
SOUBORNÉ REFERÁTY

Stimulace prefrontálního kortexu a léčba negativních příznaků schizofrenie

Příkryl R., Češková E., Kučerová H., Kašpárek T., Ustohal L., Palčíková I.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Negativní příznaky jsou považovány za nejvíce perzistující a zneschopňující komponentu schizofrenie. Jejich možnost ovlivnění antipsychotiky zůstává sporná. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představuje novou možnost ovlivnění negativních příznaků schizofrenie. Teoretické zdůvodnění účinnosti rTMS u negativních příznaků schizofrenie lze spatřovat ve skutečnosti, že vysokofrekvenční rTMS má aktivační vliv na neurony mozkové kůry. Negativní korelace mezi aktivitou frontálního kortexu a závažností negativních příznaků byla opakovaně prokázána. Dalším neméně významným faktem je ovlivnění uvolňování dopaminu mezolimbického a mesostriálního mozkového systému vysokofrekvenční stimulací frontálního kortexu. Konzistentní literární údaje mapující danou tematiku v klinické praxi prakticky neexistují.

Klíčová slova: frontální kortex, léčba, negativní příznaky, rTMS, schizofrenie, stimulace.

Summary

Příkryl R., Češková E., Kučerová H., Kašpárek T., Ustohal L., Palčíková I.:
Stimulation of Prefrontal Cortex and Therapy of Negative Symptoms of Schizophrenia

Negative symptoms are regarded as the most persistent and disabling component of schizophrenia. The possibility of influencing them by means of antipsychotics remains problematic. Repetitive transcranial magnetic simulation (rTMS) presents a new opportunity for influencing negative schizophrenic symptoms. A theoretical justification of the effect of rTMS on negative schizophrenic symptoms can be seen in the fact that high-frequency rTMS has an activating impact on cortex neurons. The negative correlation between activity of the frontal cortex and severity of negative symptoms has been proved repeatedly. Another important fact is that dopamine can be released in the mesolimbic and mesostriatal brain systems by high-frequency stimulation of the frontal cortex. There are hardly any consistent published data mapping the subject in clinical practice.

Key words: frontal cortex, treatment, negative symptoms, rTMS, schizophrenia, stimulation.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 8, pp. 416–422.

ÚVOD

Mechanismus účinku repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS)

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), užívaná v psychiatrii zejména pro léčbu depresivní a obsedantně kompulzivní poruchy, představuje novou možnost léčby schizofrenie [4]. Jedná se o metodu, která využívá princip elektromagnetické indukce. Na povrch hlavy se přiloží malá cívka, přes kterou prochází primární proud.

Ten vyvolá tvorbu magnetického pole. Oscilace magnetického pole v mozku indukují vznik sekundárního proudu. Velikost sekundárního proudu je funkcí oscilace magnetického pole, tedy jeho velikost závisí na vlastnostech a síle magnetického pole a primárního proudu v cívice [1]. Pro charakteristiku sekundárního proudu platí, že je asi 100 000krát slabší než primární proud v cívice. Současné cívky produkují magnetické pole o síle 1.5 až 2 Tesla a jsou schopné aktivovat neurony do vzdálenosti 1.5 až 2 cm od povrchu cívky [26]. Vzdálenost, ve které je cívka schopna depolarizovat neurony, je dána tím, že intenzita magnetického pole se snižuje s logaritmem vzdálenosti od cív-

ky [2]. Aby byl indukovaný proud dostatečně intenzivní na vyvolání depolarizace neuronů, musí se v cívce rychle měnit, musí rychle začít a skončit, anebo rychle změnit směr během 300 milisekund [27]. Pro dobré klinické působení je nutné, aby stimuly byly rychlé a opakované. rTMS ovlivňuje jednak neurony mozkového kortexu uložené přímo pod cívkou, ale také cestou transsynaptického spojení vzdálenější neurony od místa stimulace. Fyziologicky se to projevuje změnami v hladinách neurotransmiterů, zvýšenou expresí růstových a neuroprotektivních faktorů (např. BDNF – „brain derived neurotrophic factor“) anebo změnami v mozkovém metabolismu či perfuzi během rTMS [7]. Výhody rTMS spočívají v možnosti působit pouze na jednu oblast mozkové kůry. Nežádoucí účinky jsou poměrně řídké – vyvolání epileptického záchvatu (méně než 1 promile), přechodné mírné bolesti hlavy, velmi vzácně vyprovokování paranoidity či halucinací [21].

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a ovlivnění funkce mozku

Mechanismus, kterým rTMS ovlivňuje funkci mozku, není dosud zcela objasněn. Existují ale důkazy, že rTMS o vysoké frekvenci (10 až 20 Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1Hz) ji snižuje. Bylo prokázáno, že rTMS o vysoké frekvenci, aplikovaná nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem, zvyšuje mozkovou perfuzi a potažmo i metabolismus této oblasti, zatímco nízkofrekvenční rTMS má efekt opačný [18]. V souladu s tímto zjištěním nízkofrekvenční rTMS snižuje u zdravých dobrovolníků excitabilitu motorického kortexu nejméně na dobu 15 minut po ukončení stimulace [10]. Naopak zvýšená kortikální excitabilita byla pozorována po stimulaci o frekvenci 20Hz a výše [29].

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a schizofrenie

Zkušenosti s ovlivněním schizofrenních příznaků pomocí rTMS jsou výrazně skromnější než znalosti, které máme s touto metodou zejména v léčbě depresivní poruchy. Kromě poměrně ojedinělých zkušeností s ovlivněním katonní formy schizofrenie, existují zejména dvě hlavní indikace rTMS v léčbě schizofrenie: snížení intenzity sluchových halucinací (zejména farmakorezistentních) a zmírnění závažnosti negativních příznaků schizofrenie. Teoreticky se jeví zajímavě také možnost ovlivnění kognitivní dysfunkce u schizofrenie, dosavadní zkušenosti jsou však zatím minimální a negativní [17]. Vzhledem k rozsahu problematiky dané tematiky se článek věnuje pouze současným zkušenostem s léčbou negativních příznaků schizofrenie stimulací prefrontálního kortexu pomocí rTMS a ovlivněním sluchových halucinací

nízkofrekvenční stimulací temporoparietálního kortexu se blíže nezabývá.

Teoretické zdůvodnění účinnosti rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie

Za funkční korelát negativních schizofrenních příznaků je považována hypofrontalita [14]. Nadějně výsledky rTMS u depresivní poruchy, kde je stimulována právě oblast frontálního kortexu, vedly k hypotéze využití této nové metody v léčbě schizofrenie. Teoretické zdůvodnění účinnosti rTMS u negativních příznaků schizofrenie lze spatřovat ve skutečnosti, že vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv na neurony mozkové kůry [20]. Negativní korelace mezi aktivitou frontálního kortexu a závažností negativních příznaků byla opakovaně prokázána. Dalším neméně významným faktem je ovlivnění uvolňování dopaminu mezolimbického a mezostriatálního mozkového systému vysokofrekvenční stimulací frontálního kortexu. Při pokusech s krysími mozky se ukázalo, že po vysokofrekvenční stimulaci frontálního mozkového laloku dochází k selektivnímu zvýšení koncentrace dopaminu v dorzálním striatu a v nucleus accumbens [13]. Použití funkčních zobrazovacích metod umožnilo prokázat podobný efekt i u lidí. Strafella pomocí ¹¹C PET zjistil, že vysokofrekvenční rTMS dorzolaterálního prefrontálního kortexu indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu u zdravých dobrovolníků [28]. Tato fakta jsou základem teoretického zdůvodnění účinnosti rTMS na negativní příznaky schizofrenie. Zlepšení negativních příznaků po rTMS je pravděpodobně způsobeno aktivací mezolimbického a mezostriatálního dopaminergního systému [28].

Současné zkušenosti s užitím rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie

První dvě „pionýrské“ práce, které se pokoušely léčit schizofrenní příznaky stimulací prefrontálního kortexu, byly malé otevřené studie. Obě se snažily ovlivnit prefrontální aktivitu nízkofrekvenční rTMS za pomoci kruhových stimulačních cívek [5, 6].

První studií, která posuzovala vliv rTMS na příznaky schizofrenie, byla práce Gellera [6]. Nízkofrekvenční stimulací prefrontálního kortexu podstoupilo deset nemocných se schizofrenií. Výsledkem bylo dosažení přechodného zlepšení nálady u dvou nemocných.

Feinsod léčil v otevřené studii deset nemocných se schizofrenií nízkofrekvenčně, stimuloval pravý prefrontální kortex po dobu 10 dnů. Podařilo se mu dosáhnout u sedmi nemocných zmírnění úzkosti a neklidu, jiné schizofrenní příznaky se mu však ovlivnit nepodařilo [5].

První dvojité zaslepenou studií byla práce Klei-

na a jeho spolupracovníků z roku 1999, kteří na základě svých pozitivních zkušeností s ovlivněním depresivní symptomatologie pomocí nízkofrekvenční stimulace pravého prefrontálního kortexu testovali hypotézu, zda nízkofrekvenční rTMS, aplikovaná nad oblastí pravého prefrontálního kortexu, ovlivňuje kromě nálady také pozitivní a negativní příznaky schizofrenie. Do studie bylo zařazeno 35 nemocných (30 s diagnózou schizofrenie a 5 s diagnózou schizoafektivní porucha), kteří byli hospitalizováni pro akutní exacerbaci psychotických příznaků. Podmínkou zařazení do studie byla doba dvou až čtyřech týdnů na stabilizované dávce antipsychotik. Nemocní byli náhodně zařazeni do dvou skupin, první byla léčena skutečnou a druhá neúčinnou (sham) stimulací. Hodnocení klinického stavu bylo provedeno před, po jednom týdnu a po ukončení stimulace a následně jeden a čtyři týdny po léčbě. Schizofrenní psychopatologie byla hodnocena pomocí škál PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale) a BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), afektivní příznaky škálou HAMD (Hamiltonova škála deprese) a přítomnost extrapyramidových příznaků pomocí AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). Studii dokončilo 31 nemocných (16 léčených skutečnou a 15 neúčinnou stimulací), u čtyřech nemocných (z toho tři léčení neúčinnou stimulací) byla léčba ukončena z klinických důvodů. Z následného měsíčního poststimulačního sledování byly získány údaje od 25 nemocných. U obou sledovaných skupin došlo během léčby k mírnému zlepšení psychopatologie, významný rozdíl mezi skutečnou a neúčinnou stimulací však nalezen nebyl. Také ve škále AIMS nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami. Během stimulační léčby nebyly pozorovány žádné závažnější nežádoucí účinky, rTMS byla nemocnými dobře tolerována, mezi nejčastější stížnosti patřily záškuby obličejových svalů během stimulace a následná mírná bolest hlavy dobře reagující na běžná analgetika [15].

Ve stejném roce byla publikována pilotní otevřená studie Cohena a spolupracovníků, kteří zjišťovali účinnost rTMS na chronické negativní příznaky. Do studie bylo zařazeno šest nemocných se schizofrenií s dominujícími negativními příznaky, jednalo se o dva muže a čtyři ženy. Tři měsíce před zařazením do studie byli na stabilizované dávce antipsychotik. Před a po stimulační léčbě byla hodnocena jejich psychopatologie (pomocí PANSS) a úroveň kognitivních funkcí. Vliv rTMS na sexuální funkce byl zjišťován po každé stimulaci pomocí škály UKU (škála pro hodnocení sexuálních dysfunkcí). Dále byla před stimulací a po ní měřena mozková perfuze při aktivačním kognitivním paradigmatu (Wisconsinský test třídění karet (WCST)) pomocí SPECT (jednofotonová emisní tomografie). Byl stimulován levý prefrontální kor-

tex frekvencí 20 Hz v průběhu dvou týdnů. Všichni nemocní rTMS dobře tolerovali, u žádného z nich nedošlo k exacerbaci psychotických příznaků. Hypofrontalita prokázaná pomocí SPECT se během léčby nijak nezměnila. I když došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu závažnosti negativních příznaků, klinický efekt této změny byl hodnocen jako poměrně malý. Během stimulace také došlo ke zlepšení ve všech parametrech užitých neuropsychologických testů, ale jen položka oddálené vizuální paměti dosáhla statistické významnosti. Tuto skutečnost autoři vysvětlují zlepšením pozornosti, zejména schopnosti udržet pozornost. Výsledek této otevřené pilotní studie klade otázku, do jaké míry je ústup negativních příznaků způsoben rTMS a do jaké míry se na ní podílí skutečnost podpůrného prostředí během hospitalizace, při níž byla stimulace prováděna [3].

V roce 2000 publikovali Rollnik a kolegové práci, jejímž cílem bylo posoudit účinnost rTMS u nemocných se schizofrenií s akutní exacerbací psychózy v podmínkách jednoduše zaslepené, kontrolované studie. Bylo do ní zařazeno 12 nemocných (8 mužů a 4 ženy) se schizofrenií na stabilizované dávce antipsychotik. Byl stimulován vysokofrekvenčně levý dorzolaterální prefrontální kortex. Polovina nemocných byla léčena skutečnou a druhá polovina neúčinnou „sham“ stimulací, neúčinnost v „sham“ skupině byla dána polohou stimulační cívkky. Před a po léčbě byl klinický stav hodnocen pomocí škál BPRS (schizofrenní příznaky), STAI (State-Trait-Anxiety-Inventory: úzkostné příznaky), BDI (Beck Depression Inventory: depresivní příznaky) a byla měřena vizuomotorika s exekutivními funkcemi pomocí neuropsychologického testu NCT (Number Connection Test). Skutečná rTMS vedla ke statisticky signifikantnímu poklesu závažnosti schizofrenních příznaků (dle BPRS), při „sham“ stimulaci k této změně nedošlo. V ostatních sledovaných parametrech (STAI, BDI) došlo sice při skutečné rTMS k mírnému zlepšení, zatím co během „sham“ k nepatrnému zhoršení, zjištěné rozdíly však nedosáhly statistické významnosti. S výjimkou mírné bolesti hlavy nebyly zaznamenány závažnější nežádoucí účinky při stimulaci. Skutečnost, že intenzita schizofrenních příznaků se snížila, zatímco příznaky deprese a úzkosti zůstaly nezměněny, vedla autory studie k závěru, že rTMS aplikovaná nad oblastí prefrontálního kortexu dominantní mozkové hemisféry může mít antipsychotický efekt [25].

Přes pozitivní závěr Rollnikovy studie byla další práce publikována až v roce 2003. Jednalo se o dvojité slepou studii Langgutha a spolupracovníků. Prioritou této práce je první užití neúčinné „sham“ stimulační cívkky pro placebovou stimulaci, což vedlo ke zpřesnění metodické čistoty stu-

die a dále snížilo případný placebo efekt rTMS. Sham stimulační cívka vydává totiž stejný akustický doprovod jaký pacienti slyší během skutečné stimulace a rozpoznání neúčinné a skutečné stimulace je obtížnější. Do studie bylo zařazeno celkově dvacet nemocných se schizofrenií anebo schizoafektivní poruchou s převládajícími farmakorezistentními negativními příznaky. Všichni byli na stabilizované dávce antipsychotik. Nemocní byli léčeni vysokofrekvenční stimulací nad oblastí levého prefrontálního kortexu během deseti sezení. U nemocných léčených skutečnou rTMS došlo oproti „sham“ stimulaci k významnému snížení závažnosti negativních příznaků a objevil se trend ke snížení závažnosti depresivních příznaků [16].

Holí v roce 2004 publikoval dvojité slepou kontrolovanou studii rTMS aplikovanou vysokofrekvenčně nad levým prefrontálním kortexem v léčbě schizofrenie. Bylo do ní zařazeno 22 nemocných (z toho 19 mužů) s chronickou schizofrenií. U deseti z nich byla diagnostikována paranoidní, u šesti nediferencovaná, u třech hebefrenní, u dvou reziduální a jednoho katatonní forma schizofrenie. Jednalo se o nemocné s vysokou intenzitou schizofrenních příznaků, vstupní skóre PANSS bylo vyšší než 100, průměrná délka onemocnění asi 13 let a délka indexové hospitalizace cca 4,5 roku. Během stimulace jim byla ponechána současná medikace. Nemocní byli náhodně zařazeni do dvou léčebných větví, do skutečné a neúčinné „sham“ stimulace. Ta byla dosažena otočením stimulační osmičkové cívky v úhlu devadesáti stupňů oproti povrchu hlavy. U obou srovnávaných skupin došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu závažnosti symptomů, ten ale nebyl nalezen ve subškále PANSS hodnotící negativní příznaky. V míře poklesu psychopatologie však nebyl nalezen mezi skutečnou a neúčinnou rTMS žádný statisticky signifikantní rozdíl. Kritérium poklesu celkového skóre PANSS alespoň o 20 % oproti počátečnímu stavu splňovalo po rTMS sedm pacientů se „sham“, ale jen jeden se skutečnou stimulací. Během rTMS nebyly nalezeny žádné změny v plazmatických koncentracích hormonů ani v úrovni kognitivních funkcí, ty byly ale hodnoceny jen orientačně pomocí MMSE (Mini Mental State Examination). Během stimulace byli ze studie vyřazeni dva nemocní (každý v jedné větvi) pro rozvoj paranoidity. Na základě svých výsledků se autoři domnívají, že vysokofrekvenční rTMS nad levým prefrontálním kortexem má u chronicky nemocných se schizofrenií spíše nespecifický léčebný účinek než přímý antipsychotický efekt. Oproti studii Rollnika [25], který našel efekt opačný, byli do studie zařazeni nemocní se závažnějším stupněm schizofrenie a navíc někteří z nich byli léčeni antikonvulzivou, což snad může být vysvětlením nízké účinnosti rTMS. I když se sami autoři nedomnívají, že medikace antikonvulzivou by mohla

vysvětlovat nízkou účinnost rTMS, z jiných studií je známo, že antikonvulziva snižují účinnost rTMS [8]. Nízkou účinnost rTMS spíše spatřují ve skutečnosti, že šlo o skutečně těžce nemocné a také ve zvolené nižší stimulační frekvenci (10Hz oproti 20Hz ve studii Rollnika) [9].

Jin stimuloval 27 nemocných s výraznými negativními schizofrenními příznaky denně po dobu dvou týdnů oboustranně nad oblastí dorzolaterálního prefrontálního kortexu za pomoci různých stimulačních frekvencí: 8-13 Hz (tak zvaná alfa frekvence), 3 Hz, 20 Hz nebo neúčinná „sham“ stimulace. Teoretickým podkladem jeho práce byla hypotéza, že mozková alfa frekvence (8–13 Hz), detekovaná pomocí EEG (elektroencefalografie), souvisí s výskytem a závažností negativních příznaků schizofrenie. Výsledky tento předpoklad potvrdily, protože rTMS o frekvenci „alfa“ (8–13 Hz) vedla k výraznějším ústupům negativních příznaků (cca o 29.6 %) ve srovnání se zbývajících třemi léčebnými modalitami (méně než 9 %). Navíc bylo toto klinické zlepšení doprovázeno významným vzestupem alfa mozkové aktivity ve frontálních oblastech po rTMS [12].

Účinkem rTMS na negativní příznaky schizofrenie a vztahem k elektrické aktivitě mozku se zabývala i poslední publikovaná otevřená pilotní studie. Bylo do ní zařazeno deset nemocných se schizofrenií s výraznými negativními příznaky. Po dobu pěti dnů byli vysokofrekvenčně stimulovali nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu. Před a po léčbě byla jejich psychopatologie hodnocena pomocí škály SANS (škála pro hodnocení negativních příznaků schizofrenie) a pořízen záznam elektrické aktivity mozku pomocí EEG. Po léčbě došlo k mírnému zlepšení negativních příznaků schizofrenie (cca o 9 %), podle EEG nastalo frontotemporálně vpravo snížení delta a beta aktivity a naopak zvýšení alfa aktivity, v oblastech temporálně a parietookcipitálně vlevo se snížila beta aktivita. Autoři se domnívají, že i přes mírné klinické zlepšení negativních příznaků je možno považovat prokázané změny EEG aktivity za neurofyziologické známky zlepšení negativních příznaků schizofrenie po rTMS [11].

Uvedené studie jsou mezi sebou obtížně provnatelné, protože kromě heterogenity klinických příznaků nemocných se liší jak ve smyslu frekvence stimulace, tak i lokalizace stimulace. Při podrobnější analýze se ukazuje, že účinek rTMS je závislý na parametrech stimulace, včetně lokalizace cívky na jedné a charakteru schizofrenní symptomatologie na straně druhé. I když dosavadní výsledky nejsou přesvědčivé, je možné z nich vyvodit doporučení ohledně stimulačních parametrů případných dalších studií. Ukazuje se totiž, že negativní příznaky schizofrenie jsou účinněji

Tab 1. Přehled jednotlivých studií zabývajících se ovlivněním negativních příznaků schizofrenie pomocí rTMS.

Autor studie	Typ studie	Stimulační parametry*	Diagnóza a počet subjektů	Výsledek
Geller a spol., 1997	Otevřená studie	0.03Hz, pravý i levý PFC, 100% MP, 15 stimulů v intervalech 30 sekund, kruhová cívka (průměr 14 cm)	Schizofrenie (N=10)	Přechodné zlepšení nálady u 2 nemocných
Feinsod a spol., 1998	Otevřená studie	1Hz, pravý PFC, 100% MP, 2 jednodominutové denní stimulační doby 10 dnů, kruhová cívka (průměr 9 cm)	Schizofrenie (N=10)	Zmírnění úzkosti a neklidu u 7 nemocných, schizofrenní příznaky zůstaly neovlivněny
Klein a spol., 1999	Dvojitě zaslepená studie (zaslepení: nespecifikováno)	1 Hz; pravý PFC; 110% MP, 2 jednodominutové stimulační oddělené intervalem 3 minut, celkem 10 sezení, kruhová cívka (průměr 9 cm)	Schizofrenie (N=30) a Schizoafektivní porucha (N=5)	Významný rozdíl mezi skutečnou a sham rTMS nalezen nebyl, u obou skupin došlo k mírnému zlepšení psychopatologie
Cohen a spol., 1999	Otevřená pilotní studie	20Hz, levý PFC, 80% MP, stimulační trvala 2 sec., aplikována jednou za min. po dobu 20 minut, celkem 10 sezení, osmičková cívka	Schizofrenie (N=6)	Statisticky významný pokles závažnosti negativních příznaků, klinický efekt však poměrně malý, zlepšení oddálené vizuální paměti
Rollnik a spol., 2000	Jednoduše zaslepená, kontrolovaná studie (zaslepení: cívka svírala s povrchem hlavy úhel 45°)	20Hz; levý PFC; 80% MT, 20 dvousekundových stimulačních sekcí během 20 minut, celkem 10 sezení, osmičková cívka	Schizofrenie (N=12)	Skutečná rTMS na rozdíl od sham rTMS vedla k statisticky významnému poklesu závažnosti schizofrenních příznaků
Langguth a spol., 2003	Dvojitě slepá studie (zaslepení: sham cívka)	10Hz; levý PFC; 110% MT, celkem 10 sezení	Schizofrenie a Schizoafektivní porucha s farmakorezistentními negativními příznaky (N=20)	Skutečná rTMS na rozdíl od sham rTMS vedla k statisticky významnému poklesu závažnosti negativních schizofrenních příznaků
Holi a spol., 2004	Dvojitě slepá kontrolovaná studie (zaslepení: cívka svírala s povrchem hlavy úhel 90°)	10Hz; levý PFC; 100% MT, 20 pětisekundových stimulačních sekcí střídaných půlminutovými pauzami, celkem 10 sezení	Chronická schizofrenie (N=22)	Žádný statisticky významný rozdíl mezi skutečnou a sham rTMS, nalezen statisticky významný pokles psychopatologie, ale ne negativních příznaků
Jin a spol., 2005	Jednoduše zaslepená studie (zaslepení nespecifikováno)	8-13Hz, 3Hz, 20Hz, pravý i levý PFC, více parametrů nezjištěno	Schizofrenie s výraznými negativními příznaky (N=27)	frekvence 8-13Hz vedla v ústupu negativních příznaků (cca o 30%)
Jandl a spol., 2005	Otevřená pilotní studie	10Hz, levý PFC, více parametrů nezjištěno	Schizofrenie s výraznými negativními příznaky (N=10)	Mírné zlepšení negativních příznaků (cca o 9%)

PFC: prefrontální kortex; MP: motorický práh; * stimulační parametry zahrnují frekvenci a místo stimulační, intenzitu stimulační v % MP, vlastní provedení stimulační

ovlivňovány zejména vysokofrekvenční stimulací aplikovanou nad oblastí levého prefrontálního kortexu dominantní mozkové hemisféry, a to při dostatečném počtu stimulací (minimálně 10, ale optimálněji se jeví 15 či více stimulačních sezení). Podrobný přehled výše zmíněným studií je shrnut v tabulce 1.

České zkušenosti s užitím rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie

Ovlivnit negativní příznaky schizofrenie sti-

mulací prefrontálního kortexu se v současnosti pokoušejí v České republice dvě výzkumná centra, a to brněnská psychiatrická klinika a Psychiatrické centrum Praha (PCP). Kolegové z PCP zařadili do dvojitě slepé, falešnou stimulací kontrolované, randomizované studie, 18 pacientů s diagnózou schizofrenie s převahou negativních příznaků. Pacienti byli po dobu dvou týdnů vysokofrekvenčně stimulováni nad oblastí levého prefrontálního kortexu. Celou studii dokončilo a do závěrečného hodnocení bylo zahrnuto 16 pacientů. Ve skupině léčené aktivní formou

rTMS nedošlo během sledování k žádné signifikantní změně psychopatologie, naproti tomu ve skupině s falešnou rTMS došlo k signifikantní redukci pozitivních a afektivních příznaků a nesignifikantní redukci negativních příznaků. Nepodařilo se tedy prokázat klinicky relevantní efekt vysokofrekvenční rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie [19]. Brněnská skupina opakovaně publikovala své dosavadní pozitivní zkušenosti se zmírněním závažnosti negativních příznaků schizofrenie vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu v rámci pilotních výsledků studie [21, 22]. K zajímavému výsledku patří i kazuistické sdělení, které pojednává o přetrvávání pozitivního efektu rTMS po dobu šesti měsíců od ukončení stimulační léčby [23]. Délkou přetrvávání efektu rTMS na negativní příznaky schizofrenie se zatím nikdo cíleněji nezabýval.

ZÁVĚR

Zkušenosti s ovlivněním negativních příznaků schizofrenie stimulací prefrontálního kortexu jsou dosud spíše skromné a dosavadní výsledky nepřinášejí jednoznačné stanovisko o prospěšnosti či zavržení rTMS v této indikaci. Je zapotřebí provést více studií na větším počtu nemocných, které při plánování stimulačních parametrů vyjdou z dosavadních pozitivních zkušeností. Jako velmi vhodné se jeví spojení s funkčně zobrazovacími metodami. Lze doufat, že také konečné výsledky českých studií pomohou zodpovědět otázku, zda rTMS bude moci být považována za užitečnou augmentaci antipsychotik v léčbě negativních příznaků schizofrenie.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 7986-3 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR číslo MSM 0021622404.

LITERATURA

1. **Barket, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L.:** Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1, 1985, pp. 1106-1107.
2. **Bohning, D. E., Pecheny, A. P., Epstein, C. M., Vincent, D. J., Dannels, W. R., George, M. S.:** Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuroreport*, 8, 1997, pp. 2535-2538.
3. **Cohen, E., Bernardo, M., Misana, J., Arrufat, F., J., Navarro, V., Valls, S.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67, 1999, pp. 129-130.
4. **Češková, E.:** Terapeutické možnosti rTMS v psychiatrii. Sborník přednášek a abstrakt, IV. sjezd České psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2002, s. 30-31.
5. **Feinsod, M., Kreanin, B., Chistyakov, A., Klein, E.:** Preliminary evidence for beneficial effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress. Anxiety*, 7, 1998, pp. 65-68.
6. **Geller, V., Grisaru, N., Abarbanel, J. M., Lemberg, T., Belmaker, R. H.:** Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21, 1997, pp. 105-110.
7. **George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M., Post, R. M.:** Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6, 1995, pp. 1853-1856.
8. **Hoffman, R. E., Boutros, N.:** Transcranial magnetic stimulation studies of schizophrenia, epilepsy and behaviour. *Epilepsia*, 2, 2001, pp. 30-35.
9. **Holi, M. M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., Naukkarinen, H.:** Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 30, 2004, pp. 429-34.
10. **Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., Cohen, L. G.:** Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1997, pp. 1398-1403.
11. **Jandl, M., Bettner, R., Sack, A., Weber, B.:** Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 112, 2005, pp. 1955.
12. **Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D., Bunney, W. E.:** Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Advance Access* Published on October, 27, 2005.
13. **Keck, M., Welt, T., Muller, M., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 43, pp. 101.
14. **Kim, J. J., Mohamed, S., Andreasen, N., O'Leary, D. S., Watkins, L., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D.:** Regional neuronal dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*, 157, 2000, pp. 542-548.
15. **Klein, E., Kolsky, Y., Puyarovsky, M., Koren, D., Chistyakov, A., Feinsod, M.:** Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double blind sham-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, pp. 1451-1454.
16. **Langguth, B., Eichhammer, P., Kharraz, A., Wiegand, R., Hajak, G.:** Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 22, 2003, pp. 1764-1768.
17. **Mohr, P., Rodriguez, M., Novák, T., Kopeček, M., Horáček, J., Hedrychová, Y., Záleský, R., Kawaciuková, R., Preiss, M., Seifertová, D.:** Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*, 10, 2006, pp. 7-15.
18. **Nahas, Z., Teneback, C. C., Kozel, A., Speer, A. M., DeBrux, C., Molloy, M., Stallings, L., Spicer, K. M., Arana, G., Bohning, D. E., Risch, S. C., George, M. S.:**

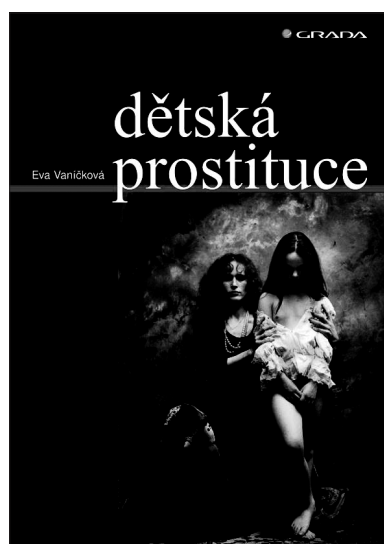
Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 13, 2001, pp. 459-470.

19. **Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Klirava, M., Rodriguez, M., Spaniel, F., Dockery, C., Hoshl, C.:** The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 25, 2006, pp. 209-213.
20. **Post, R., M., Kimbrell, T. A., Frye, M.:** Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrums*, 2, 1997, pp. 54-60.
21. **Prikryl, R., Kucerova, H.:** Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Journal of Psychopathology*, 19, 2005, pp. 313.
22. **Přikryl, R., Skotáková, S., Kašpárek, T., Kučerová, H., Perna, M., Češková, E.:** První zkušenosti s využitím rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie. *Psychiatrie*, 2005, supplementum 1, s. 48.
23. **Prikryl, R., Kaspárek, T., Skotakova, S., Kucerova, H., Ceskova, E.:** High frequency rTMS in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: series of three case reports. *Schizophrenia Research*, 81, 2006, pp. 103.
24. **Prikryl, R., Skotakova, S., Kaspárek, T., Ceskova, E., Kucerova, H.:** Six months alleviation from negative schizophrenic symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation: a single case report study. *Psychiatrie*, 2006, in press.
25. **Rollnik, J. D., Huber, T. J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R.:** High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*, 11, 2000, pp. 4013-4015.
26. **Rudiak, D., Marg, E.:** Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 93, 1994, pp. 358-371.
27. **Saypol, J. M., Roth, B. J., Cohen, L. G., Hallett, M.:** A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed. Eng.*, 19, 1991, pp. 317-328.
28. **Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 21, 2001, pp. 1-4.
29. **Tergau, F., Tormos, J. M., Paulus, W., Pascual-Leone, A., Ziemann, U.:** Effects of repetitive transcranial magnetic brain stimulation on cortico-spinal and cortico-cortical excitability. *Neurology*, 48, 1997, p. 107.

Dodáno redakci: 13. 4. 2006

Po skončení recenzního řízení: 11. 6. 2006

*MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno*



DĚTSKÁ PROSTITUCE

Eva Vaníčková

Dětská prostituce je odcizením dětství. Nejtěžší ztrátou, která zanechává na osobnosti dítěte stigma, jehož rysy odpovídají věku, ve kterém dítě prodávalo svoje tělo. Řada dospělých má o dětské prostituci, jejích příčinách a motivech falešné představy. Nerozumí poptávce a jen těžko chápe pojem dobrovolná prostituce dětí a všechny souvislosti, které tato skutečnost odkrývá či jen naznačuje. A právě proto je tu kniha Dětská prostituce. Osvětluje pojmy týkající se dětské prostituce a komerčního sexuálního zneužívání, přináší nejnovější poznatky této oblasti. Jak vidí dětskou prostituci dospělá populace? V čem spočívá prevence? Jaké následky prostituce způsobuje? To vše a mnohem víc se dozvíte z publikace MUDr. Evy Vaníčkové, CSc.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1138-9, kat. číslo 1961, A5, brož. vazba, 136 str., cena 119 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz