőeszközök

A kezelés kockázatának csökkentése céljából alkalmaztuk az rTMS Biztonsági Kérdőívet különös tekintettel a fej-nyakrégióban található fémimplantátumok, illetve a görcsküszöböt csökkentő egyéb gyógyszerek és alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok strukturált felmérése céljából. A depressziós és szorongásos tünetek súlyosságának meghatározáshoz a következő kérdőíveket használtuk fel: Montgomery-Asberg-féle Depresszió Pontozó Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery &

Asberg, 1979); Beck-féle Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory, BDI)(Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961); Beck Szorongás Leltár (Beck Anxiety Inventory, BAI) (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988); Alvászavar Kérdőív (Insomnia Severity Index, ISI)(Bastien, Vallieres, & Morin, 2001); Snaith-Hamilton Örömképesség Skála (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)(Snaith et al., 1995). A figyelmi funkciók felmérése céljából a Trail Making Testet (TMT-A és B) alkalmaztuk (Partington, 1949).

A vizsgálatban alkalmazott rTMS készülék

A kezelése során a Magstim® Rapid2 terápiais rendszert alkalmaztuk úgynevezett „nyolcas formájú” 70 mm-es léghűtéses tekerccsel.

Motoros küszöb meghatározása, lokalizáció

A nasion-inion és a két tragus közti távolság, illetve a fejkörfogat lemérését követően meghatározható a motoros kéreg lokalizációja. Ezt a tradicionális 10-20-as EEG rendszerben bal oldalon C3, jobb oldalon C4 pontként jelölik, a bal oldali DLPFC felett található az F3 pont, jobb oldalon ugyanezen lokalizáció az F4 pont. A tekerccsel a C3 pont felett stimulálva meghatároztuk a motoros küszöböt. Mindez empirikus módon történt, azaz a motoros kéreg felett ingerelve addig emeltük a stimulátor kimenet százalékos értékét, amíg 10 ingerlésből legalább ötször nem láttuk a jobb oldali hüvelykujjhajlító izom összehúzódását, így megkaptuk a motoros küszöb értékét. Az F3 pont meghatározását az úgynevezett Beam-módszerrel számítottuk ki a fenti három paraméter megadását követően egy díjtalan alkalmazásként az interneten szabadon elérhető szoftver segítségével (www.clinicalresearcher.org/software.htm).

A bal oldali kezelés után a jobb oldalon is megismételtük a fent leírt folyamatot a motoros küszöb és a DLPFC meghatározása céljából.

A vizsgálatban alkalmazott rTMS kezelési protokoll

A betegek heti 5 napon, összesen 10 alkalommal részesültek rTMS kezelésben. A bal oldalon 10 Hz frekvenciával történt a stimuláció, 4 másodperces impulzusintervallumok és 23 másodperces intertrain intervallumok (ITI) váltották egymást, összesen 2000 impulzus került leadásra egy ülés során. A bal oldali rTMS átlagos időtartama 22 és fél perc volt. A jobb oldalon 1 Hz frekvenciával folyamatosan, szünet nél-

1. tábla Az rTMS kezelés előtti és utáni tünet skála pontszámok összehasonlítása

	1d	14d	p-érték
MADRS	27,7±11,5	22,2±7,5	0,022
BDI	18,4±7,3	13,7±6,8	0,001
BAI	26,2±12,9	21,9±12,0	0,020
SHAPS	6,1±4,3	5,0±4,2	0,067
ISI	13,8±6,8	11,9±6,1	0,077
TMT-A	37,5±19,6	30,3±11,1	0,019
TMT-B	83,7±44,2	67,1±31,6	0,075

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BDI, Beck Depresszió Skála; BAI, Beck Szorongás Leltár; SHAPS, Snaith-Hamilton Örömképesség Skála; ISI, Insomnia Severity Index (Alvászavar Kérdőív)

kül összesen 990 impulzust adtunk le, melynek átlagos időtartama 16 és fél perc volt.

A résztvevők az rTMS-sel párhuzamosan folytatták a korábban alkalmazott farmakológiai terápiát is. Kezelés után a mellékhatáskérdőív alapján mértük fel az esetlegesen előforduló nem kívánt hatásokat, úgy mint: kezelés során fájdalom a bőr tekercs alatti részén, kezelés alatt fellépő fejfájás és annak hossza, fájdalomcsillapító gyógyszer bevitelének szükségessége, fülészeti mellékhatások, émelygés vagy hányinger a kezelés során és azt követően, illetve bármilyen kellemetlenség észlelése az rTMS alatt és/vagy után.

A 10. kezelési napon az rTMS után a tünetprofil változásának monitorozása céljából újra felvettük a MADRS, BDI, BAI, ISI, SHAPS, illetve TMT tesztet.

Statisztikai módszerek

A kezelés előtti (1. nap, 1d) és kezelés utáni (14. nap, 14d) kérdőív pontszámokat hasonlítottuk össze a terápiás hatás mérése céljából. A statisztikai elemzéshez páros t-próbát alkalmaztunk. Tekintettel arra, hogy az affektív zavarok neurobiológiai vonatkozásai eltérőek a nemek között, külön elemzést végeztünk az rTMS hatásának nemek közti különbségeinek feltárása céljából. A férfiak és nők csoportjának összehasonlításához az 1. napon és a 14. napon mért értékek különbségéből képeztünk egy differenciális változót, illetve külön-külön a férfiak és a nők csoportjában is elvégeztük a pontszámok változását értékelő t-tesztet. Az eredmények bemutatásánál az átlagpontszámot és a szórást (standard deviation, SD) adtuk meg. A statisztikai számításokat a SPSS 24.0. software alkalmazásával

2. tábla A nemek közötti pontszám különbségek összehasonlítása az egyes fenotípuskálák alapján

	Nők ($\Delta 1d-14d$)	Férfiak ($\Delta 1d-14d$)	p-érték
MADRS	7,3 \pm 10,1	1,8 \pm 11,2	0,80
BDI	5,2 \pm 6,1	4,0 \pm 5,2	0,50
BAI	4,0 \pm 8,4	4,8 \pm 7,5	0,69
SHAPS	1,1 \pm 2,8	1,0 \pm 5,4	0,18
ISI	1,1 \pm 5,3	3,7 \pm 2,9	0,91
TMT-A	8,6 \pm 14,3	4,0 \pm 10,7	0,90
TMT-B	22,7 \pm 42,1	3,7 \pm 40,6	0,98

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BDI, Beck Depresszió Skála; BAI, Beck Szorongás Leltár; SHAPS, Snaith-Hamilton Örömképesség Skála; ISI, Insomnia Severity Index (Alvászavar Kérdőív)

végeztük. A p-értéket 0,05<alfa esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

Az rTMS akut hatása a teljes mintában a fenotípuskála pontszám változások alapján

A teljes mintában a depresszióskálák ($p_{MADRS}=0,022$; $p_{BDI}=0,001$), a szorongáskála ($p_{BAI}=0,020$) és a TMT-A teszt ($p_{TMTA}=0,019$) pontszámai változtak szignifikáns mértékben a 14. napra. Az SHAPS, az Alvászavar Kérdőív (ISI) és a TMT-B tesztek pontértékei változatlanok maradtak ($p_{SHAPS}=0,067$; $p_{ISI}=0,077$; $p_{TMTB}=0,075$) (1. tábla).

Férfiak és nők csoportjának összehasonlító elemzése

A nemek között az életkor nem különbözött szignifikánsan (47,5 \pm 10,3 év vs. 56,3 \pm 14,5 év; $p=0,10$). A férfiak és nők klinikai állapota érdemben nem különbözött a vizsgálatba való bevonásakor, azaz nem volt jelentős eltérés a skálák pontszámaira nézve a kezelés előtti vizsgálat időpontjában (MADRS_{nők}=22,9 \pm 11,1; BDI_{nők}=18,7 \pm 7,1; BAI_{nők}=27,3 \pm 12,1; AK_{nők}=6,1 \pm 4,3; ISI_{nők}=13,1 \pm 6,8; TMT-An_{nők}=36,5 \pm 23,5; TMT-B_{nők}=83,5 \pm 50,5; MADRS_{ffi}=25,1 \pm 12,0; BDI_{ffi}=17,3 \pm 7,8; BAI_{ffi}=23,5 \pm 11,9; AK_{ffi}=5,7 \pm 4,3; ISI_{ffi}=16,6 \pm 7,7; TMT-A_{ffi}=39,3 \pm 6,1; TMT-B_{ffi}=88,3 \pm 28,7).

A kezeléssorozatot követő pontszámokat tekintve a férfiak szignifikánsan magasabb TMT-B értéket értek el a nőkhöz képest ($p=0,015$), a többi skálán egyformán teljesítettek (MADRS_{nők}=21,9 \pm 7,2; BDI_{nők}=13,5 \pm 7,3; BAI_{nők}=23,3 \pm 11,6; AK_{nők}=5,0 \pm 4,3; ISI_{nők}=12,1 \pm 6,1; TMT-An_{nők}=27,9 \pm 10,8; TMT-B_{nők}=60,5 \pm 16,0; MADRS_{ffi}=22,7 \pm 8,7; BDI_{ffi}=13,7 \pm 6,3; BAI_{ffi}=19,0 \pm 11,7; AK_{ffi}=5,1 \pm 4,1; ISI_{ffi}=11,4 \pm 6,5; TMT-A_{ffi}=35,6 \pm 10,8; TMT-B_{ffi}=81,3 \pm 50,6).

Az egyes skálákhoz tartozó átlagpontszámok kezelés előtti és utáni különbségét ($\Delta 1d-14d$) összehasonlítottuk a nők és a férfiak csoportja között. Az elemzés szerint a differencia egyenlő volt a nemek között minden skála tekintetében, tehát a javulás mértéke hasonlóan mondható a két csoportban (2. tábla).

Az egyes skálák pontszámainak változását külön-külön is vizsgáltuk a nők és a férfiak esetében. Az elemzések alapján azt találtuk, hogy a nők pontszámai a MADRS, a BDI és a TMT-A skála esetében csökkentek szignifikánsan, míg a férfiak esetében csak az ISI átlag pontértéke változott markánsan a 14. napra (3. tábla).

3. tábla A nők és a férfiak pontszámainak változásának külön csoportban végzett elemzése

	Nők			Férfiak		
	1d	14d	p-érték	1d	14d	p-érték
MADRS	29,2 \pm 11,1	21,9 \pm 7,2	0,015	24,5 \pm 12,7	22,7 \pm 8,7	0,67
BDI	18,7 \pm 7,1	13,5 \pm 7,3	0,005	17,7 \pm 8,3	13,7 \pm 6,3	0,09
BAI	27,3 \pm 12,2	23,3 \pm 11,6	0,09	23,9 \pm 12,8	19,0 \pm 11,7	0,14
SHAS	6,1 \pm 4,3	5,0 \pm 4,4	0,15	6,1 \pm 4,5	5,1 \pm 4,1	0,29
ISI	13,1 \pm 6,8	12,1 \pm 6,1	0,45	15,1 \pm 7,1	11,4 \pm 6,5	0,015
TMT-A	36,5 \pm 23,5	27,9 \pm 10,8	0,036	39,6 \pm 6,5	35,6 \pm 10,4	0,36
TMT-B	83,1 \pm 50,5	60,5 \pm 16,0	0,055	85,0 \pm 29,3	81,3 \pm 50,6	0,81

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BDI, Beck Depresszió Skála; BAI, Beck Szorongás Leltár; SHAS, Snaith-Hamilton Örömképesség Skála; ISI, Insomnia Severity Index (Alvászavar Kérdőív)

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban 22 terápiarezisztens depresszióban szenvedő páciens bilaterális rTMS kezelésre adott válaszkészségét elemeztük a tünetek részletes felméréssel. Az rTMS klinikai vizsgálatairól olvasható beszámolók nagy része kizárólag a hangulati tünetek mérését célozza meg, a tünetek részletesebb analizésére, úgymint a szorongás, anhedónia, alvászavar, neurokognitív tünetek elemzése nem terjed ki a legtöbb vizsgálat (Daskalakis et al., 2008). Saját kutatásunkban kiemelt figyelmet fordítottunk a tünetek szisztematikus felmérése, változásának követésére, hiszen az egyénre szabott kezelés tervezése folyamán ismernünk kell a rendelkezésre álló beavatkozások/terápiák tünetorientált hatékonyságát.

Az rTMS kezelést követő állapotváltozás analizise azt mutatta vizsgálatunkban, hogy közvetlenül a kezelés után mért tünetek közül a depressziós-, a szorongásos tünetek és részben a figyelmi zavar javulása figyelhető meg. Az örömképesség zavara (anhedónia), az alvászavar tünetei, valamint a figyelmi funkciókat mérő TMT teszt nehezített része (TMT-B) nem javult számottevően a teljes mintában. Tekintettel a nemek közötti neurobiológiai különbségekre, külön elemeztük a nők és a férfiak pontérték változásait. Annak ellenére, hogy plauzibilisnak tűnik a nemek terápiás érzékenységének összehasonlítása, az rTMS vonatkozásában ilyen jellegű elemzés nem található a szakirodalomban. Egyetlen tanulmány foglalkozik annak kérdésével, hogy a nők esetében hatékony lehet adjuváns szteroid alkalmazása rTMS kezelés során tekintettel a hormonális különbségekre (Schutter & van Honk, 2010).

Saját elemzésünk érdekes különbségre hívta fel a figyelmet, nevezetesen, hogy a nőknél a kezelésre adott akut reakció eredményeképpen elsősorban a depressziós és a figyelmi funkció pontszámai csökkentek érdemben, míg a férfiak esetében csupán az alvás javult szignifikánsan (ami a teljes mintában változatlanul bizonyult). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a nők és a férfiak eltérő módon reagálnak az rTMS kezelés akut hatásaira, és a tünetek különböző érzékenységet mutatnak esetükben. A nemek közötti különbségek finomabb vizsgálatához további, nagyobb elemszámú kutatás szükséges.

Az rTMS neurokognitív tünetekre gyakorolt hatásával kapcsolatban felmerült, hogy javíthatja azokat. A témával kapcsolatos áttekintő tanulmányokban csak mérsékelt javulásról számoltak be szkizofréniában szenvedő páciensek esetén, kizárólag a munkamemória tekintetében. Az MDD indikációban alkalmazott

rTMS esetén a neurokognitív tünetek javulása nem volt megfigyelhető (Martin, McClintock, Forster, & Loo, 2016; Martin, McClintock, Forster, Lo, & Loo, 2017). Ugyanakkor más szerzők a neurokognitív tünetek eliminálását írták le, és a negatív eredményű vizsgálatok eredménytelenségét a kis elemszámoknak tulajdonították (Serafini et al., 2015). Saját vizsgálatunkban a neurokognitív tünetek közé tartozó figyelmi funkciózavar szintén csak részben javult, hiszen a nehezített teszt pontszámai változatlanok maradtak a kezelést követően. Érdekes további vizsgálat tárgya lehet, hogy a figyelmi funkciók mely részelemei azok, amelyek érzékenyen reagálnak az rTMS hatására.

A bemutatott vizsgálatban elsősorban az rTMS akut hatásait elemeztük, de fontos hangsúlyozni, hogy a kezelés teljes terápiás hatásának kifejlődéséhez hosszabb időre van szükség, ezért a változatlan tünetek (anhedónia, alvás, komplex figyelmi funkciók) javulásának megítéléséhez további vizsgálatokra van szükség (Milev et al., 2016). Szintén hosszabb távú elemzés birtokában lehet arról érdemi információt szerezni, hogy az akut hatás következtében kialakult javulás (hangulat, szorongás) vajon tartósan bizonyulnak-e.

A vizsgálatunk során szerzett további említésre méltó tapasztalat, hogy a biztonsági kérdőív, valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alkalmazása mellett biztonságos és jól tolerálható az eljárás. A kezelése során epilepsziás rosszullét nem fordult elő, a fejbőr enyhe fájdalmánál (mely általában a kezelés során megszűnt) jelentősebb mellékhatást nem tapasztaltunk. Az rTMS kezelés alkalmazhatóságát többek között jól tolerálhatósága miatt intenzíven vizsgálják terhesek körében és időskorú populációban is, melyek ígéretes eredményekkel szolgálnak (Hebel, Schecklmann, & Langguth, 2019; Iriarte & George, 2018).

A hazai pszichiátriai klinikai gyakorlatban nincs lehetőség rTMS kezelés alkalmazására, ezért vizsgálatunk új terápiás lehetőségre hívja fel a figyelmet a hagyományos kezelésre nem reagáló depressziós páciensek esetén, mely eljárás biztonságosan és hatékonyan alkalmazható. A depressziós és szorongásos tünetek azonnali javulása biztató eredményt jelent a súlyos depressziós állapotokban jelenleg rendelkezésre álló lehetőségekhez képest.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: Köszönetünket fejezzük ki az önkéntes résztvevőknek. A vizsgálat az NKFIH FK OTKA 131315 pályázati forrásból valósult meg. A szerzők esetében érdekütközés nem áll fenn.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Eleméry Mónika
 Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis
 Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb,
 1025 Budapest Kútvölgyi út 4.
 E-mail: monika.elemery@gmail.com

IRODALOM

- Baeken, C., & De Raedt, R. (2011). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(1), 139-145.
- Bastien, C. H., Vallieres, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*, 2(4), 297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56(6), 893-897. doi: 10.1037//0022-006x.56.6.893
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*, 52(1), 46-54. doi: 10.1177/070674370705200108
- Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Fitzgerald, P. B., Rajji, T. K., Ravindran, A. V., Young, L. T., . . . Daskalakis, Z. J. (2012). A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*, 13(6), 423-435. doi: 10.3109/15622975.2011.579163
- Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparicio, L. V., Gordon, P., Klein, I., . . . Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Braz J Psychiatry*, 41(1), 70-81. doi: 10.1590/1516-4446-2017-0018
- Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., . . . Xie, P. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res*, 210(3), 1260-1264. doi: 10.1016/j.psychres.2013.09.007
- Chen, J. J., Liu, Z., Zhu, D., Li, Q., Zhang, H., Huang, H., . . . Xie, P. (2014). Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*, 219(1), 51-57. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.010
- Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J., & Fitzgerald, P. B. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*, 53(9), 555-566. doi: 10.1177/070674370805300902
- Dunlop, K., Hanlon, C. A., & Downar, J. (2017). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann N Y Acad Sci*, 1394(1), 31-54. doi: 10.1111/nyas.12985
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., de Castella, A., Daskalakis, Z. J., Brown, T. L., & Kulkarni, J. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 163(1), 88-94. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.88
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., De Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 60(10), 1002-1008. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.1002
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 29(6), 683-695. doi: 10.1002/hbm.20426
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Hebel, T., Scheckmann, M., & Langguth, B. (2019). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression during pregnancy: a review. *Arch Womens Ment Health*. doi: 10.1007/s00737-019-01004-z
- Iriarte, I. G., & George, M. S. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Elderly. *Curr Psychiatry Rep*, 20(1), 6. doi: 10.1007/s11920-018-0866-2
- Janicak, P. G., & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 1549-1560. doi: 10.2147/NDT.S67477
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Loo, C. K., & Mitchell, P. B. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*, 88(3), 255-267. doi: 10.1016/j.jad.2005.08.001
- Martin, D. M., McClintock, S. M., Forster, J., & Loo, C. K. (2016). Does Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Cause Cognitive Enhancing Effects in Patients with Neuropsychiatric Conditions? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Neuropsychol Rev*, 26(3), 295-309. doi: 10.1007/s11065-016-9325-1
- Martin, D. M., McClintock, S. M., Forster, J. J., Lo, T. Y., & Loo, C. K. (2017). Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety*, 34(11), 1029-1039. doi: 10.1002/da.22658
- McIntyre, R. S., Filteau, M. J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D. S., . . . Miguélez, M. (2014). Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*, 156, 1-7. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.043
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., . . . Group, C. D. W. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*, 61(9), 561-575. doi: 10.1177/0706743716660033
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Morvai, S., Nagy, A., Kovacs, A., More, C. E., Berecz, R., & Frecska, E. (2016). Unanswered Questions in the Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Patients with Depression. *Ideggyogy Sz*, 69(1-2), 4-11. doi: 10.18071/isz.69.0004
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., . . . Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62(11), 1208-1216. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., . . . Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16065. doi: 10.1038/nrdp.2016.65

29. Partington, J. L., R. (1949). Partington's Pathway Test. *Psychological Service Center Journal*, 1, 11-20.
30. Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*, 9(3), 336-346. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010
31. Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., . . . et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2), 79-92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
32. Schutter, D. J., & van Honk, J. (2010). An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 171-178. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.009
33. Serafini, G., Pompili, M., Belvederi Murri, M., Respino, M., Ghio, L., Girardi, P., . . . Amore, M. (2015). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology*, 71(3), 125-139. doi: 10.1159/000381351
34. Silberman, E. K., & Weingartner, H. (1986). Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn*, 5(3), 322-353. doi: 10.1016/0278-2626(86)90035-7
35. Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 71(7), 873-884. doi: 10.4088/JCP.08m04872gre
36. Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*, 167(1), 99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99
37. Szadoczky, E., Papp, Z., Vitrai, J., Rihmer, Z., & Furedi, J. (1998). The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 50(2-3), 153-162. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00056-1

Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients

Introduction: There is a 20-year history of rTMS treatment, however, is not available in Hungary in routine clinical practice for therapy resistant depression (TRD). In this study we analysed the change of symptom profile of a Hungarian cohort with TRD using bilateral rTMS treatment. **Methods:** A cohort of 22 patients suffering from TRD was enrolled in the study. For assessment of the phenotypic profile the Beck Depression Inventory (BDI), The Beck Anxiety Inventory (BAI), The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), the Insomnia Severity Index (ISI), and the Trail Making Test were applied. Differences of mean scores of scales were compared between the day 1 (before treatment) and the day 14 (after conclusion of treatment). Furthermore, we performed phenotypic comparisons between the gender subgroups. **Results:** In the total sample significant reduction of symptom scores was found on the depression ($p_{MADRS}=0,022$; $p_{BDI}=0,001$) and the anxiety scales ($p_{BAI}=0,020$) and in case of the TMT-A test ($p_{TMT-A}=0,019$) at the end of the treatment. The mean scores of the SHAPS, the ISI and the TMT-B did not change up to the day 14. In the sex-specific analysis we found that in men only sleep disorder was improved ($p=0,015$), while in women both depression scores and TMT-A score decreased significantly ($MADRS_p=0,015$; $BDI_p=0,005$; $TMT-A_p=0,036$). There were no adverse events during the rTMS treatment. **Conclusion:** 2x5 sessions of bilateral rTMS treatment is an effective, safety applicable intervention in patients with TRD. Our results suggest that significant improvement of depressive, anxious and attention symptoms can be observed already after 10th session. Our findings highlighted that different symptoms evolve in women and men due to the acute effect of the rTMS treatment. Further follow-up study is required to evaluate the long-term effect of rTMS concerning the maintenance of symptom reduction and potential change of anhedonia and insomnia.

Keywords: rTMS; neurostimulation; depressive symptoms; mood disorder; neuromodulative treatment