



การกระตุ้นสมองเฉพาะที่ด้วยสนามแม่เหล็ก: นวัตกรรมการรักษาทางจิตเวชและจิตประสาท

รศ. นพ. ธีรชัย กฤษณะประกรกิจ*, ศ. นพ. สุชาติ พหลภาคย์*

บทคัดย่อ

การกระตุ้นสมองเฉพาะที่ด้วยสนามแม่เหล็ก (Transcranial magnetic stimulation: TMS) เป็นนวัตกรรมการรักษาทางจิตเวชและระบบประสาทที่กำลังได้รับความสนใจในปัจจุบัน เนื่องจากสนามแม่เหล็กสามารถผ่านเข้าสู่ร่างกายอย่างอิสระ ไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าในสมองโดยไม่ต้องผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าสู่สมองโดยตรง จากการใช้เครื่องมือพิเศษที่พัฒนาให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ในการกำหนดความแรงของการกระตุ้น ความถี่และจำนวนครั้งที่กระตุ้น และยังสามารถกำหนดตำแหน่งการกระตุ้นจากการใช้ระบบนำวิถีด้วยภาพจาก MRI จึงทำให้เกิดความแม่นยำในการรักษาและประเมินผลการรักษา การกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กซ้ำๆ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด neuronal plasticity จึงถูกพัฒนาเพื่อรักษาโรคทางจิตเวชที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการทำงานของวงจรประสาทและสารสื่อประสาท เช่น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท โรคย้ำคิดย้ำทำ นอกจากนี้ยังอาจมีศักยภาพในการรักษาโรคทางระบบประสาทอื่นๆ เช่น ภาวะเสียงในหู (tinnitus) ภาวะปวดเรื้อรัง เป็นต้น บทความนี้ได้ทบทวน ประวัติความเป็นมา เทคนิคพื้นฐาน ผลข้างเคียง และจากผลการศึกษาในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าเป็นวิธีที่ค่อนข้างปลอดภัยและให้ผลการรักษาที่ดีพอสมควร ในภาวะซึมเศร้า แต่ Transcranial magnetic stimulation จะสามารถเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาทางจิตเวชหรือไม่นั้น ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพมากขึ้น

คำสำคัญ : การกระตุ้นสมองเฉพาะที่ด้วยสนามแม่เหล็ก, repetitive transcranial magnetic stimulation, การรักษาทางจิตเวช, โรคทางจิตประสาท, ผลข้างเคียง

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2549; 51(4): 365-380.

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002



Transcranial Magnetic Stimulation(TMS): An Innovative Treatment for the Psychiatric and Neuropsychiatric Disorders.

Thawatchai Krisanaprakornkit M.D., Suchat Paholpak, M.D.**

Abstract

Transcranial magnetic stimulation is an innovation in psychiatric and neurologic treatments. From the interesting and advantage points that magnetic field could pass freely through the body without causing pain. It can induce electromagnetic changes in the nerve fibers and neuronal circuits while avoiding direct electric current charge to the brain. The development of special devices which are more safety and accurately determine the intensity, frequency, number of stimuli. The image guided neuro-navigation system using digital processing of magnetic resonance imaging improved the accuracy of stimulation points which is very important to determine the effects. Repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) can induce neuronal plasticity change and modulate the neuronal circuits which related to many psychiatric and neurologic conditions such as Depression, Schizophrenia, Obsessive-compulsive disorder, Tinnitus, Pain syndrome etc. This article reviews the history, mechanism, basic techniques, side effects and outcome of rTMS from many controlled studies which gave a very promising results and safety in treating depression during the past decade. Whether rTMS could be established as an alternative treatment in psychiatry and neurology, more research is needed to confirm.

Keywords : repetitive transcranial magnetic stimulation, psychiatric treatment, neuropsychiatric disorders, side effects.

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 51(4): 365-380.

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002,Thailand

บทนำ

ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีทางการแพทย์อย่างมากจนทำให้สามารถเห็นการทำงานของสมองในขณะที่กำลังคิด รู้สึก และการแสดงออกทางพฤติกรรมได้ เริ่มต้นจากการใช้ Positron emission tomography (PET), Magnetic resonance imaging(MRI) และพัฒนามาเป็น Functional magnetic resonance imaging (fMRI) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการทำงานของโรคทางจิตเวชและโรคทางระบบประสาทอย่างมาก ผลของศึกษาการทำงานของสมองนี้ก่อให้เกิดความเข้าใจถึงกระบวนการทางเคมีที่เกิดขึ้นในสมองทั้งในภาวะปกติและผิดปกติ ร่วมกับความเข้าใจในความสัมพันธ์ที่เชื่อมโยงของสมองแต่ละส่วนอย่างซับซ้อน ทำให้ทราบการทำงานของวงจรภายในสมองที่ผิดปกติในโรคทางจิตเวช เช่น ความผิดปกติทางอารมณ์ โรคจิตเภท โรคย้ำคิดย้ำทำ ฯลฯ มากขึ้น และนำไปสู่การรักษาทางจิตเวชด้วยวิธีการใหม่ วิธีที่ได้รับความนิยมมากในขณะนี้ ได้แก่ การกระตุ้นสมองเฉพาะที่โดยอาศัยเครื่องมือพิเศษที่พัฒนาให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้น ได้แก่ การกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็ก (Transcranial magnetic stimulation TMS), Magnetic seizure therapy (MST), Vagus nerve stimulation (VNS) และ Deep brain stimulation (DBS) บทความนี้จะกล่าวเฉพาะเรื่องของ Transcranial magnetic stimulation ในการรักษาทางจิตเวชศาสตร์ เนื่องจากเป็นวิธีการที่ non-invasive ค่อนข้างปลอดภัยและให้ผลการรักษาที่ดีพอสมควร กำลังเป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจและเกิดงานวิจัยขึ้นมากมายในทศวรรษที่ผ่านมา

ประวัติความเป็นมา

Polson, Barker และ Freeston (1982) ได้สร้างเครื่องต้นแบบของ magnetic stimulator เพื่อใช้กระตุ้นเส้นประสาทส่วนปลาย และ Sheffield group (1985)

ได้สร้างเครื่องกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กสำเร็จและได้นำมาใช้ในการตรวจทางคลินิกเป็นครั้งแรก Cadwell Laboratories(1988) พัฒนาให้เครื่องกระตุ้นสมองสามารถปล่อยคลื่นแม่เหล็กซ้ำๆ ออกมาที่ความถี่ 1-50 Hz. ซึ่งเป็นที่มาของเครื่อง repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) ในปัจจุบัน

โดยที่ในระยะแรกเครื่องกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กนั้นถูกใช้ในการตรวจโรคทางสมองและระบบประสาท เช่น ใช้ประเมินการฟื้นตัวของระบบประสาทในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และพบโดยบังเอิญว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของภาวะอารมณ์ภายหลังการตรวจ จากความสังเกตนี้เป็นจุดเริ่มต้นให้มีการศึกษาทดลองใช้ TMS ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดย George MS และคณะ² ได้ทำการศึกษานำร่องในผู้ป่วยซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาจำนวน 6 ราย² และต่อมามีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเป็นรายงานแรกโดย Pascual-Leone (1996) ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ subconvulsive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) ที่สมองส่วน left dorsolateral prefrontal cortex ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาให้มีอาการดีขึ้นอย่างมาก 11 ใน 17 คน³ ทำให้เกิดความสนใจเพิ่มขึ้นในการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยวิธีการใหม่นี้ เนื่องจาก repetitive TMS สามารถกระตุ้นสมองเฉพาะที่ โดยไม่ต้องผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าสู่สมองโดยตรงเพื่อกระตุ้นให้เกิดการชักเหมือนกับใน Electroconvulsive therapy (ECT) และไม่ต้องวางยาสลบผู้ป่วย⁴ เมื่อกล่าวโดยสรุป พบว่า TMS สามารถนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้ใน 3 แง่มุมที่สำคัญ คือ ใช้เป็นเครื่องมือวิจัยพื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ (neuroscience) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาท⁵ และที่มีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบันคือบทบาททางการรักษาโรคทางจิตเวชและระบบประสาท⁶

ก่อนที่จะทำความเข้าใจในเรื่องของ TMS จำเป็นต้องทราบเกี่ยวกับข้อสรุปของ International Society for Transcranial Magnetic Stimulation ก่อน ซึ่งได้คัดลอกบางส่วนที่สำคัญโดยคงภาษาอังกฤษต้นฉบับไว้ ดังนี้:

**Important Notes about rTMS Status :
International Society for Transcranial Stimulation
Consensus Statement, 20037**

“ rTMS currently is used to probe various aspects of brain function in the context of research studies approved by local ethics committees. rTMS also is **under investigation** as a potential treatment for various neurologic and psychiatric disorders

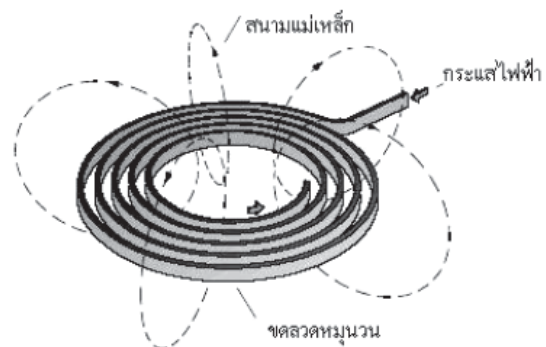
rTMS has significant risks, most importantly that of producing epileptic seizures. The degree of risk varies with the dosing parameters and individual subject factors. Therefore, rTMS should be administered only under a licensed physician’s orders (ie, by prescription or through some other mechanism that makes a physician directly responsible for its administration to the individual patient or research subject)

The use of rTMS should comply with regulations put forward by local regulatory bodies, medical professional organizations, and medical licensing boards.”

พื้นฐานของเครื่องมือและการทำงาน

Michael Faraday (1831) ค้นพบการเกิดสนามแม่เหล็กไฟฟ้าหลังจากผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าไปในขดลวด สนามแม่เหล็กไฟฟ้าที่เกิดขึ้นสามารถส่งผ่านไปขดลวดที่สองและเหนี่ยวนำให้เกิดกระแสไฟฟ้าไหลเวียนในขดลวดที่สองได้ จากพื้นฐานการเหนี่ยวนำนี้เองที่เป็นหลักการสำคัญของ TMS กล่าวคือ กระแสไฟฟ้าที่ไหลผ่าน coil ทำให้เกิดสนามแม่เหล็กผ่านตัวกลางที่มี

มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำคือเส้นประสาทสมองที่เป็นเสมือนขดลวดเหนี่ยวนำที่สอง ทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าไหลเวียนภายในสมองได้โดยไม่ต้องผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าสู่สมองโดยตรง



ภาพที่ 1 : สนามแม่เหล็กไฟฟ้าเกิดจากการผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าไปในขดลวดตัวนำ (ดัดแปลงจาก Jalinous R. A guide to magnetic stimulation. The Magstim Company Limited, 1998.)

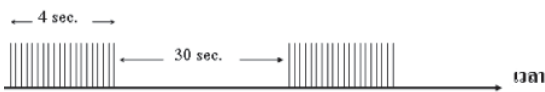
เครื่องมือ

เครื่องกระตุ้นประสาทด้วยสนามแม่เหล็กประกอบด้วยอุปกรณ์สำคัญ 2 ส่วนคือ ส่วนแรก เป็น high current pulse generator ที่สามารถปล่อยกระแสไฟฟ้าได้ เท่ากับหรือมากกว่า 5,000 แอมแปร์ โดยมีตัวเก็บประจุ ที่สามารถคายประจุโดยการควบคุมของ วงจรอิเล็กทรอนิกส์ ส่วนที่สองเป็นขดลวดเหนี่ยวนำที่ก่อให้เกิดสนามแม่เหล็กไฟฟ้าความแรงประมาณ 1.5-2 tesla เป็นช่วงสั้นๆ ประมาณ 1 ms. ความแรงของสนามแม่เหล็กไฟฟ้าที่เกิดขึ้นนั้นจะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างได้แก่ พลังงานของกระแสไฟฟ้าที่ปล่อยออกมา ความเร็วของการปล่อยประจุไฟฟ้าและลักษณะขนาดของ coil แม่เหล็ก สนามแม่เหล็กสามารถทะลุผ่านเนื้อเยื่อและกระดูกได้อย่างอิสระ ความแรงของสนามแม่เหล็กจะลดลงตามระยะทางที่เพิ่มขึ้น กล่าวคือ สนาม

แม่เหล็กความแรงประมาณ 2 tesla ที่ตำแหน่งของ coil จะลดลงเหลือ 0.5 tesla ที่บริเวณ cortex เครื่องมือที่พัฒนาขึ้นในปัจจุบันสามารถสร้างสนามแม่เหล็กกระตุ้นซ้ำๆ ที่ความถี่ถึง 100 Hz. และมีช่วงห่างระหว่างการกระตุ้นเพียง 1 msec⁸

การกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กแบบซ้ำๆ (repetitive transcranial magnetic stimulation - rTMS) ในปัจจุบันสามารถแบ่งย่อยได้เป็น 2 แบบ คือ

1. high frequency rTMS (> 1 Hz.) พบว่ามีผลในทางกระตุ้นสมอง⁹
2. low frequency rTMS (<= 1 Hz.) มีผลยับยั้งการทำงานของสมอง¹⁰ ดังแสดงในแผนภาพด้านล่าง



ภาพที่ 2 การใช้ high frequency rTMS ที่ความถี่ 10 Hz. 4 sec. Intertrain interval 30 sec. กระตุ้นที่ left dorsolateral prefrontal cortex



ภาพที่ 3 การใช้ low frequency rTMS ที่ความถี่ 1 Hz. ติดต่อกัน 25 นาที (กระตุ้น 1,500 ครั้ง) ที่ right prefrontal cortex

ความแรงของการกระตุ้น (intensity)

มาตรฐานความแรงของสนามแม่เหล็กในการรักษานั้นจะใช้ percent of motor threshold (%MT) เป็นตัวกำหนด กล่าวคือในการรักษาด้วย rTMS ที่บริเวณ prefrontal cortex จะใช้ค่าความแรงที่ 80-120 % MT

Wassermann และคณะ¹¹ ได้กำหนด ข้อจำกัดเกี่ยวกับความปลอดภัยของการกระตุ้นที่ความถี่ 10 Hz. คือ

Safe Limit Example: 10Hz Protocol

80% of motor threshold -> limit unknown
100% of motor threshold -> 5 seconds (50 stimuli)
120% of motor threshold -> 4.2 seconds (42 stimuli)
130% of motor threshold -> 2.9 seconds (29 stimuli)

(ข้อกำหนดข้างต้นเพื่อป้องกันการเหนียวนำให้ชักของ rTMS)

กลไกการออกฤทธิ์ของ TMS

กลไกการออกฤทธิ์นั้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ซึ่งมีรายงานว่า rTMS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของวงจรประสาท และลดการทำงานของระบบ hypothalamic-pituitary-adrenocortical system การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะมาจากการปรับเปลี่ยนการทำงานของ neurotransmitter/neuromodulator, transsynaptic efficiency, signaling pathways และ gene transcription¹²

TMS เปลี่ยนแปลง receptor binding

การหลั่งของสารซีโรโทนิน (5-HT_{1A}) เกี่ยวข้องกับภาวะเครียดและความปวด ก่อให้เกิดผลทางสรีระต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและระบบประสาทผ่านทาง hypothalamic-pituitary-adrenal axis Johnson และคณะ ได้พบว่าสนามแม่เหล็กที่ความเข้มข้นและความถี่เฉพาะจะสามารถเปลี่ยนแปลงความสามารถของ 5-HT_{1A} receptor ต่อการจับกับตัวกระตุ้น (agonist)¹³ ดังนั้นผลการรักษาของ TMS จึงไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะที่ที่มีการกระตุ้นหรือยับยั้งวงจรประสาท แต่อยู่ที่การเปลี่ยนแปลง การทำงานของเซลล์ประสาทส่งผลระยะยาวต่อสื่อสารประสาทและตัวรับ(receptor) ด้วย¹⁴ ซึ่งตำแหน่งที่ได้รับกระตุ้นที่ต่างกันก็จะให้ผลการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์แตกต่างกัน¹⁵

การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคสมองที่สัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้า จะสัมพันธ์กับตำแหน่ง Anterior cingulate cortex (ACC) และ Left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC ด้านซ้าย) Luborzewski และคณะ (2006) ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีสมองเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วย rTMS โดยดูระดับของ glutamate ด้วย Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) ที่ตำแหน่ง left DLPFC ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 17 ราย พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษานั้นมีค่าพื้นฐานของ Glutamate ที่ DLPFC ต่ำกว่าและค่าดังกล่าวกลับเพิ่มขึ้นภายหลังการรักษา ซึ่งค่า Glutamate ที่สูงขึ้นนี้สัมพันธ์กับระดับอาการที่ดีขึ้นนอกจากนี้ระดับ Glutamate ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความแรงของสนามแม่เหล็กที่กระตุ้นด้วย ซึ่งจากผลข้างต้นพอที่จะสรุปได้ว่า Glutamate มีบทบาทเกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าแบบ state-dependent ที่บริเวณ left DLPFC และสามารถเปลี่ยนแปลงตามระดับความแรงการกระตุ้น (dose-dependent) ด้วย¹⁶

TMS กับการรักษาโรคทางจิตเวช โรคซึมเศร้า

การศึกษาประสิทธิภาพของ TMS ในภาวะซึมเศร้า เป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญของบทบาท TMS ในทางจิตเวชศาสตร์ มีหลักฐานว่าในภาวะซึมเศร้านั้นจะมี hypoactivity ของสมองด้าน left prefrontal เมื่อเทียบกับสมองด้านตรงข้าม หลังจากนั้น Teneback และคณะ (1999) ได้ทำ perfusion single-photon computed emission tomography ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 22 คน พบว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองส่วน Medial temporal lobes ทั้งสองข้าง, Left prefrontal cortex และ Caudate ลดลงสัมพันธ์กับระดับความซึมเศร้า ภายหลังการรักษาด้วย TMS กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาจะมีปริมาณเลือดไปยังสมองส่วน Inferior frontal เพิ่มขึ้นชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผลการศึกษานี้

สนับสนุนว่า TMS มีผลต่อ activity ของสมองส่วน Prefrontal และ Paralimbic activity¹⁷ โดยเฉพาะจุดที่ได้รับ ความสนใจมากที่สุดคือ Anterior cingulate cortex (ACC) และ Left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC ด้านซ้าย) Luborzewski และคณะ (2006) รายงานว่า ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TMS นั้นจะมีระดับ Glutamate เพิ่มขึ้นในบริเวณ DLPFC เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาสัมพันธ์กับอาการดีขึ้นทางคลินิกและนอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของระดับ Glutamate ที่เปลี่ยนแปลงสัมพันธ์กับ stimulus intensity ในลักษณะ dose-dependent อีกด้วย¹⁶

จนถึงปี 2006 นี้ มีการศึกษาชนิดที่มีกลุ่มควบคุม (controlled studies) ประมาณ 25 การศึกษา ที่ศึกษา TMS ในโรคซึมเศร้า ซึ่งแต่ละการศึกษาเหล่านี้ยังมีกลุ่มตัวอย่างน้อย โดยรายงานชนิดเมตาวิเคราะห์ (meta-analysis) 6 รายงาน ซึ่ง 5 ใน 6 รายงานนี้ที่แสดงประสิทธิผลทางบวกของ TMS จากการทบทวนของ Burt และคณะ (2003) ทำเมตาวิเคราะห์จาก 16 การศึกษา ที่มีกลุ่มควบคุม พบว่า weighted mean effect size = 0.67 ซึ่งแสดงประสิทธิภาพระดับปานกลาง อย่างไรก็ตามเมื่อคำนึงถึงนัยสำคัญทางคลินิก กลับพบว่าไม่มากนัก คือพบว่าอาการดีขึ้นร้อยละ 23 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษา เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบหลอก (sham) ซึ่งดีขึ้นเพียงร้อยละ 7.3¹⁸ จาก Cochrane Databases of Systematic Reviews โดย Martin และคณะ (2002) ได้ทบทวนการศึกษาอย่างเป็นระบบถึงผลในการรักษาโรคซึมเศร้า จาก randomized controlled trials 16 การศึกษา พบว่ามี 14 การศึกษาที่สามารถรวมผลวิเคราะห์ (pooled analysis) เข้าด้วยกัน พบว่า rTMS ได้ผลดีกว่า sham rTMS จากค่า Hamilton Rating Scale for Depression เฉพาะช่วงเวลา 2 สัปดาห์แรกของการรักษาแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ณ ช่วงเวลาอื่น จึงสรุปว่ายังไม่มีความชัดเจนพอที่จะแสดงประสิทธิภาพของ rTMS ได้จากเนื้อ

จากขนาดตัวอย่างไม่มากพอ¹⁹

Coutourier (2005) ทำหวิเคราะห์ 19 การศึกษาโดยคัดออกไป 13 การศึกษา เหลือเพียง 6 การศึกษามีผู้ป่วยรวม 68 คน คือเลือกเฉพาะการศึกษาที่ใช้ rapid rate stimulation ที่ left dorsolateral prefrontal cortex ซึ่งเป็นตำแหน่งที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการรักษามากที่สุด ทำการประเมินผลการรักษาด้วย 21-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) และใช้ intent-to-treat analysis พบว่า weighted mean difference = -1.1 (95% CI -4.5, 2.3) ซึ่งจากผลดังกล่าวแสดงว่า rapid-rate rTMS นั้นไม่แตกต่างจากการรักษาหลอกในการรักษาภาวะซึมเศร้า²⁰ แต่การคัดออกถึง 13 การศึกษาในการทำหวิเคราะห์ครั้งนี้ทำให้ขาดความสามารถที่จะอ้างอิงผลถึงกลุ่มประชากรทั่วไปได้ (generalizability)

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาภาวะซึมเศร้าด้วย TMS กับ ECT Grunhaus และคณะ (2000) รายงาน RCT ในผู้ป่วย major depression 40 ราย พบว่าในภาพรวม ECT ได้ผลดีกว่า TMS แต่เมื่อแยกดูผลในผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตและไม่มีอาการโรคจิต (non-psychotic) พบว่า ECT นั้นจะให้ผลดีกว่า TMS ในกลุ่มที่มีอาการโรคจิต แต่จะให้ผลไม่แตกต่างจาก TMS ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโรคจิต²¹

การจะสรุปว่า rTMS มีประสิทธิผลในภาวะซึมเศร้านั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากพอ ความแตกต่างของผลการรักษาในภาวะซึมเศร้าในแต่ละการศึกษา อาจเกิดขึ้นจากความแตกต่างของตำแหน่งการกระตุ้น ความแรงของคลื่นแม่เหล็ก ความถี่ จำนวนการกระตุ้นในแต่ละ session และจำนวน session จึงต้องมีการศึกษาทางประสาทวิทยาศาสตร์มาสนับสนุนความเป็นไปได้เชิงชีวภาพ (biological plausibility) ของ parameter ที่เหมาะสมที่สุดในการรักษา

ภาวะฟุ้งพล่าน (Mania)

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ rTMS ที่ Prefrontal cortex ด้านซ้ายและด้านขวา เริ่มโดย Grisaru N และคณะ (1998) พบว่าในผู้ป่วย Mania ที่ได้รับยา mood stabilizer ด้วยนั้น ในกลุ่มที่ได้รับ rTMS ด้านขวาผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ rTMS ด้านซ้ายอาการฟุ้งพล่านกลับเป็นมากขึ้น²² ต่อมา Kapstan และคณะ (2003) ทำการศึกษาเปรียบเทียบ rTMS ที่ Right prefrontal cortex กับ sham rTMS ในผู้ป่วยมีอาการฟุ้งพล่านที่ได้รับยารักษาด้วย พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม²³ การที่ผลการศึกษาของ Kisaru บ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่ได้ rTMS ด้านขวาอาการดีขึ้นกว่าด้านซ้ายน่าจะเป็นเพราะ rTMS ด้านซ้ายทำให้อาการแย่ลงมากกว่า นอกจากนี้มีการรายงานผู้ป่วยแบบ case series อีก 17 รายที่มีอาการฟุ้งพล่านดีขึ้นหลังจากที่ได้ rTMS ที่ right DLPFC ร่วมกับยาเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์^{24,25} แต่เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมและผู้ป่วยได้ยาด้วยด้วย จึงยังไม่สามารถสรุปผลของ rTMS ในภาวะฟุ้งพล่านได้

อาการหูแว่วในโรคจิตเภท

ผู้ป่วยโรคจิตเภทบางรายที่มีอาการหูแว่วอย่างต่อเนื่อง (persistent auditory hallucinations) และไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคจิต ซึ่ง rTMS อาจนำมาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยการกระตุ้นตำแหน่ง temporoparietal cortex อย่างไรก็ดีตาม Fitzgerald และคณะทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย 33 รายที่เป็น Treatment-resistant auditory hallucinations โดยใช้ความถี่ที่ 1 Hz- 90%MT นาน 15 นาที เป็นเวลา 10 วัน ผลการศึกษาไม่พบว่า rTMS จะช่วยลดเสียงแว่วได้ แต่ก็ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อความจำและ cognitive functions²⁶

มีบางรายงานที่พบว่าการรักษาจะได้ผลดีแต่เป็นเพียงช่วงสั้นๆ เท่านั้น โดยมีรายงานผู้ป่วย 2 รายที่อาการหูแว่วดีขึ้นในช่วงแรก แต่เมื่อเลิกทำ rTMS แล้วหูแว่วกลับมาอีก อย่างไรก็ตามเมื่อมาทำการรักษาซ้ำอีกครั้งหูแว่วก็สามารถหายไปได้อีกเช่นกัน จึงน่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมในการนำ rTMS มารักษาประสาทรักษาทางจิตเวชแบบต่อเนื่อง (maintenance treatment) ในระยะยาวต่อไป²⁷

Negative symptoms ในโรคจิตเภท

ได้มีสมมติฐานว่าการลดลงของ Alpha frequency (8-13 Hz) EEG อาจเกี่ยวข้องกับ negative symptoms ในโรคจิตเภท Jin และคณะ (2005) เปรียบเทียบการรักษาด้วย Alpha frequency (alphaTMS), 3 Hz., 20 Hz. และ sham stimulation ที่ตำแหน่ง DLPFC ทั้งสองข้าง พบว่า alphaTMS ให้ผลการรักษาที่มากกว่าความถี่อื่น และ sham stimulation อย่างมีนัยสำคัญ โดยสามารถลด negative symptoms ได้ขึ้นร้อยละ 29.6 ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบมีอาการดีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 9 และยังพบว่าผลของการรักษาในกลุ่ม alphaTMS สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ alpha frequency EEG ที่สมองส่วน frontal ด้วย²⁸

การใช้ high-frequency rTMS ที่บริเวณ Prefrontal cortex เพื่อการรักษา negative symptoms ของโรคจิตเภทนั้น ได้รับความสนใจและศึกษามากขึ้น Novak และคณะ (2006) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทประเภทที่มีอาการ negative symptoms เด่น จำนวน 16 ราย โดยการสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมด้วย sham TMS กลุ่ม TMS ได้รับ 20Hz rTMS (90% MT, 2000 stimuli per session) เป็นเวลา 10 วัน และติดตามผลในเวลา 6 สัปดาห์หลังรักษา ผลการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TMS นั้นค่าคะแนน PANSS, CGI, MADRS และ neuropsychological tests ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่ม sham rTMS กลับพบว่าผู้ป่วย

มีอาการดีขึ้นทั้ง positive and negative subscales of PANSS และ MADRS ซึ่งจากผลการรักษาทำให้ต้องตระหนักถึง placebo effect ในการรักษาด้วย TMS²⁹ จึงยังไม่สามารถสรุปผลการรักษา negative symptoms ในโรคจิตเภทด้วย TMS ได้

Post traumatic stress disorder(PTSD)

การศึกษานำร่องขึ้นแรกเป็นแบบ open study ในผู้ป่วย PTSD 10 ราย โดยใช้ slow frequency พบว่า TMS เพียง 1 session สามารถลดอาการหลักในเรื่อง avoidance ได้ โดยวัดจาก Impact of Event Scale³⁰ ต่อมา Rosenberg และคณะ (2002) ทำการศึกษาผู้ป่วย 12 ราย ที่เป็น Posttraumatic stress disorder (PTSD) และมี Major depression ร่วมด้วย (comorbidity) โดยใช้ rTMS ที่ left frontal cortex ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า เป็นเวลา 10 วัน พบว่า rTMS มีประสิทธิภาพในการรักษาอารมณ์เศร้ายากกว่าอาการของ PTSD³¹ Cohen และคณะ (2004) ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย PTSD 24 ราย แบ่งการรักษาเป็น low frequency (1 Hz), high frequency (10 Hz) และ sham rTMS 10 sessions การประเมินความรุนแรงของ PTSD อารมณ์เศร้าและวิตกกังวล ทำโดยผู้ประเมินที่ไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบใด (blinded assessors) พบว่าการรักษาที่มีความถี่ 10 Hz 80% MT ที่ตำแหน่ง DLPFC ด้านขวา มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลักของ PTSD คือ re-experiencing และ avoidance อย่างชัดเจน³² จากรายงานการศึกษาข้างต้นบ่งชี้ว่า rTMS อาจมีบทบาทในการรักษา PTSD ได้

โรคย้ำคิดย้ำทำ

จากการศึกษาทางสรีรวิทยาของระบบประสาทในโรคย้ำคิดย้ำทำ มีหลักฐานที่สนับสนุนว่า อาการย้ำคิดและพฤติกรรมย้ำทำนั้นอาจจะเป็นผลจากการลดลงของ Cortico-subcortico inhibitory system และมี

cortical excitability เพิ่มขึ้น ในปี 1997 Greenberg และคณะ (1997) ได้ใช้ high frequency rTMS ที่ตำแหน่ง Lateral prefrontal cortex ด้านขวา พบว่าอาการย้ำทำลดลงอย่างมีนัยสำคัญ Sachdev และคณะ (2001) ทำการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยโรคย้ำคิดย้ำทำที่ดื้อต่อการรักษา (refractory OCD) โดยสุ่มกระตุ้นที่ Dorsolateral prefrontal cortex ด้านซ้ายหรือขวา ด้วย high frequency พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นชัดเจนและคงสภาพที่ดีขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง และไม่ว่าผลการรักษาแตกต่างกันเมื่อพิจารณาจากด้านที่กระตุ้น³³

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาหลายชิ้นที่ให้ผลไม่แตกต่างในการรักษาด้วย rTMS เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^{34, 35} ซึ่งจาก Cochrane Database of Systematic Review โดย Martin และคณะ (2003) สรุปว่ายังไม่มีความชัดเจนเพียงพอจาก randomized controlled trials ที่จะบ่งชี้ว่า rTMS รักษาโรคย้ำคิดย้ำทำอย่างได้ผล³⁶

จากสมมติฐานว่า Tourette's syndrome, Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) และโรคย้ำคิดย้ำทำ อาจมีสาเหตุความผิดปกติร่วมกันและตำแหน่งของสมองที่เกี่ยวข้องคือส่วนของ Orbitofrontal cortex (OFC) และ Supplementary motor area (SMA)³⁷ แต่เนื่องจาก OFC นั้นอยู่ลึกเกินกว่าที่จะกระตุ้นได้โดยตรง ในขณะที่สมองส่วน SMA จะสามารถกระตุ้นได้ง่ายกว่า Mantovani และคณะ (2005) เลือกว่าจะกระตุ้นที่ SMA ในผู้ป่วย OCD จำนวน 10 ราย ทั้งที่มีและไม่มี Tourette's syndrome ร่วมด้วย ผู้ป่วยได้รับยารักษาในปริมาณคงที่นาน 3 เดือน ผู้ป่วย 8 ใน 10 รายนี้มี concurrent Major depressive episode, moderate หลังการรักษาด้วย slow-rTMS ที่ความถี่ 1 Hz ให้ 1200 stimuli ต่อวัน พบว่าอาการย้ำคิดย้ำทำดีขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรกของการรักษาและคะแนนในมาตรวัดเหล่านี้ Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Yale Global Tic Severity Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Clinical Global Impression, Symptom

Checklist-90, Beck Depression Inventory, Scale for Autoinventory for Depression, Social-Adaptation Self Evaluation Scale คะแนนในทุกสเกลต่างลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่สองและอาการยังคงดีอยู่เมื่อติดตามการรักษาที่ 3 เดือน ร่วมกับการลดลงของ motor cortical excitability อย่างไรก็ตามการรักษานี้เป็นการศึกษาแบบเปิดจำเป็นต้องมีกลุ่มควบคุมจึงจะสามารถยืนยันผลการรักษาโรคย้ำคิดย้ำทำด้วย slow-rTMS ที่ตำแหน่ง SMA ได้³⁸

Idiopathic Tinnitus

Idiopathic tinnitus ทำให้ผู้ป่วยเกิดความทุกข์ทรมาน ส่วนใหญ่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่า tinnitus เกี่ยวข้องกับ central sensitization และ plasticity change ในสมองส่วนกลางมากกว่าที่จะมีพยาธิสภาพของเส้นประสาทการได้ยินเพียงอย่างเดียว มีหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ยาแก้ซึมเศร้าในการรักษา Tinnitus Marcondes และคณะ ได้รายงานผู้ป่วย Major depression 2 รายที่รักษาด้วย TMS แล้วทำให้อาการ tinnitus แยก³⁹ เมื่อพิจารณาอาการของ tinnitus ว่าเป็นเหมือน auditory phantom phenomena ซึ่งอาจสัมพันธ์กับความผิดปกติของสาร GABA-B ในการทำหน้าที่ยับยั้ง Thalamocortical circuit มีผลให้กลไกของ thalamic gating ผิดปกติไป ซึ่งสามารถนำไปอธิบายการเกิดการรับรู้แบบ phantom perceptions เช่นในกรณีของอาการหูแว่ว และ central pain ได้⁴⁰

ใน Tinnitus นั้น จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงระดับการกระตุ้นทางระบบประสาทในส่วน of auditory cortex โดยมีการจัดระบบใหม่ (reorganization) และมีการเพิ่มขึ้นของ intracortical facilitation⁴¹ ซึ่ง Plewnia และคณะ (2003) ได้รายงานการนำ TMS มารักษาผู้ป่วยครั้งแรกจำนวน 14 ราย โดยใช้ rTMS ที่ความถี่ 10 Hz ในตำแหน่งที่ต่างกันของสมอง พบว่าการกระตุ้นที่ Temporoparietal cortex ด้านซ้าย สามารถลด tinnitus

ได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งบ่งชี้ว่า secondary auditory areas อาจมีบทบาทสำคัญในการรับรู้เสียงผิดปกติ และเป็นผลมาจาก cortical reorganization ที่ผิดปกติ⁴²

Langguth และคณะ ได้รายงานผู้ป่วย chronic tinnitus 1 ราย ที่รักษาด้วย neuronavigated 1 Hz rTMS ที่ Primary auditory cortex ข้างซ้าย โดยใช้ 18F-deoxyglucose PET แสดงตำแหน่งที่มีการทำงานเพิ่มขึ้นผิดปกติ พบว่า ภายหลังจากการรักษา 4 สัปดาห์ อาการ tinnitus ลดลงอย่างมากและสัมพันธ์กับการลดลงของ cortical excitability ด้วย⁴³ จากสมมติฐานที่ว่า tinnitus สัมพันธ์กับ hyperactivity ของสมองส่วน auditory cortex Kleinjung และคณะ ได้ใช้ 18F-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) ในผู้ป่วย bilateral chronic tinnitus 14 ราย พบมีการเพิ่มขึ้นของ FDG uptake ที่ Primary auditory cortex (Superior temporal gyrus -Brodmann area 41) ด้านซ้าย 12 ราย ด้านขวา 2 ราย และเมื่อให้การรักษาด้วย rTMS 1 Hz. (2000 stimuli/วัน) เป็นเวลา 5 วัน ค่าคะแนน Tinnitus Questionnaire ลดลง 11 ใน 14 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.005$) และค่าคะแนนที่ลดลงเมื่อเทียบกับ baseline นี้ลดลงนานถึง 6 เดือน ภายหลังจากการรักษา ($p < 0.05$)⁴⁴ การใช้ TMS ร่วมกับระบบนำวิถี ด้วยภาพจาก fMRI ของระบบประสาท การได้ยิน เพื่อทดสอบการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการกระตุ้นสมองในขั้นต้นว่าได้ผลหรือไม่ จะสามารถช่วยตัดสินใจในการใส่ focal extradural electrical stimulation เพื่อยับยั้งการได้ยินเสียงในหูด้านตรงข้าม โดย De Ridder และคณะ (2004) ได้รายงานผลสำเร็จที่สามารถลด tinnitus ต่อเนื่องนาน 10 เดือนหลังการผ่าตัด⁴⁵ จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทสมอง อาจเป็นได้จากการกระตุ้นระยะสั้นหรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวจาก neuronal plasticity¹⁴ และพบว่าผลการรักษาจะมีความสัมพันธ์เชิงปฏิภาคผกผันกับระยะเวลาที่มี tinnitus กล่าวคือ ยิ่งผู้ป่วยมี tinnitus

มานานมากเพียงใด ก็ยิ่งได้ผลน้อยลง⁴⁶ จากข้อมูลข้างต้น การนำ TMS มารักษา tinnitus เป็นทางเลือกใหม่ที่นำสนใจ และต้องทำการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันผลเพิ่มเติม

กลุ่มอาการปวด

ปวดเฉียบพลัน (acute pain)

การกระตุ้น peripheral nerve ด้วย transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS: 90 Hz) สามารถลด motor cortex excitability และได้ใช้รักษาอาการปวดมานานแล้ว⁴⁷ ส่วนรายงานการใช้ TMS รักษาผู้ป่วย pain disorder เพิ่งเริ่มมีมาเมื่อปี ค.ศ.1995 โดย Migita และคณะ ทำการรักษาผู้ป่วย ที่มี deafferentation pain จากโรคไขข้อของระบบประสาทส่วนกลาง⁴⁸ การกระตุ้นที่ motor cortex แล้วมีผลต่อ pain perception เปลี่ยนแปลงไป อาจบ่งบอกได้ว่าโครงสร้างของสมองส่วนนี้มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการปวด นอกจากนี้ TMS ที่กระตุ้นสมองตำแหน่งที่ต่างกัน มีผลต่อ pain perception ที่แตกต่างกันด้วย⁴⁹ จึงอาจมีความเป็นไปได้ที่จะนำ rTMS มารักษาเรื่องความปวด ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ปวดเรื้อรัง (Chronic Pain)

การศึกษาที่ใช้ rTMS ชนิดมีกลุ่มควบคุมในภาวะ chronic pain มีขึ้นครั้งแรก โดยใช้ ความถี่กระตุ้นที่ 10 Hz. 20 นาที เป็นเวลา 12 วัน ที่ตำแหน่ง motor area ที่สัมพันธ์กับตำแหน่งของการปวดในผู้ป่วย 14 ราย ที่มี intractable pain จาก thalamic stroke หรือ trigeminal neuropathy พบว่าสามารถลดอาการปวดที่วัดด้วย visual analog scale ได้นานประมาณ 1 สัปดาห์หลังการรักษา⁵⁰ และสามารถควบคุมอาการปวดได้นานเกิน 1 ปี เมื่อให้การรักษาด้วย rTMS ทุกเดือน⁵¹

Complex regional pain syndromes

Complex regional pain syndrome type I (CRPS I) เกิดขึ้นตามมาจากการบาดเจ็บของแขนหรือขา โดยไม่พบการบาดเจ็บของเส้นประสาทที่ชัดเจน แต่ผู้ป่วยจะมี

อาการปวด บวม autonomic dysfunction การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (movement disorder) และมี trophic changes เฉพาะที่เกิดขึ้น ซึ่ง Schwenkreis P และคณะ พบว่ามี การลดลงของ intracortical inhibition ทั้งสองข้างอย่าง มีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁵² Pleger และคณะ ได้ใช้ rTMS และพบว่าทำให้อาการปวดลดลงเป็นเวลา 15 นาที แต่หลังจากนั้นอาการปวดก็กลับคืนมาอีกในเวลา 45 นาที อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการแสดงว่า magnetic stimulation สามารถมีผลต่อ pain perception ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้⁵³

ข้อห้ามและข้อควรระวัง (Contraindications and Precautions)

1. Intracranial metallic หรือ magnetic pieces สมองแม่เหล็กสามารถเหนี่ยวนำวัตถุที่เป็นโลหะ ก่อให้เกิดแรงกระทำต่อโครงสร้างสมองโดยรอบวัตถุนั้นได้
 2. Pacemakers หรือเครื่องมือที่ฝังอยู่ในร่างกาย สมองแม่เหล็กจะรบกวนการทำงานของวงจรไฟฟ้าของเครื่องมือเหล่านั้นได้
- ข้อมูลในแถบแม่เหล็กของ credit card หรือ ATM และแผ่นข้อมูลชนิด floppy discs อาจถูกลบได้หากนำเข้าไปใกล้ coil ในระยะ 50 ซม.

ผลข้างเคียง

เนื่องจากคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถผ่านร่างกายของคนเราได้อย่างอิสระ ผลข้างเคียงของ TMS น่าจะมาจากกระแสไฟฟ้าที่ถูกเหนี่ยวนำ จากการศึกษาถึงความร้อนที่เกิดขึ้น พบว่า TMS ทำให้อุณหภูมิภายในสมองสูงขึ้น $10^{\circ} \text{C/pulse}$ ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมาก และไม่น่าจะก่อให้เกิดผลเสียใดๆ⁵⁴ กระแสไฟฟ้าที่เกิดขึ้นจะมีปริมาณเพียง 0.1% ของการทำ ECT และการกระตุ้นของ TMS แต่ละครั้งจะมีความหนาแน่นของพลังงานต่อปริมาตรเท่ากับ $5.3^{\circ} \text{J/ลบ.ซม.}$ ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมาก พลังงานจากการกระตุ้นที่ความถี่

1 Hz. จะกระจายไปในเนื้อสมองน้อยกว่า 1mW ซึ่งน้อยกว่า brain metabolic rate ถึง 4 เท่า⁸ อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีการศึกษาผลข้างเคียงของสนามแม่เหล็กความเข้มสูงในระยะยาวซึ่งมีความเป็นไปได้ในทางทฤษฎี

อาการข้างเคียงที่มีรายงานมากที่สุดคืออาการปวดศีรษะเล็กน้อยและปวดต้นคอ โดยเฉพาะการใช้ slow-rTMS ที่ต้องให้ผู้ป่วยนั่งนิ่งในท่าเดิมนานๆ ผลข้างเคียงที่รุนแรงจะเกี่ยวกับการกระตุ้นให้เกิดการชักในกรณีที่ใช้ high frequency และระดับความแรงในการกระตุ้นที่สูง⁵⁵ พบว่ามีรายงานผู้ป่วย 2 รายที่เกิดการชักขณะที่กำลังรักษา โดยรายแรกเกิด Frontal lobe complex partial seizure ขณะทำ rTMS ที่ตำแหน่ง DLPFC ข้างซ้าย ความแรง 110% of MT ความถี่ 20 Hz train duration เท่ากับ 10 วินาที inter-train intervals เท่ากับ 60 วินาที ซึ่งหลังชักไม่พบปัญหาทางกายใดๆตามมา⁵⁶ ส่วนรายที่สอง ทำ rTMS ที่ตำแหน่ง prefrontal area ข้างซ้าย ความแรง 120% of MT ความถี่ 15 Hz, train duration เท่ากับ 750 ms และ inter-train intervals ค่อนข้างสั้นคือเพียง 250 ms.⁵⁷ มีผู้ป่วย Bipolar depression 1 รายที่ไม่มีประวัติการชักมาก่อน เกิดการชักขึ้นขณะที่กำลังหา motor threshold estimation ด้วย single pulse TMS⁵⁸

มีรายงานว่า rTMS ชักทำให้เกิดภาวะฟุ้งพล่าน (Mania) ในผู้ป่วย Bipolar depression 5 ราย^{59,60,61} ที่ทำ rTMS ที่ตำแหน่ง Prefrontal ข้างซ้าย Nedjat และคณะ รายงานว่าเกิด reversible Hypomania ในอาสาสมัครปกติ 3 คน Ella และคณะ (2002) รายงานผู้ป่วย Treatment-resistant major depression 2 ราย เกิดสลับชั่วเป็นระยะฟุ้งพล่านหลังจากรักษาด้วย low-frequency rTMS ที่ Dorsolateral prefrontal cortex ข้างขวา⁶² ส่วน Cohen และคณะ พบว่าผู้ป่วย PTSD 2 ใน 18 ราย เกิดอาการฟุ้งพล่าน (1 ราย ได้ slow-frequency และ 1 ราย ได้ high-frequency) ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ได้รับ rTMS ที่

Dorsolateral prefrontal cortex ข้างขวา³² จึงสรุปได้ว่าการรักษาด้วย rTMS มีโอกาสกระตุ้นให้เกิดอาการฟุ้งพล่านได้เหมือนการรักษาด้วยยาต้านเศร้า ดังนั้นผู้รักษาพึงให้ความระมัดระวังด้วย

นอกจากนี้การทำ rTMS ที่บริเวณ Cerebellum อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้⁶³ หรือเกิดมีอาการปวดในบริเวณที่กระตุ้นได้เมื่อใช้ความถี่ชนิด high frequency (>1 Hz) มีรายงานการเกิด mild sensorineural hearing loss 2 ราย ที่ได้ rTMS ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์⁶⁴ จากเสียงคลิกที่เกิดขึ้นขณะปล่อยกระแสไฟฟ้าเข้าสู่ coil จึงควรมีเครื่องป้องกันเสียงในกรณีที่ทำกรกระตุ้นใกล้หู แต่ coil รุ่นใหม่ๆได้พัฒนาให้มีเสียงขณะ discharge เบากว่าเดิมมาก

ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ การทรงตัว การเดิน รวมทั้งระดับ serum prolactin และ cortisol จากการทดสอบด้วย cognitive tests พบว่า verbal และ fluency tasks จะมีความผิดปกติไปชั่วคราว นอกจากนี้ จะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ T-lymphocytes ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และการเปลี่ยนแปลงของระดับ Thyroid-stimulating hormone (TSH) หลังการกระตุ้นที่บริเวณสมองส่วน Prefrontal

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในระดับเซลล์ที่เกิดจาก TMS เท่าที่มีข้อมูลซึ่งยังมีน้อยอยู่ในการศึกษาที่ให้ rTMS (2,000 pulses ที่ความถี่ 20 Hz) โดยผู้ป่วย 2 รายนี้เป็น medically intractable epilepsy แล้วมารับการผ่าตัด temporal lobectomies ผลการตรวจชิ้นเนื้อไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก TMS ในขณะที่การทดลองในสัตว์ส่วนใหญ่ก็ไม่พบผลด้านลบเช่นกัน ในการทบทวนการศึกษา rTMS ที่บริเวณ non-motor area จนถึงปัจจุบัน (2006) รวมมีผู้เข้ารับการศึกษากว่า 3,000 ราย พบข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงน้อยมาก และเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามอาจมีผลข้างเคียงที่ไม่ได้รายงานอยู่บ้าง⁵⁷ แต่เมื่อ

มองในภาพรวมแล้วนับว่า rTMS เป็นการรักษาที่มีความปลอดภัย

ข้อพิจารณาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการกระตุ้นให้ชัก ควรอาศัยแนวทางดังต่อไปนี้

1. ความแรงในการกระตุ้นไม่ควรเกิน 90% motor threshold
2. ใช้ความถี่ในการกระตุ้นที่น้อยที่สุด
3. กระตุ้นที่ตำแหน่งห่างจาก motor cortex areas
4. ใช้ focal coil เพื่อให้การกระตุ้นอยู่เฉพาะที่
5. กระตุ้นในช่วงเวลาสั้นๆ
6. มี recovery time ระหว่างการกระตุ้นในแต่ละช่วง

สรุป

repetitive transcranial magnetic stimulation เป็นนวัตกรรมในการรักษาโรคทางจิตเวชและระบบประสาทที่กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก แต่ยังมีข้อสงสัยในเรื่องประสิทธิผลของการรักษาโรคต่างๆ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยทั้งหมดของ ผู้ป่วย โรค เครื่องมือ และลักษณะ parameter ที่ใช้ในการกระตุ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย rTMS มีแนวโน้มทางบวกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาโรคซึมเศร้า และจำเป็นต้องมีการศึกษาอย่างเป็นระบบต่อไป ผู้ที่จะนำการรักษานี้มาใช้ควรมีความรู้ความเข้าใจในเทคนิคนี้เป็นอย่างดี รวมทั้งต้องยึดหลักของแนวเวชปฏิบัติที่ดี (good clinical practice) และมีการเตรียมพร้อมในด้านความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. George MS. New methods of minimally invasive brain modulation as therapies in psychiatry: TMS, MST, VNS and DBS. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 2002; 65:349-60.
2. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P et al. Daily

- repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6:1853-6.
3. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348(9022):233-7.
 4. Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40:406-13.
 5. Kurokawa T, Kira J, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippon Rinsho* 2003; 61:1347-54.
 6. George MS, Nahas Z, Kozol FA, Li X, Yamanaka K, Mishory A, et al. Mechanisms and the current state of transcranial magnetic stimulation. *CNS Spectr* 2003; 8:496-514.
 7. Belmaker B, Fitzgerald P, George MS, Lisanby SH, Pascual-Leone A, Schlaepfer TE, et al. Managing the risks of repetitive transcranial stimulation. *CNS Spectr* 2003; 8:489.
 8. Jalinous R. A guide to magnetic stimulation. The Magstim Company Limited, 1998.
 9. Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 2000; 177:169-73.
 10. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48:1398-403.
 11. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:1-16.
 12. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001; 35:193-215.
 13. Johnson MT, McCullough J, Nindl G, Chamberlain JK. Autoradiographic evaluation of electromagnetic field effects on serotonin (5HT1A) receptors in rat brain. *Biomed Sci Instrum* 2003; 39:466-70.
 14. Chang JY. Brain stimulation for neurological and psychiatric disorders, current status and future direction. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:1-7.
 15. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46:499-502.
 16. Luborzewski A, Schubert F, Seifert F, Danker-Hopfe H, Brakemeier EL, Schlattmann P, et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res* 2006; Apr 3: [Epub ahead of print].
 17. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:426-35.
 18. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:73-103.

19. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD003493.
20. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30:83-90.
21. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:314-24.
22. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1608-10.
23. Kapsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003; 5:36-9.
24. Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M, Lipski H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Res* 2004; 128:199-202.
25. Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004; 78:253-7.
26. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, de Castella A, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:358-62.
27. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, De Castella A, Kulkarni J. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7:119-22.
28. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM, et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alpha TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 32:556-61.
29. Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klirova M, Rodriguez M, et al. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:209-13.
30. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44:52-5.
31. Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:270-6.
32. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161:515-24.
33. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation.

- J Clin Psychiatry 2001; 62:981-4.
34. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1143-5.
 35. Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002; 59:1789-91.
 36. Martin JL, Barbanj MJ, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003387.
 37. Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clin Psychol Rev* 1999; 19:531-52.
 38. Mantovani A, Lisanby SH, Fulvio P, Olivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9:95-100.
 39. Marcondes R, Fregni F, Pascual-Leone A. Tinnitus and brain activation: insights from transcranial magnetic stimulation. *Ear Nose Throat J* 2006; 85:233-4, 236-8.
 40. Eichhammer P, Langguth B, Zowe M, Kleinjung T, Jacob P, Sand P, et al. [GABA-B-associated neuropsychiatric disorders]. *Psychiatr Prax* 2004; 31 Suppl 1:S44-6.
 41. Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Kleinjung T, Jacob P, Binder H, et al. Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci Lett* 2005; 380:326-9.
 42. Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2003; 53:263-6.
 43. Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, Marienhegen J, Maenner P, Jacob P, et al. Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport* 2003; 14:977-80.
 44. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhegen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:566-9.
 45. De Ridder D, De Mulder G, Walsh V, Muggleton N, Sunaert S, Moller A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100:560-4.
 46. De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005; 26:616-9.
 47. Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, et al. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 2004; 355:85-8.
 48. Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in

- patients with central pain. *Neurosurgery* 1995; 36:1037-9; discussion 1039-40.
49. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:860-6.
50. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001; 12:2963-5.
51. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Nguyen JP. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2004; 34:91-5.
52. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003; 61:515-9.
53. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 2004; 356:87-90.
54. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:26-37.
55. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000; 12:124-9.
56. Conca A, Konig P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:246-8; discussion 248-9.
57. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:455-71.
58. Tharayil BS, Gangadhar BN, Thirthalli J, Anand L. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder. *J ECT* 2005; 21:188-9.
59. Garcia-Toro M. Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression. *Br J Psychiatry* 1999; 175:491.
60. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001; 49:468-70.
61. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, Psarros C, Masdrakis V, Politis A, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003; 18:196-8.
62. Gijssman HJ. Mania after transcranial magnetic stimulation in PTSD. *Am J Psychiatry* 2005; 162:398; author reply 398-400.
63. Satow T, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, et al. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1441-3.
64. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49:615-23.