

Mitteinvasiivse ajustimulatsiooni meetodite kasutamine depressiooni ravis kombinatsioonis standardmeetoditega

Ella Kivilo¹

Juhendajad: Katri-Evelin Kalasus², Katrin Orav²

Eesti Arst 2022;
101(11):626–635

Saabunud toimetusse:
30.03.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
13.05.2022
Avaldatud internetis:
26.11.2022

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane, ² Psühhiaatria ja Psühhoterapia Keskus Sensus

Kirjavahetajaautor:
Ella Kivilo
ella.kivilo@gmail.com

Võtmesõnad: mitteinvasiivne ajustimulatsioon (NIBS), korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon (rTMS), transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon (tDCS), depressioon

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Depressioon on üks levinuimatest vaimse tervise probleemidest maailmas, mille puhul ligi kolmandik patsientidest ei saa standardravist, s.t farmakoterapiast ja tõendus põhiseist psühhoterapiast piisavat abi. Tõhusa ravimeetodina on end tõestanud korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon ja transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon, mille abil on võimalik elektrivoolu või magnetvälja toimele välispidi mõjutada depressiooniga seotud ajupiirkondi. Meetodite eelisteks on turvalisus, hea talutavus, paralleelne kasutatavus uurimismeetoditega (elektroentsefalograafia ja magnetresonantstomograafia) ning kombineerimise võimalus teiste ravimeetoditega. Korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni ja transkraniaalset alalisvoolustimulatsiooni on maailmas depressiooni ravis kasutatud juba aastaid ning lähiaastatel võiks oodata mõlema meetodi kasutamise osakaalu suurenemist ka Eestis.

Depressioon on üks levinumaid ja olulisemaid vaimse tervise probleeme maailmas, mida iseloomustavad rasked sümptomid (meeleolu alanemine, huvi ja elurõõmu kadu, energia vähenemine) ning sotsiaalse toimimise halvenemine. Haigusele on omane krooniline kulgu ja depressiooniepisoodide kordumine ning see mõjutab oluliselt elukvaliteeti. Depressioon on ka oluline töövõimekaotuse põhjustaja (1).

Kuigi enamikul juhtudel on haigus farmakoloogiliste ja/või psühhoterapiiliste ravimeetoditega ravitav, ei reageeri umbes 20–30% patsientidest standardravile ehk on nn raviresistentsed (*treatment-resistant depression*, TRD). Raviresistentset depressiooni seostatakse kaasuvate haiguste sagedemise, suremuse suurenemise ja sotsiaal-majandusliku olukorra ning elukvaliteedi halvenemisega (2, 3). Farmakoloogilise ravi peamised puudused on soovimatud kõrvaltoimed ja ravivastuse puudumine ning seetõttu ravi katkestamine (4). Kuigi enim kasutatav psühhoterapia vorm kognitiivkäitumisteraapia on tõendus põhine ja tõhus meetod, võtab ravitoime saavutamise aega ega anna mõningatel patsientidel oodatud tulemust (5, 6). Eelnevat arvesse võttes on

oluline tagada tõhus ravi alates depressiooni esimesest episoodist (7) ning raviresistentsetele patsientidele on vaja leida toimivad ravivõimalused (3).

Mitteinvasiivsete ajustimulatsioonimeetodite populaarsus suureneb. Need meetodid mõjutavad välispidiselt ajupiirkondade ja/või -võrgustike elektrilist aktiivsust. Mitmed uuringud on näidanud mitteinvasiivse ajustimulatsiooni statistiliselt olulist depressiivsete sümptomite paranemist aktiivsel stimulatsioonil võrreldes platseebostimulatsiooniga. Meetodite eeliseks on nende ohutus ja kasutamise võimalus täiendava raviviisina lisaks farmakoterapiale ja psühhoterapiale (8).

NÜÜDISAEGSED RAVIMEETODID PSÜHHIAATRIAS JA NENDE KASUTAMINE DEPRESSIOONI RAVIS

Depressiooni ravis kasutatakse mitmeid lähenemisviise ja meetodi valik sõltub mitmest tegurist, k.a patsiendi eripäradest ja eelistustest (5). Olemasolevad ravistrateegiad hõlmavad farmakoterapiat, psühhoterapiat või eelnevate kombinatsiooni, lisaravimite lisamist raviskeemi,

elekterkrampravi, korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni (*repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) ja transkraniaalset alalisvoolustimulatsiooni (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) (9, 10).

Eesti praeguses ravijuhendis soovitatakse kerge ja mõõduka depressiooni ravimist kas psühhoteraapia või ravimitega. Mõõduka ja raske depressiooni ravis kasutatakse meetodite kombinatsioone (11). Kui depressioon ei allu ravile, siis soovitatakse muuta ravimeetodit ja kasutada täiendavat ravi, mis hõlmab teiste ravimite lisamist, elekterkrampravi ja korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni (5).

Medikamentoosne ravi

Depressiooni ravi alustatakse enamasti monoterapiiana selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite ja noradrenaliini-dopamiini tagasihaarde inhibiitoritega. Antidepressandid on üldiselt võrdväärse toimega, mistõttu ravimi esmavalik sõltub patsiendist (kõrvaltoimete esinemine, talutavus, turvalisus). Kui depressioon on raske või ravile allumatu, siis suurendatakse annuseid, võetakse kasutusele teine antidepressant ja/või lisatakse raviskeemi liitium, kilpnäärmehormoon või atüüpiline antipsühhootiline ravim (kvetiapiin, olansapiin) (5). Uudsetest ainetest on paljulubav ketamiin (USA Toidu- ja Ravimiametis heaks kiidetud) ja hallutsinogeensetest seentest isoleeritud psühhedeelikum psilotsübiin, mis on osaline serotoniini retseptori agonist (12).

Psühhoteraapia

Psühhoteraapia on tõenduspõhine ja tõhus mittefarmakoloogiline ravimeetod, mida kasutatakse mitmete psühhiaatriliste haiguste ravis (13). Enim kasutatud meetod depressiooni ravis on kognitiiv-käitumisteraapia (KKT), kus mõjutatakse tunnetus- ja käitumismustrite muutmise kaudu emotsionaalset seisundit ja parandatakse seeläbi toimetulekuvõimet (11). KKT tulemusel saavutatud sümptomite paranemine on seotud aju funktsionaalse ühenduvuse muutustega limbilises süsteemis, eriti mediaalses prefrontaalses ajukoos, eesmisel tsingulaarkäärus ja mandelkehas (4). Erinevalt medikamentoosest ravist vähendab KKT ka pikaajaliselt depressiooni

tagasilanguste riski, sest ravi käigus õpitud oskusi on võimalik kasutada edaspidi igapäevaelus (2). KKT eelis on väike kõrvaltoimete risk (5).

Elekterkrampravi

Elekterkrampravi on end tõestanud seni tõhusaima ravimiresistentse depressiooni ravimeetodina (ravivastuse määr 65–75%) ning seda soovitatakse kasutada ka psühhootiliste või katatooniliste sümptomitega ja suitsidaalsetel patsientidel. Raviprotseduur toimub anesteegas ning selle ajal stimuleeritakse peaju elektrivooluga, mis tekitab 30–60 sekundilise krambilaadse hoo. Enamasti tehakse 6–12 protseduuri (2–3 seansi nädalas).

Ravi järel võivad tekkida mööduvad mäluhäired ja lühiajaline segasusseisund, kuid üldiselt peetakse meetodit hästi talutavaks ja see sobib ohutusprofiili poolest ka rasedatele naistele. Hoolimata oma tõhususest on meetod siiani stigmatiseeritud ja alakasutatud (5, 12).

Tänapäevased mitteinvasiivse ajustimulatsiooni meetodid

Nüüdisaja psühhiaatriliste häirete ravis on kasvava trendiga kasutuses transkraniaalne magnetstimulatsioon ja transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon, mis võimaldavad välispidi moduleerida ajupiirkondade aktiivsust elektrivoolu ja magnetvälja abil (8).

DEPRESSIOONIGA SEOTUD PATOFÜSIOLOOGILISED MUUTUSED JA MITTEINVASIIVSE AJUSTIMULATSIOONI SIHTMÄRKPIIRKOND

Haigusele iseloomulikud sümptomid tulevad konkreetsete ajupiirkondade ja/või võrgustike elektrilise aktiivsuse häiritusest (7). Dorsolateraalne prefrontaalne ajukoor on osa prefrontaalsest ja limbilisest närvivõrgustikust, millel on oluline roll kognitiivsete, emotsionaalsete ja täidesaatvate funktsioonide vahendamises ning mis on seotud eri protsesside nagu töömälu, tähelepanu ja otsuste tegemise reguleerimisega.

Mitmed neurofüsioloogilised ja -visualiseerivad uuringud on näidanud depressiooni puhul esinevat frontaalsete ajupoolte funktsionaalset asümmeetriat (13). Vasakpoolne dorsolateraalne prefrontaalne ajukoor on hüpoaktiivne ja parempoolne hüperaktiivne ning arvatakse, et sellega seonduvad

muutused prefrontaal-limbilises võrgustikus on seotud depressioonile iseloomulike sümptomite ja käitumisega (7). Lisaks võivad isikute aju ehituslikud ja funktsionaalsed erinevused olla seotud haiguse tõsiduse, kroonilisuse ja ravile reageerimisega (10).

Dorsolateraalne prefrontaalne ajukoor on kujunenud võtmesihtmärgiks mitteinvasiivse ajustimulatsiooni rakendamise korral ning ravi eesmärk on neuropaalse erutuvuse muutmine (suurendamine või vähendamine) ja seeläbi patofüsioloogiliste muutuste korrigeerimine (14, 15).

MITTEINVASIIVSE AJUSTIMULATSIOONI MEETODID

Korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni seade kasutab kiireid magnetimpulsse, mis suunatakse spetsiaalsest poolist läbi peanaha ja kolju ajukoorde (vt foto 1). Selle tulemusena tekib elektriväli, mis depolariseerib närvirakkude aksonid

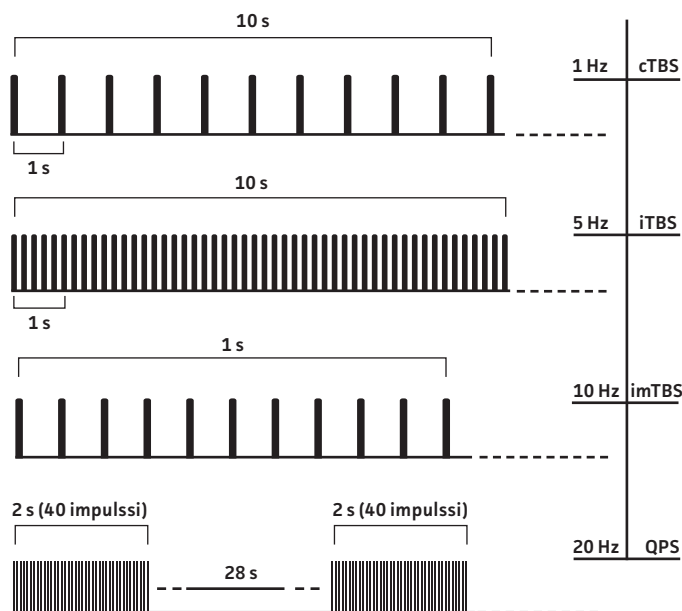
ja kutsub esile aktsioonipotentsiaalid (15). Klassikalist korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni jagatakse madalsageduslikuks korduvaks transkraniaalseks magnetstimulatsiooniks (≤ 1 Hz) ja kõrgsageduslikuks korduvaks transkraniaalseks magnetstimulatsiooniks (> 1 Hz). Pidev ja vahelduv *theta-burst*-stimulatsioon (vastavalt cTBS ja iTBS) 50 Hz sagedusega ja kindla impulsimustriga võimaldab mõneminutilise raviseansse ja aktseleeratsiooni. Üldiselt peetakse madalsageduslikku korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni ja cTBS-i inhibeerivateks protokollideks (vähendavad neuropaalset erutuvust) ning kõrgsageduslikku korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni ja iTBS-i peetakse stimuleerivateks meetoditeks (suurendavad erutuvust) (vt joonis 1) (16).

Transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni korral kasutatakse nõrka alalävist elektrivoolu (1–2 mA), mis suunatakse

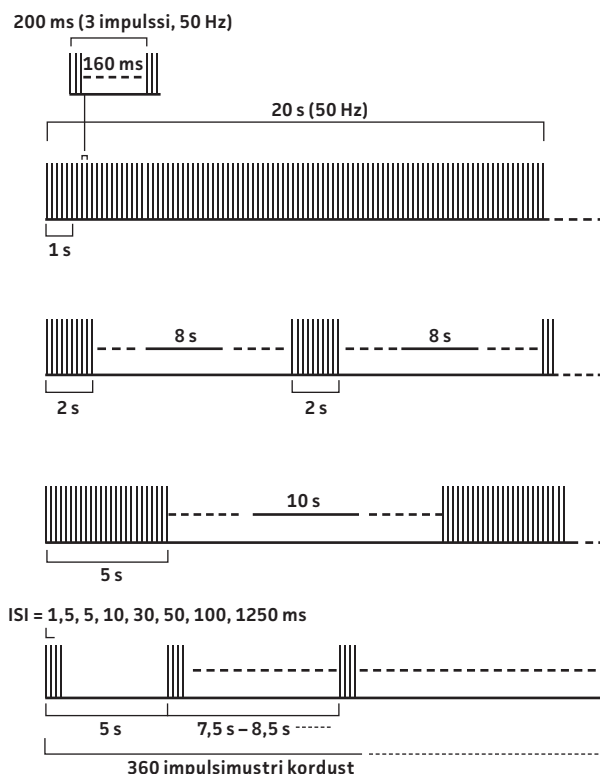


Foto 1. Korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon. Protseduuri viib läbi psühhiaater Katrin Orav, patsiendi rollis kliiniline psühholoog psühhoterapeut Katri-Evelin Kalas. Patsiendil on peas topograafilise märgistusega müts, kuhu on märgitud tema pea mõõtudele vastavalt frontaalsed F3 ja F4 punktid. 8kujuline pool on täpselt ja tihedas kontaktis stimuleeritava punktiga, patsiendi pea asend peab olema fikseeritud. Patsient on ärkvel, ei tohi liigutada pead, kuuleb impulssidest tingitud heli, võib tunda stimuleeritavas piirkonnas erinevaid füüsilisi aistinguid. Korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni kombineerimisel psühhoterapiaga annab patsiendile protseduuri ajaks ülesandeid kas ruumis viibiv terapeut või tulevad need digitaalsest seadmest või kuulab patsient ruumi kõlarist muusikat. Kui patsient liigutab, peab tehnik pooli uuesti paika panema.

Standardised rTMS-i protokollid



Impulsimustriga protokoll



Joonis 1. Vasakpoolne tulp kujutab standardseid korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni protokolle. Alates ülevalt: esimesed kaks on 10sekundilised protokollid 1 Hz (esimene rida) ja 5 Hz sagedusega (teine rida). Kolmas rida on 10 Hz sagedusega protokoll ja neljas rida kujutab endast 20 Hz sagedusega protokollid (2sekundilised stiimulite nn rongid, millele järgneb 28sekundiline paus). Oma olemuselt on esimene 1 Hz sagedusega pärssiva ja ülejäänud kolm ergastava toimega protokollid. Parempoolses tulpas on 50 Hz sagedusega kindla impulsimustriga stimulatsiooni protokollid. Alates ülevalt: pidev stimulatsioon (cTBS), vahelduv stimulatsioon (iTBS) ja vahepealne *theta-burst*-stimulatsioon (imTBS). cTBS on olemuselt pärssiv ja iTBS stimuleeriv protokoll. Neljas rida on kvadripulsiline stimulatsioon (*quadripulse stimulation*; QPS), mis kasutab nelja monofaasilise impulsi korduvaid nn ronge. Sõltuvalt impulssidevahelisest intervallist (*interstimulus intervals*; ISI) toimub kas neuronaalse erutuvuse võimendamine või pärssimine (kohandatud allika 16 alusel).

peaaju sihtmärkpiirkondadesse 2 elektroodi (katood ja anood) abil (vt foto 2). Enamik voolust peetakse kinni naha, kolju ja seljaajuvedeliku poolt ning närvikoele avaldab mõju vaid 10% voolust. Stimulatsiooni primaarne mõju on membraani puhkepotentsiaali muutus de- või hüperpolarisatsiooni suunas. Traditsiooniliselt suurendab anoodist tulev vool neuronaalset aktiivsust ja katoodist tulev vähendab seda (17).

Kuigi meetodid on laialdaselt kasutusel, ei ole toimemehhanismi täpne neurobioloogiline mehhanism teada. Arvatakse, et esilekutsutav toime on seotud sünaptilise plastilisusega läbi pikaajalise potentseerimise ja pärssimise ning muutustega virgatsainete süsteemides (7, 17). Füsioloogilised järelmõjud sõltuvad mitmetest teguritest

nagu stimulatsiooni parameetrid (sagedus, intensiivsus), seadme (pooli või elektroodide) paigutusest, neuroanatoomiast, eelnevast aju seisundist ja samaaegsest ravimite tarvitamisest (10, 15).

MEETODITE TURVALISUS JA KÕRVALTOIMED

Tänapäevaseid mitteinvasiivseid stimulatsioonimeetodeid peetakse turvaliseks, kui jälgitakse ohutusjuhendis stimulatsiooni parameetrite kohta toodud soovitusi ja kasutatakse sertifitseeritud seadmeid. Enne ravimeetodite rakendamist on oluline hinnata patsiendi kliinilist sobivust raviks (8, 18).

Korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni puhul enim esinevad kõrvaltoimed



Foto 2. Transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon. Raviseansil on patsientide rollis psühhiaater Katrin Orav (paremal) ja kliiniline psühholoog Katri-Evelin Kalaus. Stimulatsiooniks paigaldatakse peanahale kaks elektroodi, mis on parema ühenduvuse tagamiseks ja nahatakistuse vähendamiseks kaetud füsioloogilise lahusega immutatud padjakestega. Enamasti pannakse pähe spetsiaalne müts, mis tagab protseduuri mugavuse täpse protokollipõhise elektroodide asetusega. Patsienti juhendatakse alalisvoolustimulatsiooni ajal oma ajutegevust aktiveerima (suhtlus, kognitiivne treening, teraapiatehnikate harjutamine).

(pea- või kaelavalu, paresteesiad) on kerged ja mööduvad ning ei vaja üldiselt eraldi ravi. Kõige tõsisemaks kõrvaltoimeks on väga harva esinev epileptiline hoog, mille tekkemiski suurendavad ülempiiri lähedal olevate stimulatsiooniparameetrite kasutamine ja patsiendil esinev epileptogeenne häire (eriti kui esineb struktuurne ajukahjustus, näiteks eelnev insult, *sclerosis multiplex*). Samuti soovitatakse valvsalt jälgida patsiente, kes tarvitavad korduva transkraniaalse magnetstimulatsioonraviga samal ajal kesknärvisüsteemi aktiivsust mõjutavaid ravimeid, kuigi kindlad empiirilised tõendid suurenenud epileptilise hoo riski kohta puuduvad (18).

Tänapäevaste transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni seadmetega ei ole tuvastatud ühtegi rasket ja püsivat kõrvalnähtu ega tüsistust. Peamised kirjeldatud kõrvaltoimed on paikne sügelus või kerge surinatunne stimulatsiooni ajal, punetus elektroodi paiknemiskohas, peavalu või kerge väsimus, mis sarnaselt korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni

kõrvaltoimetega mööduvad peatselt pärast stimulatsiooni lõpetamist (14, 17).

Tänu oma soodsale ohutusprofiilile tunduvad meetodid olevat sobiv raviviis patsientidele, kellel esinevad vastunäidustused farmakoloogiliseks raviks: rasedad ja imetavad naised, polüfarmakoterapiaga või kaasuvate haigustega patsiendid jpt. Meetodite kasutamist riskirühmadel (lapsed, rasedad, eakad) pole küll piisavalt uuritud, kuid tehtud uuringutega on saadud veenvaid andmeid meetodite ohutuse kohta (8). Oma haavatavuse tõttu tuleb nendel patsiendirühmadel meetodi tõhusust ja ohutust hoolikalt edasi uurida (10, 18).

MEETODITE KASUTUSVALDKONNAD

Korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooniga on tehtud rohkelt uuringuid ja see on saanud üheks olulisemaks mittfarmakoloogiliseks ravimeetodiks unipolaarse raviresistentse depressiooni puhul. Ameerikas kiitis FDA 2008. aastal meetodi heaks raviresistentse depressiooni raviks

ja sellest ajast on nimekirja lisandunud ka transkraniaalse süvastimulatsiooni (*deep* TMS; H1-kujuline pool) ja iTBS-i raviproto-kollid (9). Kanada 2016. aasta depressiooni ravijuhendis on korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon esmavaliku raviks patsientidele, kelle sümptomid ei ole allunud vähemalt ühele depressiooniravimile (19). Euroopa ekspertide koostatud 2020. aastal ilmunud kliinilises juhendis on antud tõendus põhine A-tasemel (kindlalt tõhus) soovitus korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni kasutamiseks depressiooni, neuropaatilise valu ja pärast insulti käe motoorse funktsiooni taastamise ravis (9). Ühendkuningriigi Riikliku Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituudi (NICE) depressiooni uues ravijuhendis on samuti korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni kasutamine soovituslik (20).

Kuigi meetodit kasutatakse depressiooni ravis nüüdseks juba laialdaselt, on stimulatsiooni parameetrite ja patsientide populatsiooni kohta avaldatud andmed väga heterogeensed. Standardprotokollis (soovitus tasemel A) rakendatakse 10 Hz sagedusega kõrgsageduslikku korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni vasakpoolsele dorsolateraalsele prefrontaalsele ajukoorele 8- või H1-kujulise pooliga, millest viimane võimaldab suurema prefrontaalse ala stimulatsiooni (9). Ravi tehakse 10–45minutiliste seanssidena viis korda nädalas nelja nädala jooksul (kokku 20 seansi) (20). Ravivastuse saavutab 30–50% patsientidest. Tõenäolise (soovitus tasemel B) tõhususega on madalasageduslik korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon parempoolsele dorsolateraalsele prefrontaalsele ajukoorele ja kahepoolne korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon (madalasageduslik korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon parempoolsele ja kõrgsageduslik korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon vasakpoolsele dorsolateraalsele prefrontaalsele ajukoorele). Arendatud on ka kiirendatud transkraniaalse magnetstimulatsiooni (*accelerated* TMS) protokolle, millega saavutatakse lühikese aja jooksul kliiniliselt sarnased ravivastused ilma suurenenud kõrvaltoimeteta (9).

Kindlaid juhiseid korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni kasutamiseks säilitusravis ei ole, kuid ilma säilitusravita pärast eduka korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni ravikuuri on sageli

võimalikud tagasilangused (19). Üldiselt soovitatakse pärast ägedat raviperioodi järk-järgult vähendada stimulatsioonide arvu. Sageli jätkatakse nendega kuude või isegi aastate jooksul sõltuvalt patsiendi depressiooni raskusastmest (8).

Ka transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon on tõhus ravimeetod psühhiaatrilises ja neuroloogilises praktikas üle maailma. 2020. aastal avaldatud tõendus põhises ravijuhendis on teaduslike uuringute kohaselt transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni tõhusus depressiooni ravis A-tasemel ning B-tasemel neuropaatilise valu, migreeni, fibromüalgia, skisofreenia, epilepsia, alkoholisõltuvuse, postoperatiivse valu, insuldi järgse taastumise (motoorne) ja Parkinsoni tõve (motoorsed ja kognitiivsed sümptomid) ravis (10). Meetodit kasutatakse aktiivselt depressiooni ravis Kanadas (ravijuhendis kolmanda valiku ravimeetod) (19), Suurbritannias (NICE ravijuhend) (21) ja Eesti lähinaabritest Soomes (22). Eestis on haigekassa rahastanud transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni kasutamist psühhiaatriliste häirete ravis alates 2022. aastast (23).

Depressiooni raviprotseduur viiakse enamasti läbi 20–30minutiliste seanssidena tavaliselt viis korda nädalas kahe kuni kolme nädala jooksul (22). Seniste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsides on kinnitatud, et anoodi paigutamine vasakpoolsele dorsolateraalsele prefrontaalsele ajukoorele on kindlalt tõhus depressiooni ravis, kuid katoodi paigutuskoht on siiani standardiseerimata ning võib sõltuda haiguse raskusastmest ja raviresistentsusest. Katoodi asetamisel parempoolsele dorsolateraalsele prefrontaalsele ajukoorele toimub ajupiirkondade tasakaalustamine ja paigutusel supraorbitaalsele või frontotemporaalsele ajupiirkonnale mõjutatakse rohkem eesmist tsingulaarkäaru ja subkortikaalseid alasid, mis on seotud kognitiivse kontrolliga (10). Transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni tõhusust säilitusravis ja selle rolli tagasilanguste ennetamises ei ole kirjanduse põhjal piisavalt uuritud (8).

VÕRDLEV TÕHUSUS

2019. aastal avaldatud süstemaatilise ülevaate põhjal oli kliiniliselt tõhusaim meetod elekterkrampravi, millele järgnesid tõhususe poolest korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon ja transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon. Mitteinvasiivse

ajustimulatsiooni eeliseks on depressiooniga seotud piirkondade võimalikult täpne (fokaalne) mõjutamine (24), hea talutavus, mugavus (pole vaja anesteesiat) ja võimalik kombineerimine mitmete teiste ravimeetoditega (8).

Transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni seadme kasutamise muudab teiste ajustimulatsiooni meetodite ees atraktiivseks selle hind, kaasaskantavus ja rakendamise suhteline lihtsus. Kõigil nendel põhjustel on maailmas kasvutrendis selle kasutamine koduse ravimeetodina, mille puhul teeb patsient pärast esmast väljaõpet ettekirjutuse põhjal raviprotseduurid kodus (25). Ka Eesti kliinikutes on patsientidel võimalik peale esmast juhendamist teha ravikuur kodus, spetsialistil on võimalik patsienti juhendada ka kaugvisiidil (26).

MEETODITE KOMBINEERIMINE

Multimodaalne lähenemine on mõeldud erinevate psühhiaatriliste haiguste ravi optimeerimiseks. Ravis kombineeritakse omavahel kaht või enam raviviisi, mis mõjutavad haiguse erinevaid aspekte. Meetodid võivad olla suunatud otseselt närvisüsteemile (näiteks ravim + ajustimulatsioon) või toimida viisil, kus üks modaliteet aktiveerib või potentseerib närviringet, mille kaudu teine meetod avaldab toimet (näiteks KKT + ajustimulatsioon). Paljudel juhtudel täheldatakse kombinatsioonide puhul koostoimet või lisanduvat toimet ning kiiremat ravitoimet. Lisaks võimaldavad multimodaalsed lähenemisviisid individuaalsemat ja sihipärasemat ravi (27). Mõõduka depressiooni ravis on tõestanud tõhusust farmakoteraapia ja psühhoteraapia kombineerimine, millega saavutatakse suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad kui monoteraapiana (28).

Mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kombineerimine psühhoteraapiaga

Mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kombineerimine psühhoteraapiaga tundub paljutõotav uudne lähenemine. Senised tõendid näitavad, et meetodite sünergistlikud mõjud võivad esineda nii neurobioloogilisel, käitumuslikul kui ka kliinilisel tasemel (3). Esiteks avaldavad mõlemad ravimeetodid oma toimet samadele aju piirkondadele erineval moel. Korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon ja transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon on võimelised

mõjutama ka kognitiivseid funktsioone, millele tugineb KKT toime (2, 4). Lisaks on mitmed uuringud kinnitanud, et stimulatsioonimeetodite järeltoimeid mõjutab sihtmärk-ajupiirkondade seisund. Võttes viimast arvesse, saab aju neutraalseid närvivõrke aktiveeriv psühhoteraapia parandada stimulatsiooni ravitulemusi ja vähendada isikutel erinevust ravivastuses (6).

Meetodite kombineerimiseks on olemas kolm mustrit: sekkumiste kasutamine üksteisele järgnevalt (järjestikune), paralleelselt (samaaegne) või viisil, kus ühe sekkumise toime avaldab mõju ja sõltub teise sekkumise mõjust (interaktiivne). Peamiselt kasutatakse korduvat transkraniaalset magnetstimulatsiooni samaaegselt KKTga ning transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni puhul soovitatakse kasutada interaktiivset lähenemist, sest juba KKTga aktiivseks muudetud neuronaalsed võrgustikud on oluliselt tundlikumad stimulatsioonile. Tulemus võib olla neutraalne (ei saavutata lisatoimet), põhjustada positiivset või negatiivse sünergia (3).

Suures vaatlusuuringus samaaegse korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni ja KKT rakendamise kohta 196 patsiendil leiti, et ravivastus ja remissioonimäärad on kombineeritud ravi puhul paremad kui korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni monoteraapial korral (ravivastus vastavalt 66% vs. 29–58% ning remissioonimäärad 56% vs. 37%). Samuti täheldati 6 kuu pärast järelkontrollil stabiilset ravitoime püsimist – 60%-l kombineeritud ravi saanud patsientidest oli püsiv remissioon (4).

Arvestades, et selline multimodaalne lähenemine on lapsekingades, jäävad stimulatsiooni ja kognitiivsete sekkumiste koostoime aluseks olevad mehhanismid veel ebaselgeks (27). Täpsema ajuvastuse tuvastamiseks ja esilekutsutava mõju uurimiseks tuleks edaspidi kasutada erinevaid ajukuvamuslikke tehnoloogiaid (elektroentsefalograafia ja funktsionaalne magnetresonants-tomograafia) ning patsientide depressiooni raskusastet mõõtvaid küsimustikke (näiteks Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamise skaala (MADRS)) (4, 6).

Mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kombineerimine farmakoteraapiaga

Nii transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon kui ka korduv transkraniaalne magnetsti-

mulatsioon on saanud oluliseks lisameetodiks senise depressiooni standardravi kõrval, mistõttu on oluline mõista nende interaktsiooni ravimitega (29, 30). Erinevad ravimiklassid avaldavad sarnaselt stimulatsiooniga mõju kortikaalsele erutuvusele, neuroplastilisele ja aju võrgustike ühenduvusele (29), mistõttu võib oletada, et kahe modaliteedi samaaegsel kasutamisel on mõju kliinilisele ravitulemusele (14, 31). Seniste uuringutulemuste kohaselt potentserivad antidepressandid ajustimulatsiooni mõju ning bensodiasepiinid vähendavad seda (29, 30).

Paljud korduvat transkraniaalset magnetstimulatsioonravi saavad patsiendid kasutavad samal ajal ühte või mitut psühhotropset ravimit mitmest farmakoloogilisest klassist. Kuigi süsteemsed andmed konkreetsete ravimite ja kõrvaltoimete kohta puuduvad, pole seni ühtegi toksilist juhtumit või olulist kõrvaltoimet meetodite kombineerimisel täheldatud (18). Mitmetes uurinutes on leitud, et samaaegne lorasepaami (bensodiasepiin) kasutamine vähendab korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni ravitoimet (depressiooni hindamise skaalal väiksem muutus) (31) ja ravivastusega patsientide arvu (16,4% vs. 35,5%) (29). Liitiumi samaaegsel kasutamisel ei ole ravitulemusele olulist mõju. See tähendab, et edaspidi ei pea patsientide medikamenttooset ravi liitiumiga katkestama või ravi korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooniga muutma (31).

Transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni puhul arvatakse, et ravimite põhjustatud muutused serotoniin- ja noradrenaliinergilistes neuronites võivad saavutada koostoimes stimulatsiooniga sünergistlikku toimet (14). Ravimite tarvitamise ja meetodite kombineerimise kohta on tehtud kaks suurt juhuslikustatud uuringut, milles mõlemas kasutati serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (32, 33).

Sertraliini (50 mg/päev) ja transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni kombinatsiooni kasutavas uuringus leiti, et kombinatoorse ravi saavatel patsientidel oli parem ravivastus ning nende kliiniline paranemine toimus kiiremini. Arvatakse, et see tuleneb kahe meetodi omavahelisest aditiivsest toimest: transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon toimib esmase ajukoore aktivaatorina ja serotoniini tagasihaarde inhibiitor vähendab peamiselt limbilise süsteemi

hüperaktiivsust (32). Estsitalopraami (20 mg päevas) ja transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni võrdlevas uuringus ELECT-TDCS leiti, et ainult aktiivse stimulatsiooni kasutamine ei ole tõhusam ravimist, kuid see oli siiski tõhusam platseeboravimist ja stimulatsioonist (33). Hilisemas uuringus depressiooni sümptomite mõjutamise kohta leiti, et estsitalopraam toimib rohkem depressiooni põhिसümptomitele (meeleolu ja huvikadu), kuid transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon mõjub rohkem unele ja unetusele. Selline teadmine võimaldab edaspidist patsientide ravi personaliseerida (34).

Kuigi ravimid võivad transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni toimet võimendada, tuleb võtta arvesse, et meetodite samaaegsel kasutamisel suureneb kõrvaltoimete nagu raviaegse mania/hüpomania tekkerisk, mille vältimiseks on oluline patsiente hoolikalt jälgida (10).

TULEVIKUSUUNAD

Enamikus mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kliinilisi mõjusid uurivates teadustöodes on keskendunud sümptomite leevenemisele, kuid vähestes on uuritud neurobioloogilisi fenotüüpe, erinevaid biomarkereid ja nende seost ravivastusega. Selliste nn ennustajate tuvastamine võimaldaks selgitada isikute ravivastuse erinevust ja pakkuda personaliseeritud lähenemist (3, 7). Senised tulemused näitavad, et mitteinvasiivse ajustimulatsiooni tehnikad, kui neid kasutatakse endofenotüübi põhjal, avaldavad olulist mõju kognitiivsetele funktsioonidele, mis osalevad haiguse sümptomite tekkes (3). Samaaegne mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kombineerimine neuro-navigatsiooni, elektroentsefalograafia ning ajukuvamuslike meetoditega (funktsionaalne magnetresonantstomograafia) võib võimaldada tulevikus personaliseeritud raviprotokollide loomist, mis arvestavad patsientide neuroanatomiliste ja neurofüsioloogiliste iseärasustega (8, 9). Tulevikus on vaja ka teha pikaajalisi mahukaid kliinilisi uuringud ajustimulatsiooni kombineerimisest teiste (farmakoloogiliste ja mittefarmakoloogiliste) sekkumistega (7). Näidustus mitteinvasiivse ajustimulatsiooni kasutamiseks depressiooni ravis on selgelt olemas (9, 10), mistõttu võiks lähiaastatel meetodite kasutus ja kättesaadavus ka Eestis suurened.

KOKKUVÕTE

Depressioon on üks levinuimaid vaimse tervise probleeme maailmas, millel on märkimisväärne mõju elukvaliteedile. Ligikaudu 20–30% patsientidest ei reageeri standardravile farmakoteraapia (sh antidepressandid) ja/või tõendus põhise psühhoteraapiaga, mistõttu on oluline leida alternatiivne ravivõimalus. Kasvava trendiga on korduv transkraniaalne magnetstimulatsioon ja transkraniaalne alalisvoolustimulatsioon, mis on tõestanud enda efektiivsust depressiooni ravis ning jõudnud mitme riigi ravijuhenditesse. Eestis on transkraniaalsel alalisvoolustimulatsioonil alates 2022. aastat haigekassa rahastus, kuid lähiaastatel võiks mõlema meetodi kasutus depressiooni ravis suurenda. Korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni ja transkraniaalse alalisvoolustimulatsiooni kasuks räägib nende ohutus ning kasutatavus nii monoteraapiana kui ka teiste ravimeetoditega (antidepressandid ja psühhoteraapia) kombineerituna, mis on kliinilises praktikas sageli vajalik. Tulevikus on eesmärk luua personaliseeritud raviprotokollid.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Use of non-invasive brain stimulation in combination with standard methods in treatment of depression

Ella Kivilo¹

Supervisors: Katri-Evelin Kalas², Katrin Orav²

Depression is one of the most prevalent psychiatric disorders worldwide with a significant impact on quality of life. Approximately 20-30% of patients do not respond to standard pharmacological (including antidepressants) and/or evidence-based psychotherapeutic interventions, hence there is the need to find alternative treatment options for this specific subgroup. An emerging trend is use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), which have proved their effective-

ness and have been included in depression treatment guidelines of several countries. In Estonia, tDCS has been financed by the Health Insurance Fund since 2022. However, the use of both methods in treatment of depression should increase in the upcoming years. The advantages of rTMS and tDCS are their safety and availability to use either as monotherapy or in combination with other treatment modalities (antidepressants and psychotherapy), which is often necessary in clinical practice. In the future, the goal is to develop personalized treatment protocols.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Marcus M, Yasamy MT, Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: A Global Public Health concern. WHO. 2012. https://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
- Bajbouj M, Aust S, Spies J, et al. PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder—study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:797–808.
- Bajbouj M, Padberg F. A perfect match: noninvasive brain stimulation and psychotherapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:S27–S33.
- Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018;11:337–45.
- Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd edition. APA. 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.
- Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;89:347–60.
- Randver R. Parkinson's disease and depression: brain mechanisms and non-invasive brain stimulation based treatment strategies. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2021.
- Dell'Osso B, Lorenzo GD. Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences. Switzerland: Spinger; 2020.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131:474–528.
- Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:256–313.
- Kleinberg A, Jaanson P, Lehtmetts A, jt. Depressiooni ravijuhend perearstidele. *Eesti Arst* 2011;90:431–46.
- Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:221–34.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56–92.
- Lefaucheur JP, André-Obadia A, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150–206.
- Rossi S, Hallett M, Rossini MP, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37–53.
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021;132:269–306.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Psychiatry and Psychotherapy Centre Sensus, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Ella Kivilo
ella.kivilo@gmail.com

Keywords:
non-invasive brain stimulation (NIBS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), depression

19. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. 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* 2016;61:561–75.
20. National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom) Depression in adults: treatment and management (update). NICE. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0725/documents/draft-guideline-4>.
21. National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom). Interventional procedure overview of transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression. NICE Interv. *Proced. Program*. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg530>.
22. Isometsä E. Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) depression akuuttihoiossa. Käypä hoito. 2020. <https://www.kaypahoito.fi/nak09363>.
23. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (23.12.2021). RT I, 29.12.2021. <https://www.riigiteataja.ee/akt/129122021071#para39>. Vaadatud 27.02.2022.
24. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;364:l1079.
25. Palm U, Kumpf U, Behler N, et al. Home use, remotely supervised, and remotely controlled transcranial direct current stimulation: a systematic review of the available evidence. *Neuromodulation* 2018;21:323–33.
26. Transkraniaalne stimulatsioon alalisvooluga [Internet]. Sensus. 2022. Kättesaadav: <https://www.sensus.ee/transkraniaalne-ajustimulatsioon-alalisvooluga>.
27. Developing Multimodal Therapies for Brain Disorders: Proceedings of a Workshop. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington (DC): The National Academies Press; 2017.
28. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92–107.
29. Hunter AM, Minzenberg MJ, Cook IA, et al. Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder. *Brain Behav* 2019;9:e01275.
30. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013;28:356–61.
31. Hebel T, Abdelnaim MA, Deppe M, et al. Antidepressant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation is not impaired by intake of lithium or antiepileptic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:1245–53.
32. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383–91.
33. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523–33.
34. Goerigk SA, Padberg F, Chekroud A, Kambeitz J, Bühner M, Brunoni AR. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: A symptom clustering approach on ELECT- TDCS. *Brain Stimul* 2021;14:906–12.

Lühike uneaeg teismeesa soodustab ülekaalu/ rasvumise kujunemist

Euroopa Kardioloogiaühing (EKÜ) tutvustas veebiajakirjas *Medical-express* oma 2022. aasta kongressil 26.–29. augustil Barcelonas ette kantud uuringut une pikkuse kardiometaboolsest mõjust noorukitele.

Uuringus, mis valmis Hispaania kardiovaskulaarsete uurin-gute riiklikus keskusel Madridis, oli vaatluse all 1229 noorukit (võrdselt poisse ja tütarlapsi), keda jälgiti alates 12. eluaastast. Neil mõõdeti 12., 14. ja 16. eluaastal 7 järgneval päeval uneaja pikkus, kehamassiindeks (KMI) ja metaboolsele sündroomile viitavad

tunnused: vööümbermõõt, arteriaalne vererõhk, glükoosi ja lipiidide sisaldus veres. Uneaja pikkust ööpäevas hinnati järgmiselt: liiga lühike – alla 7 tunni; lühike – 7–8 tundi; optimaalne – 8 tundi ja enam.

Optimaalse pikkusega une – ööpäevas 8 tundi ja enam – magasid 12aastastest uuritutest vaid 34%, 14aastastest 23% ja 16aastastest 19%. Ilmnes kindel seos: optimaalsest lühema uneajaga vaatlusaluste seas oli enam ülekaalulisi ja rasvunuid ning see oli sõltuv uneaja pikkusest. Näiteks oli 14aastaste teismeliste hulgas, kes magasid 7–8 tundi ööpäevas, rasvunuid/ülekaalulisi 29%, ning nende hulgas, kes magasid alla 7 tunni, oli liigne kehakaal 72%–1.

Sarnaselt olid ka optimaalsest lühema uneaja korral enam väljendunud metaboolsele sündroomile viitavad näitajad. Optimaalse uneajaga teismelisel oli võrreldes liiga lühikese või lühikese uneajaga eakaaslastega ka une kvaliteet parem. Poistel ilmnes tendents magada lühemat aega.

Uuringu andmeil on optimaalsest lühem uneaeg dieedi iseärasustest ja füüsilisest aktiivsusest sõltumatu, iseseisev ülekaalu ja rasvumise riskitegur. Autorite arvates peaks ka koolis lastele tutvustama tervislikke uneharjumusi.

LÜHIDALT

REFEREERITUD

European Society of Cardiology. Insufficient sleep in teenagers is associated with overweight and obesity. <https://medicalxpress.com/news/2022-08-insufficient-teenagers-overweight-obesity.html>.