

# SOUČASNÝ POHLED NA LÉČBU NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKOU STIMULACÍ

souborný článek

Radovan Příkryl

CEITEC-MU, Psychiatrická klinika  
LF MU a FN Brno

**Kontaktní adresa.**

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

Tato práce byla podpořena  
výzkumným záměrem Ministerstva  
školy, mládeže a tělovýchovy ČR  
MSM0021622404 a grantem IGA  
MZ ČR č. 9890-4

## SOUHRN

**Příkryl R. Současný pohled na léčbu negativních příznaků schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací**

Dostatečně významné ovlivnění negativních příznaků schizofrenie představuje jeden ze základních předpokladů úspěšné léčby schizofrenie. Současný většinový názor je, že rTMS může představovat účinnou nefarmakologickou metodu v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Problémem ovšem zůstává nízký počet zařazených pacientů, různorodý profil negativních příznaků, rozličné stimulační parametry či nepřítomnost delšího sledování přetrvávání efektu stimulace u většiny studií. Z meta-analýz vyplývá, že míra účinku je mírná až střední ( $d = 0,43-0,68$ ) dle charakteru zařazených studií do statistické analýzy. Lze shrnout, že vyšší pravděpodobnost účinnosti rTMS na negativní příznaky bude při použití 10Hz stimulační frekvence po delší dobu stimulace v rozsahu alespoň tří, ideálně potom čtyř až šesti týdnů. I když rTMS představuje nadějný potenciál zejména pro augmentační léčbu negativních příznaků rezistentních na léčbu antipsychotiky, je třeba dalších studií k ověření skutečně klinicky významné účinnosti rTMS v této klinické indikaci.

**Klíčová slova:** léčba, negativní příznaky, schizofrenie, rTMS, stimulace.

## SUMMARY

**Příkryl R. Current perspective on the treatment of negative symptoms of schizophrenia using transcranial magnetic stimulation**

One of the fundamental prerequisites of the successful schizophrenia treatment is represented by an adequately significant impact on the negative symptoms of schizophrenia. The current majority opinion is that rTMS could be an efficient non-pharmacological method in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. However, the problem consists in the low amount of patients included, different profile of negative symptoms, variable stimulating parameters or the absence of longer monitoring of the stimulating effect survival in the majority of the studies. The meta-analyses indicate that the effect rate is mild to moderate ( $d=0.43$  to  $0.68$ ) according to the character of studies included into the statistical analysis. It may be summarized that there will be higher probability of the rTMS effect on the negative symptoms in case of 10Hz stimulating frequency and longer stimulation period, reaching at least three, ideally four to six weeks. Although rTMS bears a promising potential, especially for the augmenting treatment of the negative symptoms which are resistant to the treatment with antipsychotic drugs, further studies are needed to verify a genuine clinically significant efficacy of rTMS in this clinical indication.

**Key words:** treatment, negative symptoms, schizophrenia, rTMS, stimulation.

## ÚVOD

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) hledá od svého představení v polovině osmdesátých let 20. století širší uplatnění v léčbě řady neuropsychiatrických onemocnění. V psychiatrii je její jedinou oficiálně schválenou indikací léčba depresivní poruchy, pro léčbu deprese je ostatně také nejvíce využívána i v podmínkách běžné klinické praxe. Z hlediska výzkumu je kromě obsedantně kompulzivní poruchy, mánie, posttraumatické stresové poruchy či cravingu účinnost rTMS ověřována zejména v léčbě schizofrenních syndromů. I když rTMS nebyla dosud oficiálně schválena pro léčbu izolovaných sluchových halucinací, dosavadní výsledky provedených studií a zejména meta-analýz poměrně jednoznačně ukazují na účinnost rTMS v této indikaci. Postavení rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie naopak vzbuzuje větší kontroverze a není jednoznačné. Jelikož v české odborné literatuře bylo toto téma souhrnně zpracováno již před čtyřmi lety,<sup>37</sup> je cílem článku popsat od té doby publikované studie včetně dvou meta-analýz, aby si čtenář, který není detailně zasvěcen do problematiky rTMS, mohl udělat závěr o využitelnosti této metody.

## PŘEDPOKLÁDANÝ MECHANISMUS ÚČINKU rTMS V LÉČBĚ NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE

Lidský prefrontální kortex (PFC) představuje část mozku, která zodpovídá za řízení a integraci podnětů emotivních, kognitivních i autonomního nervového systému. Mnohočetné vzájemné neuronové spoje propojují PFC s dalšími kortikálními asociačními oblastmi mozku, insulou, limbickým systémem, talamem a bazálními ganglii.<sup>13</sup> Ať již neurochirurgicky, či traumaticky podmíněná léze mediálního PFC vede k apatickému syndromu, jehož klinické projevy jsou blízké charakteru negativních příznaků schizofrenie. Léze dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) vede naopak ke kognitivní dysfunkci.<sup>6</sup> Studie funkčních neurovizuálních metod ukazují na spojitost mezi hypofrontalitou a negativními příznaky s kognitivním deficitem u schizofrenie.<sup>18,47</sup> Narušená dopaminergní neurotransmise byla u schizofrenie opakovaně popsána.<sup>31</sup> Aktivita dopaminových neuronů je modulována i PFC, a to prostřednictvím aktivační a inhibiční dráhy.<sup>3,31,32</sup> Zatímco funkce aktivační dráhy je zprostředkována přes přímé i nepřímé glutamatergní projekce do dopaminových neuronů, inhibiční dráha je modulována přes prefrontální glutamatergní eferentní zakončení na GABAergních (gama-aminomáselná kyselina) interneuronech a striatomezencefalických GABA neuronech. Model duální modulační mezolimbického dopaminergního systému prostřednictvím PFC byl podpořen závěry studií, které prokázaly, že extracelulární koncentrace dopaminu v ncl. accumbens se zvyšuje nebo snižuje v závislosti na vysokofrekvenční nebo nízkofrekvenční stimulaci PFC.<sup>20</sup> Protože však aferentní vlákna PFC nemají přímé synaptické spojení s dopaminergními neurony v ncl. accumbens,

zůstává otázkou, proč odlišné frekvence stimulace mají opačný vliv na aktivitu těchto dopaminergních neuronů.<sup>20</sup> Vysokofrekvenční 60Hz stimulace PFC vede k očekávanému zvýšenému uvolňování dopaminu v ncl. accumbens, ovšem 10Hz stimulace uvolňování dopaminu proti očekávání snižuje.<sup>20</sup> Preklinické studie rovněž prokázaly nezbytnost intaktní funkce dopaminových D1 receptorů pro optimální výkon PFC.<sup>15,48</sup> Uvedené skutečnosti vedou k hypotéze, že deficit prefrontální dopaminergní neurotransmise zprostředkovaný dopaminovými D1 receptory může být klíčovým etiopatogenetickým podkladem negativních příznaků a kognitivního deficitu u schizofrenie.<sup>23,47</sup>

Ačkoliv specifický účinek rTMS na neurotransmisi není zcela známý, bylo opakovaně prokázáno, že rTMS o vysoké frekvenci (10 až 20 Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1 Hz) ji snižuje. Bylo také zjištěno, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým PFC zvyšuje mozkovou perfúzi a potažmo i metabolismus této oblasti, zatímco nízkofrekvenční rTMS má efekt opačný.<sup>34</sup> Animální modely rovněž ukazují, že rTMS zvyšuje hustotu NMDA (N-methyl D-aspartát) receptorů, a to již po jediné stimulaci.<sup>39</sup> Studie s 5Hz stimulací levého primárního somatosenzorického kortexu prokázala zvýšení kortikální excitability právě prostřednictvím aktivace NMDA receptorů.<sup>28</sup> Lze se proto domnívat, že rTMS může působit jako agonista NMDA receptorů v PFC, pokud je vysokofrekvenční stimulace aplikována právě na tuto mozkovou oblast.<sup>8,29</sup> Po vysokofrekvenční stimulaci dochází rovněž k up-regulaci beta adrenergických a serotoninových 5HT1A a 5HT2 receptorů.<sup>2</sup>

Animální i humánní studie prokázaly, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého PFC moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku. Selektivní zvýšení koncentrace extracelulárního dopaminu v dorzálním striatu a ncl. accumbens bylo nalezeno v animálních studiích.<sup>24,45</sup> Signifikantní zvýšení koncentrace dopaminu se také objevilo v extracelulárním prostoru ncl. caudata a levého putamenu u lidí v PET (pozitronová emisní tomografie) studiích.<sup>22,44</sup> Mnoho studií také našlo prefrontální hypoaktivitu jako známku sníženého metabolismu u pacientů s výraznými negativními příznaky schizofrenie.<sup>25</sup> Pozitivní vliv rTMS na negativní příznaky schizofrenie je proto spatřován ve schopnosti restituace prefrontálního hypometabolismu modulací perfúze, mozkového metabolismu a neuronální excitability.<sup>5,11,33</sup>

## STUDIE S rTMS V LÉČBĚ NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE (1997–2006)

Do roku 2006 bylo provedeno celkově dvanáct studií ověřujících účinnost rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie, do kterých bylo celkově zařazeno téměř 180 pacientů. Sedm z nich bylo zaslepených,<sup>17,19,22,26,34,36,40</sup> zbývajících pět otevřených.<sup>4,9,14,21,42</sup> Pionýrské studie byly publikovány v roce 1997. Jednalo se o malé otevřené studie, které prokázaly zlepšení úzkosti, neklidu a depresivních příznaků po nízkofrekvenční stimulaci PFC.<sup>9,14</sup>

Následovaly práce aplikující výhradně vysokofrekvenční stimulaci levého PFC. Do studií byli zařazováni pacienti s převažujícími negativními příznaky na stabilní medikaci antipsychotiky, farmakologická léčba byla během stimulace rTMS ponechávána beze změny. Šest studií našlo statisticky významné snížení závažnosti negativních příznaků,<sup>4,17,21,22,40,42</sup> ve dvou případech byl ale pokles hodnocen jako klinicky nevýznamný.<sup>4,21</sup> Klinicky i statisticky významné zmírnění negativních příznaků bylo tedy prokázáno ve čtyřech studiích.<sup>17,22,40,42</sup> Ve všech případech se jednalo o dvojité zaslepené pokusy s vysokofrekvenční stimulací frekvenčního rozmezí 8–20 Hz aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu během deseti stimulačních sekcí. Výjimku tvořila pouze pilotní studie Sachdeva, který použil dvojnásobný počet stimulačních sezení,<sup>42</sup> jinak počet deseti stimulačních sekcí byl maximální ve všech provedených studiích. Detailní popis těchto prací byl publikován v České a slovenské psychiatrii v roce 2006.<sup>37</sup>

## STUDIE S rTMS V LÉČBĚ NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE (2007–2011)

Od roku 2007 byla účinnost rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie ověřována v pěti dvojitě zaslepených studiích (tab. 1).<sup>10,16,35,38,43</sup> Využití rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie bylo následně posuzováno i pomocí dvou meta-analýz, do kterých bylo zařazeno osm, resp. devět dvojitě zaslepených studií.<sup>7,12</sup>

V roce 2007 byla publikována dvojitě zaslepená studie českých autorů,<sup>38</sup> jejímž cílem bylo prokázat vliv vysokofrekvenční rTMS aplikované nad oblastí levého PFC o celkovém počtu 15 stimulačních sezení s využitím maximální stimulační intenzity na zmírnění negativních příznaků schizofrenie. Bylo do ní zařazeno 22 pacientů na stabilní antipsychotické medikaci s výraznými negativními příznaky schizofrenie. Polovina z nich byla léčena skutečnou a druhá placebovou stimulací. Zaslepení bylo zajištěno takovou polohou stimulační cívky, aby svírala s povrchem hlavy úhel devadesát stupňů. Vlastní

stimulace byla cílena na levý DLPFC s frekvencí 10 Hz o stimulační intenzitě 110 % individuálního motorického prahu. Každý pacient byl stimulován 15krát v pracovních dnech tři po sobě jdoucích týdnů. Každé stimulační sezení obsahovalo 15 aplikací vlastní 10sekundové stimulace (train) následované 30sekundovým intervalem klidu (intertrain). Celkový počet aplikovaných stimulů dosáhl počtu 1500 v průběhu jednoho stimulačního sezení. Skutečná stimulační léčba vedla ke statisticky významnému snížení intenzity negativních příznaků schizofrenie vyjádřenému 29% poklesem v negativní subškále PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale) a 50 % celkového skóre SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms).<sup>1</sup> S výjimkou mírné bolesti hlavy se nevyskytly žádné jiné nežádoucí účinky. Placebová stimulace snížila rovněž závažnost negativních příznaků, ale v podstatně menším rozsahu než skutečná stimulační léčba (o 7 % v negativní subškále PANSS a 13 % celkového skóre SANS). Vzájemné srovnání však prokázalo statisticky významnější pokles závažnosti negativních příznaků u skutečné oproti placebové stimulaci. Autoři přičítají míru redukce intenzity negativních příznaků, kterou považují za klinicky významnou, počtu 15 stimulačních sezení, což bylo v době provedení studie, s výjimkou pilotní práce Sachdeva,<sup>42</sup> nejvíce stimulačních sezení ve studiích zabývajících se touto problematikou.

V témže roce byly publikovány výsledky dvojitě zaslepené studie, která posuzovala účinnost vysokofrekvenční rTMS nejen na negativní, ale i na pozitivní příznaky schizofrenie. Bylo do ní zařazeno 10 pacientů se schizofrenií, kteří byli buď bez medikace, anebo byli léčeni stálou dávkou antipsychotika po dobu minimálně dvou měsíců. Pacienti byli rozděleni na stejné poloviny a léčeni skutečnou či placebovou stimulací, která byla zajištěna polohou stimulační cívky, která svírala s povrchem hlavy úhel 45 stupňů. Skutečná léčba byla charakterizována těmito stimulačními parametry: 10Hz frekvence, místem stimulace byl levý PFC, léčba se skládala z 10 stimulačních sezení s délkou trainu 4,9 s a intertrainu 30 s, které se opakovaly 20krát během jedné 20minutové sekce, intenzita stimulace byla definována 110 % individuálního motorického prahu. Skutečná stimulační léčba vedla k signifikantně významnějšímu zmírnění závažnosti negativních příznaků oproti

Tab. 1. Přehled studií s rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie (2007–2010)

Studie	Počet pacientů	Stimulační parametry	Místo stimulace	Celkový počet pulsů	Délka stimulace (týdny)	Míra změny (effect size)
Příkryl et al. 2007 <sup>38</sup>	22	10 Hz; 15krát 10s trainů + 30s intertrain; 110 % MP	levý DLPFC	22 500	3	1,1
Goyal et al. 2007 <sup>16</sup>	10	10 Hz; 20krát 4,9s trainů + 30s intertrain; 110 % MP	levý DLPFC	9 800	2	2,22
Mogg et al. 2007 <sup>35</sup>	17	10 Hz; 20krát 10s trainů + 50s intertrain; 110 % MP	levý DLPFC	20 000	2	0,22
Fitzgerald et al. 2008 <sup>10</sup>	20	10 Hz; 20krát 5s trainů + 25s intertrain; 110 % MP	oboustranný DLPFC	30 000 (2krát 15 000)	3	0,54
Schneider et al. 2008 <sup>43</sup>	51	1 Hz; 10 Hz; 20krát 5s trainů + 15s intertrain; 110 % MP	levý DLPFC	1 Hz: 2 000 10 Hz: 20 000	4	1 Hz: 0,28 10 Hz: 0,58

Legenda tabulky: DLPFC: dorzolaterální prefrontální kortex; MP: motorický práh (volně dle\*)

placebové stimulaci. Tři pacienti (60%) dosáhli velkého zlepšení (dle škály celkového klinického dojmu CGI) při skutečné léčbě, zatímco stejný počet pacientů při placebo byl hodnocen dle této škály jako minimální zlepšení. Aktivní léčba vedla rovněž ke zlepšení depresivních příznaků, korelace mezi jejich ústupem a redukcí negativních příznaků však nalezena nebyla. Závažnost pozitivních příznaků zůstala stejná bez ohledu na typ stimulace. Během studie nebyly pozorovány závažné nežádoucí účinky, pouze dva pacienti na aktivní léčbě si stěžovali na bolest hlavy. I když závěr studie vyznívá pro efektivitu rTMS v léčbě negativních, ale ne pozitivních účinků, mezi její limity je třeba přičíst malý vzorek pacientů a podmínky zaslepení v placebové větvi.<sup>16</sup>

V roce 2007 byla publikována i práce, jejímž cílem bylo posoudit vliv rTMS nejen na negativní příznaky schizofrenie, ale také zhodnotit působení rTMS na náladu, kognitivní funkce či kvalitu života.<sup>35</sup> Studie byla navíc obohacena o dvoutýdenní sledování po ukončení stimulační léčby. Do studie bylo zařazeno 17 pacientů se stabilní, minimálně tříměsíční antipsychotickou medikací a intenzitou negativních příznaků definovanou hodnotou negativního subskóre PANSS alespoň 20 bodů. Osm pacientů bylo léčeno skutečnou a sedm placebovou stimulací, pro účely zaslepení byla užitá placebová „sham“ cívka. Skutečná léčba byla charakterizována vysokofrekvenční 10Hz stimulací cílenou na levý PFC o intenzitě 110% individuálního motorického prahu. Obsahovala 10 sezení v pracovních dnech během dvou po sobě jdoucích týdnů. Při každém stimulačním sezení bylo aplikováno 2000 pulsů ve 20 trainech o délce 10 sekund s 50sekundovými intertrainy. Celkově bylo tedy aplikováno 20 000 stimulačních pulsů. Studie hodnotila řadu klinických a neuropsychologických parametrů, jako jsou intenzita schizofrenních příznaků, subjektivní míra prožívání deprese a úzkosti, kvalita života, nežádoucí účinky a kognitivní funkce. Hlavním výsledkem studie bylo zjištění, že nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi vlivem skutečné a placebové rTMS na negativní příznaky schizofrenie. Jelikož je věk považován za jeden z možných negativních indikátorů efektivity léčby rTMS (Kozel et al. 2000), byl efekt věku zohledněn v konečné analýze, ale ani poté nebyla nalezena významnější účinnost rTMS na negativní příznaky. Stejně negativní výsledky byly zjištěny rovněž ve vztahu ke kvalitě života, depresi, úzkosti či kognitivním funkcím. Mezi limity studie lze ovšem řadit malý vzorek pacientů a s ním spojené riziko falešně negativních výsledků.<sup>35</sup>

Až dosud publikované práce vycházely z hlavního teoretického předpokladu, že pouze levý PFC je začleněn do patofyziologie negativních příznaků schizofrenie.<sup>27</sup> Navzdory tomu se však narušená aktivace PFC spojená s negativními příznaky schizofrenie objevuje i v pravé mozkové hemisféře<sup>49</sup> či bilaterálně.<sup>41</sup> Z těchto důvodů Fitzgerald navrhl studii, ve které se snažil ověřit účinnost bilaterální stimulace PFC pro léčbu negativních příznaků schizofrenie.<sup>10</sup> Celkově do ní zařadil 20 pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou s převládajícími negativními příznaky o středně těžké až těžké intenzitě (vstupní skóre SANS bylo minimálně 50 bodů). Placebová stimulace byla zajištěna polohou stimulační cívky, která svírala úhel 90 stupňů k povrchu hlavy. Byla

užita 10Hz stimulační frekvence, při jednom stimulačním sezení bylo aplikováno 20 trainů o délce 5 sekund, intertrain trval 25 sekund, celkově bylo aplikováno 1000 pulsů na každou mozkovou hemisféru. Nejprve byl stimulován levý a ihned poté pravý PFC. Stimulační intenzita byla definována 110% individuálního motorického prahu a byla určena zvláště pro každou mozkovou hemisféru. Pacienti podstoupili 15 stimulačních sezení v průběhu tří po sobě jdoucích týdnů. Stimulační léčbu dokončilo 15 pacientů, 5 pacientů (2 léčeni skutečnou a 3 placebovou stimulací) nedokončilo pro potíže docházet na denní stimulace. Z výsledků vyplynulo, že nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly jak ve změně psychopatologie, tak i kognitivních funkcí mezi skutečnou a placebovou rTMS.<sup>10</sup>

Schneider ve své práci ověřoval hypotézu, že pouze vysokofrekvenční stimulace PFC bude účinná v redukcí negativních příznaků. Z těchto důvodů navrhl vytvořit tři výzkumné skupiny po 17 pacientech s tím, že první bude léčena 10Hz stimulací (1000 pulsů denně, celkově 20 000 pulsů), druhá 1Hz stimulací (100 pulsů denně, celkově 2 000 pulsů) a třetí placebovou stimulací po dobu 4 týdnů (20 stimulačních sezení). Stimulace byla cílena na levý PFC o intenzitě 110% motorického prahu, délky trainu a intertrainu byly 5 sekund, resp. 15 sekund. Metodologickou zajímavostí této studie bylo individuální stanovování motorického prahu před každou stimulací, jehož variabilita však nakonec nepřekročila 9% rozdíl. Placebové podmínky byly zajištěny použitím placebové „sham“ cívky. Do studie byli zařazeni pacienti s minimálně pětiletým trváním schizofrenie a jednou hospitalizací. Intenzita negativních příznaků byla určena minimálním 35bodovým skóre škály SANS. Studii nedokončil jeden pacient ve skupině léčené 10Hz stimulací a dva pacienti léčeni placebovou stimulací. U skupiny léčené 10Hz rTMS došlo ke statisticky významnému poklesu závažnosti negativních příznaků, v ostatních skupinách k tomuto snížení nedošlo. Rovněž při vzájemném porovnání došlo u vysokofrekvenčně stimulovaných pacientů ke statisticky významnějšímu poklesu negativních příznaků oproti dvěma srovnávaným skupinám. Naopak u žádné skupiny nebyla nalezena významná změna kognitivních funkcí (WCST: Wisconsin Card Sorting Test) či kvality života (SF-36), byl zaznamenán pouze trend ke zlepšení parametrů WCST u skupiny léčené 10Hz stimulací.<sup>43</sup>

## META-ANALÝZY STUDIÍ S rTMS V LÉČBĚ NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE

Účinnost využití rTMS v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie byla na základě dosud publikovaných dvojitě zaslepených studií také ověřena prostřednictvím dvou meta-analýz.

První z nich byla publikována v roce 2009<sup>12</sup> a v oblasti hodnocení účinnosti rTMS na negativní příznaky schizofrenie analyzovala celkově 19 studií. Vysokofrekvenční stimulace levého PFC byla použita ve 13 studiích, 10 z nich užilo pro hodnocení změny intenzity negativních přízna-

ků škály PANSS nebo SANS. Do statistické analýzy nakonec postoupilo 8 studií, protože pouze u nich byly k dispozici průměrné hodnoty a směrodatné odchylky. Z analýzy vyplynulo, že míra změny (effect size) odpovídá hodnotě 0,58, což značí mírný až středně silný účinek rTMS na zmírnění negativních příznaků schizofrenie. Jen pro srovnání: účinnost rTMS v léčbě izolovaných sluchových halucinací v téže meta-analýze byla hodnocena jako výrazně vyšší (effect size 1,28). Z výsledků rovněž vyplynulo, že intenzita negativních příznaků se značně snižuje při zařazení nekontrolovaných studií. Jestliže jsou ale do analýzy začleněny pouze kontrolované práce, pak je konečný terapeutický efekt nižší. To odráží přítomnost placebového efektu u rTMS, který se promítá do konečného výsledku zejména v otevřených studiích. Hlavním závěrem meta-analýzy tedy je, že u pacientů léčených skutečnou oproti placebové stimulaci dochází pouze ke statisticky nevýznamnému ovlivnění negativních příznaků schizofrenie.<sup>12</sup> Z těchto důvodů se dosud užívané stimulační parametry nezdají být dostatečně účinné. Ovšem vysvětlení nízkého efektu rTMS v této indikaci může být také v tom, že počet analyzovaných studií byl poměrně nízký a navíc dvě práce s pozitivními výsledky<sup>17,22</sup> byly vyloučeny pro nedostatečně statisticky podložená data. Zejména potom studie Jina měla velmi nadějně výsledky na velkém souboru pacientů, ale bylo třeba používat individualizovanou alfa (8–13 Hz) frekvenci k úspěšné léčbě negativních příznaků schizofrenie.<sup>22</sup>

Druhá meta-analýza, publikovaná v letošním roce, se zaměřila pouze na ověření účinnosti rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie.<sup>7</sup> I když bylo nalezeno 16 studií zabývajících se touto problematikou, pro metodické nedostatky či opakované publikování stejných výsledků bylo pouze 9 z nich zařazeno do konečné statistické analýzy. Celkově byla účinnost rTMS hodnocena u 213 pacientů (198 se schizofrenií a 15 se schizoafektivní poruchou). Pokud byly hodnoceny studie s jakoukoliv vysokofrekvenční stimulací levého PFC, byl efekt léčby nízký ( $d = 0,43$ ), jestliže byly do analýzy začleněny pouze studie s 10Hz frekvencí, byl efekt léčby střední ( $d = 0,63$ ). Pokud byly z analýzy vyřazeny studie, kde nebyla přítomná stabilní antipsychotická medikace v průběhu stimulace, efekt léčby se snížil na 0,34. Důvodem snížení efektu léčby bylo vyřazení studie Goyala, který zařadil pacienty bez medikace a teprve v průběhu stimulační léčby jim byla antipsychotika nasazena.<sup>16</sup> Dalším důležitým závěrem meta-analýzy je zjištění, že delší stimulační léčba (tři a více týdnů) se ukázala být účinnější než kratší doba stimulace ( $d = 0,58$  versus  $d = 0,32$ ).<sup>7</sup>

## SHRNUTÍ

Dostatečně významné ovlivnění negativních příznaků schizofrenie představuje jeden ze základních předpokladů úspěšné léčby schizofrenie. Jelikož současná farmakoterapie pravděpodobně dosáhla v této oblasti svého limitu, je logickou snahou využít i jiné, nefarmakologické přístupy. Jedním z nejnadějnějších a v klinické praxi již poměrně dlouho ověřovaným doplňkem farmakoterapie je rTMS. Většina otevřených studií ukázala na pokles negativních příznaků při aplikaci této metody. Oprávněnou výtkou je však přídavný placebový efekt, který tato metoda ze své podstaty nese. Z metodologického hlediska jsou proto přínosnější dvojité zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studie. I když podmínky zaslepení nejsou optimální, přídavný placebový efekt je oproti otevřeným studiím minimalizován. Většina těchto studií dospěla k závěru, že rTMS je účinná metoda v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Problémem ovšem zůstává nízký počet zařazených pacientů, různorodý profil negativních příznaků, rozličné stimulační parametry či nepřítomnost delšího sledování přetrvávání efektu stimulace u většiny studií. Z těchto důvodů cenný přínos pro posouzení uplatnění rTMS v léčbě negativních příznaků přináší meta-analýzy. Z nich vyplývá, že míra účinku je mírná až střední ( $d = 0,43$  až  $0,68$ ) dle charakteru zařazených studií do statistické analýzy. Lze shrnout, že vyšší pravděpodobnost účinnosti rTMS na negativní příznaky bude při použití 10Hz stimulační frekvence po delší dobu stimulace v rozsahu alespoň tři, ideálně potom čtyř až šesti týdnů. I když je efekt rTMS na negativní příznaky v meta-analýzách hodnocen jako mírný až střední, je třeba v této souvislosti uvést, že účinnost antipsychotik na negativní příznaky je oproti rTMS ještě nižší a pohybuje se v rozmezí 0,17 a 0,21.<sup>48</sup> Výhodu rTMS ve srovnání s antipsychotiky lze také spatřovat ve výskytu nežádoucích účinků, jejichž výskyt je obecně u rTMS nízký. I když na základě výsledků meta-analýz by bylo možné říci, že rTMS je účinnější v redukci negativních příznaků schizofrenie než antipsychotická léčba, není tento zjednodušující závěr možný zejména s ohledem na výrazně nižší počet studií s rTMS oproti antipsychotikům.

## ZÁVĚR

I když rTMS představuje nadějný potenciál zejména pro augmentační léčbu negativních příznaků rezistentních na léčbu antipsychotiky, je třeba dalších studií k ověření skutečně klinicky významné účinnosti rTMS v této klinické indikaci.

## LITERATURA

1. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations. *Brit J Psych* 1989; 7: 49–58.
2. Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive

Transcranial magnetic stimulation alters  $\beta$ -adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 1999; 816: 78–83.

3. Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, Frank JA, Pickar D, Weinberger DR. The relationship between dorsolateral pref-

rontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 125–132.

4. Cohen E, Bernardo M, Misana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative

- schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 129–130.
5. Conca A, Peschina W, Konig P, Fritzsche H, Hausmann A: Effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug treatment resistant depressives: a brief report. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 27–31.
  6. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102–1105.
  7. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 411–419.
  8. D'Souza DC, Charney DS, Krystal JH. Glycine site agonists of the NMDA receptor: a review. *CNS Drug Rev* 1995; 1: 227–260.
  9. Feinsod M, Kreamin 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* 1998; 7: 65–68.
  10. Fitzgerald PB, Herciny S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimulation* 2008; 1: 27–32.
  11. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997; 8: 2787–2791.
  12. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 108: 11–24.
  13. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex*, ed 3. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 6–42.
  14. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 105–110.
  15. Goldman-Rakic PS, Muly EC, Williams GV. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 295–301.
  16. Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double blind sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 464–467.
  17. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004; 34: 1157–1163.
  18. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 243–256.
  19. Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30: 429–434.
  20. Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 2001; 78: 920–923.
  21. 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* 2005; 112: 955.
  22. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM, Carreon D, Bunney WE. Jr. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 556–561.
  23. Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 123–131.
  24. Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43: 101.
  25. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603–1613.
  26. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky 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* 1999; 46: 1451–1454.
  27. Klemm E, Danos P, Grunwald F et al. Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression – a study with single proton emission computed tomography. *Psychiatry Res* 1996; 69: 1–10.
  28. Knecht S, Ellger T, Breitenstein C, Bernd Ringelstein E, Henningsen H. Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation can induce sustained disruption of tactile perception. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 175–179.
  29. Kole MH, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U. Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid Transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999; 826: 309–312.
  30. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 376–384.
  31. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003: 138–158.
  32. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5: 267–271.
  33. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, Pascual-Leone A. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res* 2002; 115: 1–14.
  34. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, deBrux C, Molloy M, Stallings L, Spicer KM, Arana G, Bohning DE, Risch SC, George MS. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 459–470.
  35. Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylor JP, Nicholson T, Brown RG, McLoughlin DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study. *Schizophr Res* 2007; 93: 221–228.

36. Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klírova M, Rodriguez M, Spaniel F, Dockery C, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. *Negative results*. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 25: 209–213.
37. Příkryl R, Češková E, Kučerová H, Kašpárek T, Ustohal L, Paččíková I. Stimulace prefrontálního kortexu a léčba negativních příznaků schizofrenie. *Čes a slov Psychiat* 2006; 102: 416–422.
38. Příkryl R, Kaspárek T, Skotakova S, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr Res* 2007; 95: 151–157.
39. Ragert P, Dinse HR, Pleger B, Wilimzig C, Frombach E, Schwenkreis P et al. Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci Letters* 2003; 348: 105–108.
40. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000; 11: 4013–4015.
41. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med* 1997; 8: 181–188.
42. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 29: 354–357.
43. Schneider AL, Schneider TL, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: A 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimulation* 2008; 1: 106–111.
44. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 1, RC157.
45. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995; 15: 3896–3904.
46. Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann NY Acad Sci* 1988; 537: 330–338.
47. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825–844.
48. Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2004; 27: 683–690.
49. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 959–965.

## referáty o literatuře

### Bestha DP, Jeevarakshagan S, Madaan V. Management of tics and Tourette's disorder: an update

(Zvládání tiků a Touretteovy poruchy: nové poznatky)  
*Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010; 11 (11): 1813–1822.

Tikové poruchy jsou značně rozšířené neuropsychiatrické poruchy. Zatímco část pacientů dětského věku nemusí zamířit do lékařské ordinace k jejich zvládnutí, jiná část pacientů se může objevit se závažnými příznaky, které zhoršují sociální a pracovní fungování. U těchto případů je zapotřebí kombinace psychosociálních a farmakologických zákroků. Alfa<sub>2</sub>-agonisté a antagonisté dopaminu tvoří zatím podpůrnou léčbu tikové poruchy. Pokroky v neurobiologii a psychofarmakologii vedly k objevu nových způsobů léčby tikových poruch.

Nehledě pouze na posouzení literatury založené na důkazech a nové poznatky o α<sub>2</sub>-agonistech a antagonistech dopaminu v léčbě tikových poruch, tento přehled amerických autorů (pracoviště Omaha, Nebraska, USA) zahrnuje také nové postupy léčby, jako např. glutamátové modulátory, nikotinové látky, antiandrogeny a injekci botulinu. Nadto je také poskytnut krátký přehled o elektrokonvulzivní léčbě (ECT – Electroconvulsive Therapy), transkraniální magnetické stimulaci (TMS), hluboké

ké mozkové stimulaci (DBS – Deep Brain Stimulation) a o nácviku odvykání tikům.

Čtenář získá jasný a stručný přehled o léčebných volbách a pokrocích ve zvládnutí tikových poruch. Vedle psychosociálních intervencí tvoří α<sub>2</sub>-agonisté a antagonisté dopaminu oporu postupů pro léčbu tikových poruch. Další léčebné volby, jako jsou ropinirol, pramipexol a tetrabenazin, mohou být užitečné, jestliže pacienti nereagují na původní léčbu. Těžké, nevladatelné případy by mohly vyžadovat odeslání pacientů do specializovaných center ke zvážení možnosti použití ECT, TMS nebo DBS.

### Kozian R, Syrbe G. QTc-Zeit-Verlängerungen unter Therapie mit Agomelatin

(Prodloužení intervalu QT během léčby agomelatinem)  
*Psychiat Prax* 2010; 37 (8): 405–407.

U 58leté ženy s depresí se projevilo prodloužení úseku QT na EKG během léčby agomelatinem, které bylo plně odvrátitelné po přerušení jeho podávání. Prodloužení intervalu QT během antidepressivní léčby není neznámé, zvláště když jsou podávána tricyklická antidepressiva. Tato kazuistika německých autorů představuje první výskyt prodloužení intervalu QT během léčby agomelatinem.

MUDr. Jaroslav Veselý