

SOUDOBÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ STIMULACE STEJNOSMĚRNÝM PROUDEM V LÉČBĚ DUŠEVNÍCH PORUCH

souborný článek

Jakub Albrecht
Michal Šmotek
Martin Anders

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Jakub Albrecht
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 08 Praha 2
e-mail: albrechtjakub@centrum.cz

Práce byla podpořena výzkumnými
projekty:
MZ ČR – RVO VFN 64165 a PRVOUK:
P26/LF1/4 Neuropsychiatric aspects
of neurodegenerative disorders.

SOUHRN

**Albrecht J, Šmotek M, Anders M. Sou-
dobé možnosti využití transkraniální
stimulace stejnosměrným proudem
(tDCS) v léčbě duševních poruch**

Použití působení stejnosměrného prou-
du na centrální nervový systém, v sou-
časnosti známé jako transkraniální
stimulace stejnosměrným proudem,
nepatří mezi úplné novinky v arzenálu
biologických metod v psychiatrii. V sou-
časnosti se jedná o slibný nástroj mo-
dulace mozkové aktivity, použitelný jak
k výzkumu kortikální reprezentace sen-
zorimotorických, kognitivních a dalších
funkcí jednotlivých oblastí neuronálních
sítí velkého rozsahu, tak s potenciálem
ovlivnění nejrůznějších neuropsychiat-
rických onemocnění. V posledních ně-
kolika letech se významně zvýšil počet
studií zabývajících se experimentálním
využitím metody, zejména v léčbě de-
presivních poruch. Jedná se o metodu
bezpečnou, při dodržení bezpečnostních
protokolů nebyly zaznamenány žádné
závažnější vedlejší účinky nebo kompli-
kace.

Klíčová slova: antidepressivní modality,
kortikální modulace, paměť, transkrani-
ální stimulace stejnosměrným proudem,
proces učení, depresivní porucha.

SUMMARY

**Albrecht J, Šmotek M, Anders M. Con-
temporary possibilities of use of
transcranial direct current stimulat-
ion (tDCS) in the treatment of mental
disorders**

The effects of direct current on cen-
tral nervous system, today known as
transcranial direct current stimulation is
a method not entirely unknown among
biological treatments in psychiatry. It is
a perspective tool for the modulation of
brain activity, applicable in the research
of cortical representations of sensomo-
torical, cognitive and other functions of
various neuronal networks as well as in
the treatment of many neuropsychiatric
disorders. There has been an increase
in the number of studies in the past few
years, especially those dealing with ma-
jor depressive disorders where this meth-
od has proven itself to be a promising
biological treatment method in ameli-
orating pathological mood. It is a safe
method with very few side effects if fol-
lowing safety protocols.

Key words: antidepressive modality, cor-
tical modulation, memory, transcranial
direct current stimulation, learning pro-
cess, major depressive disorder.

ÚVOD

Použití působení stejnosměrného proudu za účelem modulace aktivity centrálního nervového systému, v dnešní době známé jako transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), není metodou neznámou, ani nepatří mezi úplně novinky v arzenálu biologických metod v psychiatrii. Již v roce 1801 boloňský lékař Giovanni Aldini, synovec slavného Luigi Galvaniho, jenž byl údajně literární předlohou slavného Shelleyho Frankenstein, aplikoval galvanické proudy (DC, direct current, stejnosměrný proud) ve snaze léčit melancholii u svých pacientů.¹

V současnosti se jedná o slibný nástroj ovlivnění mozkové aktivity, použitelný jak k výzkumu kortikální reprezentace sensorimotorických, kognitivních a dalších funkcí jednotlivých oblastí neuronálních sítí velkého rozsahu, tak s potenciálem pozitivně terapeuticky ovlivnit nejrůznější formy neurologických a psychických poruch. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem je neinvazivní metoda mozkové stimulace, která vede ke spolehlivě rozpoznatelným a měřitelným změnám v chování² a je prokazatelná různými kvalitativními i kvantitativními neuropsychiatrickými metodami.

Tok elektrického proudu při tDCS je stejnosměrný, na rozdíl od běžného proudu z elektrické sítě, kde se jedná o proud střídavý. Stejnosměrný elektrický proud teče vždy jedním směrem, od pozitivní elektrody (anody) k negativní elektrodě (katodě). Podle této fyzikální zákonitosti se tDCS dělí na anodální a katodální typ stimulace, vždy s ohledem na charakter elektrody umístěný na povrchu hlavy nad cílovou kortikální oblastí. Například anodální prefrontální tDCS (zapojení obvykle užívané v současné experimentální léčbě depresivní poruchy) znamená, že anoda je umístěna nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) a katoda je umístěna ve vzdálené poloze, obvykle nad kontralaterální orbitou.

NEUROBIOLOGICKÉ KORELÁTY

Technika stimulace stejnosměrným proudem byla v animálních experimentech oficiálně uvedena do praxe v 50. a 60. letech 20. století. Metoda tDCS specificky moduluje excitabilitu cílových kortikálních oblastí neinvazivní změnou membránových potenciálů³ neuronů. Již v počátcích bylo prokázáno, že v případě uložení anody, nad nebo přímo na kortex, vede podprahová stimulace ke zvýšení spontánní neuronální aktivity, zatímco použití katody vyvolá opačný jev. Tento efekt je způsoben podprahovou depolarizací membrán anodovým proudem a hyperpolarizací katodovým proudem. Animální modely potvrdily, že stimulace stejnosměrným proudem může zvyšovat, snižovat nebo zcela tlumit pálení neuronů primární motorické kůry (M1).⁴

V humánních experimentech provedených pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) bylo zjištěno, že katodální polarizace oblastí motorického kortexu (M1) pomocí tDCS vedla k měřitelnému snížení výbavnosti motorických evokovaných potenciálů indukovaných TMS. Opačně pak působila anodální stimulace tDCS, kde došlo ke zvýšení velikosti odpovědi evokovaných motoric-

kých potenciálů až o 150 %. Tím byl u člověka prokázán odlišný vliv polarizace neuronálních populací na kortikální excitabilitu. Délka tohoto elektrofyziologického efektu přetrvávala až 90 minut po jednorázové polarizaci proudem 1 mA trvajícím 9–13 minut.⁵

Výsledek stimulace je specifický, záleží na typu stimulace, respektive druhu zapojení. Četné důkazy, které jsou k dispozici, ukazují, že neurony ležící pod anodou jsou „excitovány“ (klidový membránový potenciál se posouvá směrem k depolarizaci, zvyšuje se pálení neuronů), na rozdíl od neuronů pod katodou, které se jeví jako „inhibované“ (klidový membránový potenciál se posouvá k hyperpolarizaci, snižuje se pálení neuronů).⁶ Podobně jako v animálních studiích, tak primární mechanismus účinku tDCS na lidský kortex spočívá v podprahové modulaci neuronálního klidového membránového potenciálu, který vede ke změnám akčních potenciálů.

Rozdělení specifity odpovědi podle polarity stimulace popsané výše je redukcionistické. Záleží rovněž na subtypu kortikálních neuronů, které jsou ovlivněny, na velikosti proudu a délce stimulace. Zatímco mírná anodální stimulace neuronální aktivitu inhibuje, pravděpodobně aktivačním působením na inhibiční interneurony (non-pyramidové buňky), vyšší intenzita stimulace vedla ke změnám v aktivitě pyramidových neuronů.⁷

Efekt stimulace je prokazatelný nejen během průtoku proudu obvodem (primární efekt), ale rovněž může být dlouhodobý, sekundární, přesahující samotnou stimulaci. Trvání druhotných efektů je ovlivněno délkou a rozsahem aplikace proudu při stimulaci.⁸

Farmakologická blokáda napěťově řízených iontových kanálů zcela ruší depolarizující vliv anodální tDCS na kortikální excitabilitu, ale neovlivňuje hyperpolarizující účinek katodální tDCS. Zatímco primární efekt tDCS na neuronální excitabilitu lze dostatečně objasnit změnami polarizace membrány s posunem membránového potenciálu, tyto změny nevysvětlují změny následující po ukončení stimulace – sekundární účinek.

Prolongovaný efekt tDCS je připisován dlouhodobé potenciaci (LTP – long-term potentiation) a dlouhodobé depresi (LTD – long-term depression),⁹ změnám ve vyplavování neurotransmiterů, změnám vazebných membránových receptorů a iontových kanálů a dalším neurobiologickým a neurochemickým změnám.

Několik dřívějších magnetických rezonančních jedno-protonových spektroskopických studií sledovalo změny v mozkové neurochemii po kognitivním nebo sensorickém stimulu. Snížení inhibičního působení neurotransmiteru gamma-aminomáselné kyseliny (GABA) bylo pozorováno u zdravých jedinců v reakci na paradigma učení;¹⁰ změny v GABA-ergním, glutamatergním a aspartátovém přenosu a dále v glukózovém, nebo laktátovém metabolismu byly pozorovány v souvislosti s reakcí na vizuální¹¹ a bolestivé podněty.¹²

S použitím spektrální metody optimalizované pro detekci GABA¹³ bylo pozorováno snížení GABA-ergní transmise po aplikaci anodální i katodální tDCS o intenzitě 1,0 mA; po katodální stimulaci byl navíc zaznamenán pokles glutamatergního i glutamatergního přenosu.

Aplikace 30minutové anodální tDCS stimulace proudem 2,0 mA nad parietálním kortexem vedla ke statisticky

signifikantnímu zvýšení v glutamatergní a glutaminergní transmissi (Glx) a N-acetylasparátovému a N-acetylaspartylglutamátovému přenosu (tNAA) pod stimulačními elektrodami a k nesignifikantním změnám Glx a k atenuovanému trendu v tNAA v kontralaterální hemisféře. Naznačené výsledky vedou k hypotéze, že právě tyto neurochemické změny mohou přispívat k účinkům tDCS na kognici a učení.¹⁴

U lidí byly dále prokázány změny přenosu zprostředkované NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory. Sekundární účinek anodální i katodální tDCS je blokován antagonistou NMDA receptorů dextrometorfanem. Naopak sekundární vlivy jsou prodlouženy parciálním agonistou NMDA receptoru D-cykloserinem (orientomycin, dříve užívaný jako antituberkulotikum, experimentálně užívaný v léčbě depresivní poruchy, schizofrenie a obsedantně-kompulzivní poruchy či chronické bolesti). Tyto změny ve funkci NMDA, závislé na polaritě tDCS, jsou pravděpodobně způsobeny změnou membránového potenciálu a doprovázejí modifikací kortikální aktivity, protože anodálním sekundárním účinkům lze zabránit podáním blokátoru sodíkových kanálů karbamazepinu, který stabilizuje inaktivovaný stav kanálů.¹⁵

Předložené farmakologické důkazy naznačují, že sekundární efekt tDCS je způsoben kombinací glutamatergních a membránových mechanismů, podobně jako tomu je při krátkodobé a dlouhodobé neuroplasticitě. Svůj vliv má rovněž intracelulární koncentrace kalcia, neboť antagonisté kalciových kanálů sekundární změny navozené anodální tDCS ruší.¹⁶

OBLASTI KLINICKÉHO A EXPERIMENTÁLNÍHO VYUŽITÍ

Neustále rostoucí počet studií poukazuje na různorodé možnosti použití této metody. V poslední době došlo k oživení výzkumu tDCS v léčbě afektivních poruch, výsledky naznačují, že stimulace může být především vhodná pro léčbu depresivních poruch.¹⁷ Kromě změn nálady již byly popsány i případy pozitivního léčebného ovlivnění vizuálních a sluchových halucinací¹⁸ doprovázejících schizofrenii, afektivních příznaků při obsedantně-kompulzivní poruše,¹⁹ nebo dokonce redukce manických symptomů bipolární afektivní poruchy.²⁰

Stimulace DLPFC u osob závislých na psychoaktivních látkách nebo potravě vedla ke snížení míry bažení, jednalo-li se o alkohol,²¹ jídlo,²² nikotin²³ nebo marihuanu.²⁴

Metoda tDCS je schopna modulovat i motorické funkce po cévní mozkové příhodě²⁵ nebo u Parkinsonovy nemoci.²⁶ U postižených cévními mozkovými příhodami lze s pomocí této metody zvýšit kognitivní výkon,²⁷ obdobně tak u pacientů trpících Alzheimerovou nemocí.²⁸

Efektivita tDCS v modulaci kognitivních funkcí byla prokázána řadou studií. Největší pozornost byla doposud věnována zkoumání vlivu tDCS na paměťové funkce. Při aplikaci anodální tDCS nad DLPFC byla pozitivně ovlivněna pracovní paměť, měřená n-back úlohou či subtestem opakování čísel z WAIS-III, a to jak u zdravých lidí,²⁹ tak u pacientů trpících depresivní poruchou³⁰ nebo Parkinso-

novou nemocí.³¹ Na stimulaci pozitivně reagovaly i další složky, včetně verbální deklarativní paměti ve fázích vštěpování a vybavení informací a epizodické paměti, kde byla anoda umístěná buď nad DLPFC, nebo nad IPS/SPL (intraparietal sulcus / superior parietal cortex).^{32,33} Dokonce se povedlo prokázat účinnost tDCS na retenci paměťových stop, konkrétně slovních asociací během spánku.³⁴

Ovlivněny byly taktéž různé druhy učení, včetně implicitního motorického učení, senzomotorických dovedností a vizuomotorické koordinace, po anodální stimulaci odpovídajících oblastí kortexu.^{35,36} Technika tDCS je též schopna facilitovat výkon v testech řečových funkcí, konkrétně verbální fluenci, zvýšit míru učení asociací mezi slovem a obrázkem.³⁷

Exekutivní funkce jsou další kognitivní doménou ovlivnitelnou pomocí tDCS. Studie prokazují významný efekt tDCS na schopnost plánování³⁸ hodnocenou testem Londýnské věže. Pozitivně byly ovlivněny i aritmetické schopnosti jedince, včetně schopnosti „mentálního“ počítání nebo schopnosti pravděpodobnostního uvažování.³⁹

Metoda tDCS dokáže redukovat výskyt rizikově orientovaného chování,⁴⁰ podpořit schopnost „řešit problémy vhladen“ inhibicí levého předního temporálního lobe (anterior temporal lobe),⁴¹ který je jinak zodpovědný za kognitivní styl řešení problémů pomocí mentálních schémat. Významný je vliv na kognitivní flexibilitu ve smyslu změny mentálního nastavení (task-switching), kde za pomoci tDCS došlo nejen ke zvýšení celkového výkonu, ale i ke zvýšení přesnosti v testových úkolech⁴² vyžadujících „přepínání“ mezi prezentovanými podněty.

Aplikace anodální tDCS umístěné nad pravým parietálním kortexem vede ke zlepšení výkonnosti při složitých vizuálně-perceptivních úkolech, které vyžadují orientaci prostorové pozornosti a hledání objektů ve vizuálním poli.⁴³

Efekt tDCS stimulace je možné využít i u specifických poruch učení v dětském věku, kde se po sérii několika stimulací povedlo výrazně zvýšit verbální schopnosti u dětí postižených dyslexií. Při dysgrafii se dosáhlo kvalitnějšího a rychlejšího grafického projevu s výrazně nižším počtem chyb.⁴⁴

VYUŽITÍ TDCS V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY

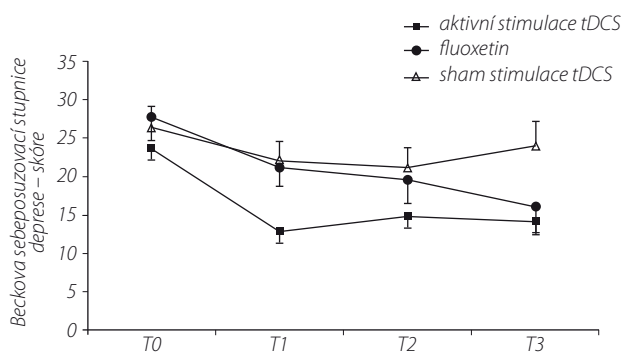
První studie ve 20. století popisující změny nálady vyvolané pomocí tDCS u lidí byla provedena na počátku 60. let a zahrnovala 29 pacientů trpících duševní poruchou a 3 zdravé dobrovolníky.⁴⁵ Anodální stimulace vedla ke zvýšení radostnosti, bdělosti a mnohmluvnosti stimulovaných jedinců, zatímco katodální stimulace vedla spíše k zamlklosti, apatii a sociálnímu stažení.

Jak již bylo uvedeno, v posledních několika letech se významně zvýšil počet studií zabývajících se experimentálním využitím tDCS, zejména v léčbě depresivní poruchy, kde se tDCS ukázala jako zajímavá a slibná biologická metoda léčby s potenciálem ovlivnění patologických nálad, což vedlo k publikování několika klinických studií s pozitivními výsledky.^{46,47,48} V tab. 1 uvádíme přehled studií publikovaných do roku 2009.

Tab. 1. Přehled publikovaných studií vlivu tDCS na depresivní symptomatiku^{7,49,50}

Studie		Subjekty		Farmaka	Elektrody			Stimulace				Hodnocení		
Rok	Autor	Design	N	dg.		plocha (cm ²)	zapojení	referenční	Proud (µA)	Délka min	Počet aplikací	Průběh	Efekt	Poznámka
1964	Costain et al.	RDBS, SC, CO	24	MDD	*	0,5	BF	koleno	250	480	12	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
1964	Redfearn et al.	OL pilotní	29	TRD	0	0,5	BF	koleno	20–250	480	-	8h/d 5×/t 6 měsíců	Redukce depresivní symptomatiky	13 zlepšeno, 11 mírně nebo vůbec, 5 odstoupilo
1964	Lippold a Redfearn	RDBS	32	TRD		-	BF	stehno	500	2–300	-			subjektivně bylo možné rozpoznat typ stimulace (p=0,001)
1966	Ramsay a Schlagenhaut	OL pilotní	20	různé	*	*	BF	koleno	150–300	42–300 h	v kuse		Redukce depresivní symptomatiky	
1967	Herjanic a Moss-Herjanic	CO	20	BAP, D	různá	*	BF	koleno	100–500	1–8	3–12	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
1970	Arfai et al.	RDBS, SC	19	D	*	*	BF	stehno	250	480	12	8h/12dní	bez efektu	terapeuticky inertní, bez rozdílu V a S
1970	Baker	CO	107	D	TCA	1	BF	rameno	400	300	6		Redukce depresivní symptomatiky	
1970	Camey et al.	CO	119	D	*	*	*	*	*	*	*	*	Redukce depresivní symptomatiky	
1974	Nias a Shapiro	SC, PC, RDBS	2	D	AD, Li	*	BF	koleno	400–500	240–320	20		1 zlepšení po anodální a 1 po katodální stimulaci	
2006	Fregni et al.	RDBS, SC	10	MDD	0	35	F3	SO	1000	20	5	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2007	Boggio et al.	RDBS, SC	-	MDD	0	35	F3	SO	2000	20	1		zvýšení správné identifikace pozitivně afektivních obrázků	
2008	Boggio et al.	RDBS, SC	40	MDD	0	35	F3	SO	2000	20	10	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky, stabilní 1 měsíc po terapii	signifikantně vyšší redukce depresivní symptomatiky po stimulaci DLPC ve srovnání s okcipitální a S stimulací; u DLPC skupiny remise 1 měsíc; rozšíření studie naznačuje srovnatelný efekt 6T fluoxetinu 20mg/den
2008	Rigonatti et al.	RDBS, SC	-	MDD	0	35	F3	SO	2000	20	5 dnů	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky, srovnatelná s fluoxetinem	
2009	Ferrucci et al.	CO	32	TRD	AD/bez AD	35	F3	SO	2000	20	5 dnů	2× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2010	Loo et al.	RDBS, SC	40	MDD	AD/bez AD	35	F3	SO	1000	20	5 dnů	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2011	Brunoni et al.	CO	31	TRD	*	35	F3	F4	2000	20	5 dnů	2× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2011	Martin et al.	CO	11	TRD	*	35/100	F3	SO/HK	2000	20	20dnů	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2011	Dell'Osso et al.	CO	23	MDD	*	35	F3	SO	2000	20	5 dnů	2× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2012	Loo et al.	RDBS, SC	64	MDD	0	35	F3	SO	2000	20	15dnů	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	
2012	Palm et al.	RDBS, SC	22	MDD	AD/bez AD	35	F3	SO	1000/2000	20	10 dnů	1× denně	Zvýšený výskyt pozitivních emocí	
2013	Brunoni et al.	RDBS, SC	120	MDD	AD/bez AD	25	F3	F4	2000	30	10dnů	1× denně	Redukce depresivní symptomatiky	Srovnatelný efekt se sertralinem

Použité zkratky: RDBS – randomizovaná dvojitě slepá studie, SC – „sham“ kontrolovaná studie, CO – klinické pozorování, OL – otevřená studie, * – data nejsou k dispozici, TRD – na léčbu rezistentní depresivní porucha, MDD – depresivní syndrom, AD – antidepressiva, Li – lithium, TCA – tricyklická antidepressiva, S – „sham“ placebo stimulace, V – aktivní stimulace, SO – supraorbitální, HK – horní končetina, BF – bifrontální, F3 a F4 – umístění elektrody systému EEG10/20.



Graf 1. Ovlivnění závažnosti depresivní poruchy aplikací tDCS v porovnání s podáváním fluoxetinu

Většina recentních studií zaměřených na léčbu depresivních poruch zkoumá využití tDCS při stimulaci oblasti DLPFC, což je neuronální síť velkého rozsahu propojená s amygdalou, talamem, bazálními ganglii, subgenikulárním kortexem, dorzálním anteriorním cingulem, insulou a dalšími prefrontálními oblastmi.⁵¹ Změny v přenosu signálů v těchto okruzích je možné pozorovat u dystymie.⁵²

Typický přístup je aplikace excitace působící anodální stimulace nad oblastí levého DLPFC a umístění inhibiční, katodální elektrody nad pravý DLPFC. Některé studie naznačují účinnost tohoto zapojení,⁵³ jiné neprokazují výhodu oproti placebové tzv. sham stimulaci.⁵⁰ Nabízí se otázka jiného schématu zapojení (např. symetrická bilaterální stimulace oblasti DLPFC).

Ve studii z roku 2012⁵⁴ bylo bifrontálně nebo biokcipitálně stimulováno 17 zdravých subjektů po dobu 20 minut proudem 1,5 mA, studie byla kontrolována „sham stimulací“. Bifrontální stimulace sestávala ze dvou aplikací při umístění anody a katody nad pravým a levým DLPFC. Pro hodnocení byly užity autoevaluační baterie stupnic a nebyly pozorovány žádné signifikantně významné změny při bifrontálním ani při bitemporálním zapojení. V souladu s předchozími studiemi byla potvrzena bezpečnost s minimem nežádoucích účinků.

Ve studii, která porovnávala efektivitu tDCS a antidepressivum fluoxetin, se podařilo prokázat významný účinek obou metod v porovnání s placebem. Mezi účinkem tDCS a fluoxetinu se však nepotvrdily statisticky signifikantní rozdíly (graf 1⁵⁵).

Hodnocení depresivních příznaků dle Beckovy sebevypisovací stupnice deprese proběhlo na počátku studie (T0) a dále ve druhém (T1), čtvrtém (T2) a šestém týdnu (T3).

BEZPEČNOST A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Vzhledem k tomu, že na zvířecích modelech byla prokázána možnost poškození mozku – rozvoj lézí v oblastech pod vysoce intenzivní katodovou stimulací, byly následně stanoveny bezpečnostní limity pro použití tDCS.⁵⁶ Proudůží užívané při aplikaci lidem (1–2 mA, 25–30cm²

plocha elektrody, 20–30minutová stimulace) leží hluboko pod hodnotami potřebnými pro poškození mozkové tkáně. Jak se ukazuje behaviorálními pozorováními, hodnocením elektroencefalografu, sledováním koncentrace sérové neuron-specifické enolázy a zobrazováním pomocí kontrastní magnetické rezonance,^{57,58,59} je tDCS metoda bezpečná. Dosud nebyly podány žádné důkazy o strukturálních změnách v mozku (edém, nekróza) způsobených stimulací stejnosměrným proudem při dodržení bezpečnostních limitů.⁶⁰

Ve většině studií bylo použito dvou skalpových elektrod. Méně zkušeností je s umístěním elektrod mimo kranium. Při aplikaci je nezbytné se vyhnout umístění elektrod nad foramina a fisury, kde může docházet ke zvýšení efektivní hustoty proudu, což může vést k překročení bezpečnostních limitů stimulace. Při dodržení těchto bezpečnostních protokolů nejsou zaznamenány žádné závažnější komplikace terapie, již podstoupilo celosvětově okolo 2–3 tisíc subjektů.

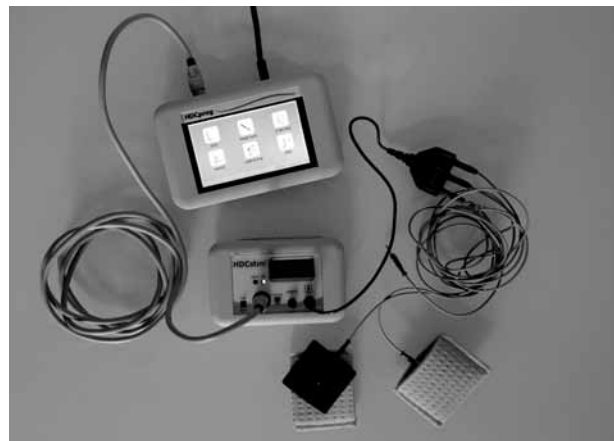
Možné nežádoucí účinky tDCS jsou většinou mírné a přechodné. Jde většinou o krátkodobé pocity svědění a brnění pokožky pod skalpovou elektrodou. Bolesti hlavy a únava patří k nejčastějším vedlejším účinkům.⁶¹ Lokální popáleniny v oblasti umístění anody se mohou vyskytnout při užití extrémně vysokého proudu při nedostatečné vodivosti povrchu elektrody.⁶²

TECHNICKÉ VYBAVENÍ

K dispozici je řada přístrojů různých výrobců, např. zařízení HDCstim (Newronika, Itálie – obr. 1). Zařízení sestává ze zdroje elektrického proudu (typicky dvě AA baterie), vodičů a elektrod. Nezbytné je vodivé médium mezi elektrodou a skalpem.

Při bifrontálním zapojení (obr. 2) ke stimulaci DLPFC umístění aktivní (anodové) elektrody koresponduje s polohou F3 elektrody v systému EEG 10/20 (nad dominantní hemisférou), katodová elektroda je umístěna kontralaterálně v poloze F4. Doporučená schémata zapojení tDCS pro ovlivnění různých neuropsychiatrických onemocnění ukazují obr. 3.

Plocha elektrody se z bezpečnostních důvodů typicky nachází v rozmezí 25 až 35 cm², dříve používané menší



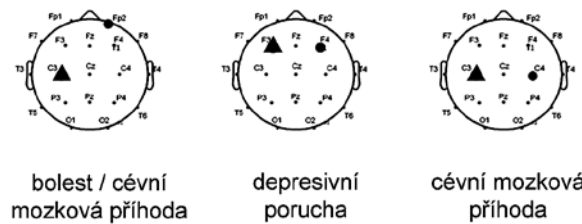
Obr. 1. Nezbytné součásti přístroje pro tDCS



Obr. 2. Bifrontální zapojení tDCS využívané pro léčbu depresivních poruch

elektrody limitovaly významně velikost proudu. Používaný proud má typický rozsah 1–2 mA (dříve se běžně užívalo 150–500 μ A), nižší proudy mohou působit tlumivě zvýšením excitability interneuronů (viz výše). Délka jednotlivé aplikace bývá okolo 10–20 minut, probíhá většinou ve schématu 10 stimulací (5 dní v týdnu s víkendovou přestávkou).

(HDCstim programovací jednotka s dotykovým displejem, vlastní stimulační modul, napájený dvěma mo-



bolest / cévní
mozková příhoda

depresivní
porucha

cévní mozková
příhoda

Obr. 3. Poloha anody (▲) a katody (●) v systému EEG 10/20 při aplikaci tDCS v ovlivnění různých neuropsychiatrických onemocnění

nočlánky AA typu a připojené velkoplošné aplikační elektrody).

V nedávné studii, která porovnávala efekt kombinované léčby tDCS a sertralinem (50 mg/den) s oběma metodami zvláště, se autorům povedlo zjistit, že kombinace tDCS a sertralinu je statisticky signifikantně efektivnější než použití jednotlivých postupů samostatně. U léčených pacientů došlo k redukci celkového skóre psychiatrických stupnic pro hodnocení deprese až o 56 %.⁶³

Z pohledu farmakologických interakcí tDCS je známo, že užívání benzodiazepinů bylo spojeno s nižší výslednou efektivitou tDCS, zatímco antidepresiva zesilovala účinek stimulace. Antipsychotika a nebenzodiazepinová antikonvulziva neměla na efekt tDCS žádný vliv.⁶⁴

ZÁVĚR

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem je slibnou a bezpečnou biologickou metodou léčby duševních onemocnění, zvláště afektivních poruch. Aplikovat ji lze především tam, kde není možné z různých důvodů použít farmakologické prostředky nebo jiné biologické metody, ale i jako augmentační metodu při nedostatečné léčbě odpovědi na podávaná antidepresiva. Stále však existuje málo důkazů o mechanismu účinku a prozatím není k dispozici dostatek dat z dlouhodobých sledování.

LITERATURA

- Parent A, Aldini G. From animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2004; 31 (4): 576–584.
- Utz KS, Dimova V, Oppenlander K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology – a review of current data and future implications, *Neuropsychologia* 2010; 48: 2789–2810.
- Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166–185.
- Bindman LJ, Lippold OC et al. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 1964; 172: 369–382.
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57(10): 1899–1901.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9: 2257–2260.
- Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Exp Neurol* 2009; 219: 14–19.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 (Pt 3): 633–639.
- Islam N, Aftabuddin M et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995; 684 (2): 206–208.
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM. Rapid modulation of GABA concentration in human senso-

- rimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1639–1644.
11. Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T et al. Lactate rise detected by 1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 5829–5831.
 12. Mullins PG, Rowland LM, Jung RE, Sibbitt WL. A novel technique to study the brain's response to pain: proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2005; 26: 642–646.
 13. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009; 29: 5202–5206.
 14. Clarka VP, Coffimana BA, Trumboa MC, Gasparovica C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2011; 500: 67–71.
 15. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553: 293–301.
 16. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125 (10): 2238–2247.
 17. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8 (2): 203–204.
 18. Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013; 6 (5): 831–833.
 19. Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S et al. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 2013; 19 (4): 360–370.
 20. Schestatsky P, Janovik N, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Schestatsky S et al. Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimul* 2013; 6 (4): 701–703.
 21. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92 (1–3): 55–60.
 22. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011; 56 (3): 741–746.
 23. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A et al. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (1): 32–40.
 24. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A et al. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend* 2010; 112 (3): 220–225.
 25. Hummel F, Celnik P, Giroux P et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128 (3): 490–499.
 26. Fregni F, Boggio PS, Santos MC et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (10): 1693–1702.
 27. Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol* 2011; 46 (8): 611–627.
 28. Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 2014; 85 (3): 934–947.
 29. Hoy KE, Emonson MRL, Arnold SL, Thomson RH, Daskalakis ZJ et al. Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia* 2013; 51 (9): 1777–1784.
 30. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006; 23 (8): 482–484.
 31. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 249 (1): 31–38.
 32. Javadi AH, Cheng P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimul* 2013; 6 (4): 668–674.
 33. Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Ferrari C, Cotelli M. Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Front Aging Neurosci* 2013; 5 (49): 1–9.
 34. Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 2004; 24 (44): 9985–9992.
 35. Galea JM, Celnik P. Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *J Neurophysiol* 2009; 102: 294–301.
 36. Antal A, Nitsche MA et al. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 2004; 16 (4): 521–527.
 37. Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, Thirugnanasambandam N, Fink GR. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation – a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* 2008; 46: 261–268.
 38. Hecht D, Walsh V, Lavidor M. Transcranial direct current stimulation facilitates decision making in a probabilistic guessing task. *J Neurosci* 2010; 30: 4241–4245.
 39. Hauser TU, Rotzer S, Grabner RH, Mérillat S, Jäncke L. Enhancing performance in numerical magnitude processing and mental arithmetic using transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 244.
 40. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P et al. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: A direct current stimulation study. *J Neurosci* 2007; 27: 12500–12505.
 41. Chi RP, Snyder AW. Brain stimulation enables the solution of an inherently difficult problem. *Neurosci Lett* 2012; 515 (2): 121–123
 42. Leite J, Carvalho S, Fregni F, Boggio PS, Gonçalves OF. The Effects of Cross-Hemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Task Switching. *Brain Stim* 2013; 6 (4): 660–667.
 43. Beeli G, Koeneke S, Gasser K, Jancke L. Brain stimulation modulates driving behavior. *Behav Brain Funct* 2008; 4: 34.
 44. Pinchuk D, Vasserman M, Sirbiladze K, Pinchuk O. Changes of electrophysiological parameters and Neuropsychological characteristics in children with psychic development disorders after transcranial direct current stimulation (tDCS). *Polish Annals of Medicine* 2012; 19 (1): 9–14.

45. Lippold OC, Redfearn JW. Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry* 1964; 110: 768–772.
46. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8: 203–204.
47. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249–254.
48. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquier JT et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 74–76.
49. Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression? *J Affect Disorders* 2009; 117, Issue 3, 137–145.
50. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012; 5 (3), 242–251.
51. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 2007; 27 (33): 8877–8884.
52. Ravindran AV, Smith A, Cameron C et al. Toward a functional neuroanatomy of dysthymia: a functional magnetic resonance imaging study. *J Affect Disord* 2009; 119: 9–15.
53. Brunoni R, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39 (1): 9–16.
54. Plazier M, Joos K, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: A placebo controlled study. *Brain Stimul* 2012; 5: 454–461.
55. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML et al. Transcranial direct current stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008; 23, 74–76.
56. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 2009; 120 (6): 1161–1167.
57. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–639.
58. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901.
59. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872–875.
60. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115 (10): 2419–2423.
61. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007; 72: 208–214.
62. Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G et al. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2010; 3 (1): 58–59.
63. Brunoni A et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *Arch Gen Psychiat* 2013; 70: 383–392.
64. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the major depressive episode: Findings from a naturalistic study. *Eur Psychiat* 2013; 28 (6): 356–361.

Iva Příhodová

PORUCHY SPÁNKU U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH



Poruchy spánku se dostaly do středu pozornosti moderní neurologie. Častý výskyt spánkových poruch je rovněž u dětí a dospívajících, odhaduje se, že poruchy spánku postihují přibližně 20–30 % dětí, nezřídka s nezanedbatelnými důsledky pro život dítěte i fungování celé rodiny. Oblast spánkových poruch u dětí a dospívajících je však v pediatrie zatím hrubě podceňována, což je zvláště alarmující v kontextu skutečnosti, že prevalence spánkových poruch u dětí zřetelně progreduje.

Publikace naší přední odbornice v oblasti spánkové medicíny poskytuje základní přehled o fyziologii spánku, jeho vývoji během dětství, vyšetřovacích metodách a obsahuje podrobný popis spánkových poruch včetně jejich diagnostiky a léčby. Umožňuje tak praktickou orientaci v problematice pediatrům, ale i dalším specialistům, kteří se často s poruchami spánku setkávají – především dětským neurologům, psychiatrům a psychologům.

195 Kč, Maxdorf, první vydání, 152 stran, černobíle, 110 × 190 mm, brožované

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, e-mail: objednavky@galen.cz
 Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lipová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115