

# STIMULAČNÍ PARAMETRY REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE V LÉČBĚ NEUROPSYCHIATRICKÝCH ONEMOCNĚNÍ – PROTOKOLY A LOKALIZACE

souborný článek

Jakub Albrecht<sup>1</sup>  
Tadeáš Mareš<sup>1</sup>  
Katarína Jaššová<sup>2</sup>  
Jiří Raboch<sup>1</sup>  
Martin Anders<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,  
Praha

<sup>2</sup>Oddělení dětské psychiatrie,  
Thomayerova nemocnice v Praze

## Kontaktní adresa:

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

Práce byla podpořena výzkumnými  
projekty: RVO-VFN64165, Q27/LF1,  
MZ VES 2015 15-30439A, GA UK  
173915.

## SOUHRN

Albrecht J, Mareš T, Jaššová K, Raboch J, Anders M. Stimulační parametry repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě neuropsychiatrických onemocnění – protokoly a lokalizace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace patří mezi nověji zaváděné metody v léčbě neuropsychiatrických poruch. Původní práce cílily na léčbu melancholie, auditivních halucinací, psychóz a dodnes je nejčastěji využívána v léčbě afektivních poruch, poruch úzkostného spektra a u tinitu. Recentní práce prokazují její účinnost také u dalších neuropsychiatrických onemocnění. V současné době je středem zájmu a dobře probádanou lokalizací aplikace v oblasti dorsolaterálního prefrontálního kortexu, nicméně přicházejí informace o nově zkoumaných oblastech. V běžně užívaných indikacích je účinek prokázán v porovnání s placebem (sham-stimulace), avšak přesný mechanismus účinku stimulace do této chvíle není zcela objasněn, nicméně intenzivní výzkum probíhá.

**Klíčová slova:** repetitivní transkraniální magnetická stimulace, lokalizace stimu-

## SUMMARY

Albrecht J, Mareš T, Jaššová K, Raboch J, Anders M. Stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of neuropsychiatric disorders – protocols and localisation

Repetitive transcranial magnetic stimulation constitutes one of recently developed methods in the treatment of neuropsychiatric disorders. The most common use is currently being found in therapy of the depressive spectrum as well as tinnitus, but recent studies have proved its benefits in a wide range of other neuropsychiatric diseases. Currently the most common and the most researched area of application is the dorsolateral prefrontal cortex, even though with ongoing discoveries of its possibilities there comes a plethora of newly researched areas. The effect of most common therapeutic uses is well proven in comparison to placebo. The exact mechanism of its effect remains unclear, yet extensive research is also focused in this particular direction.

**Key Words:** repetitive transcranial magnetic stimulation, localization of stimulation, stimulation parameters, high

lace, stimulační parametry, vysokofrekvenční stimulace, nízkofrekvenční stimulace, theta burst.

frequency stimulation, low frequency stimulation, theta burst.

## ÚVOD

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je jednou z mála relativně nových biologických léčebných modalit zaváděných do běžné každodenní klinické praxe. Metoda nabízí potenciál k širokému rozšíření a v současnosti se zkoumá především vliv na depresivní symptomatiku, zmírnění obtíží při chronickém centrálním tinitu<sup>1</sup> nebo vliv na negativní symptomatiku u reziduální schizofrenie.<sup>2</sup> Zajímavý je výzkum účinku rTMS na zmírnění bažení při závislosti na alkoholu,<sup>3</sup> proběhla také pilotní studie vlivu stimulace na chronický únavový syndrom a pilotní studie zabývající se vlivem stimulace na stres způsobený zaměstnáním (syndrom vyhoření).<sup>4,5</sup> Známé jsou výzkumy u poruch úzkostného spektra. S vyšší dostupností metody (vzhledem k pořizovacím nákladům – provozní náklady jsou minimální) stoupá i množství racionálních indikací. Nově se zvažuje užití metody při léčbě poruch příjmu potravy, zvýšení kognitivních schopností u demence při Alzheimerově nemoci či například při esenciálním tremoru. Masivní uplatnění je popisováno v postiktální neurorehabilitaci s prokázanými vlivy i na neuropsychologické funkce.

Nezastupitelnou roli má užití TMS ve výzkumu, zmiňme: kortikální mapování, kortiko-subkortikální konektivita, interkonektivita, lateralita a kontralateralita. Zkoumány jsou vlivy na nejrůznější neuropsychiatrická onemocnění (epilepsie, roztroušená skleróza apod.).

S ohledem na bezpečnost pacienta se jedná o metodu bezpečnou, bezbolestnou, dobře snášenou, s minimem nežádoucích účinků a komplikací.

### Princip rTMS

Princip rTMS vychází z Maxwellovy teorie (1865) dvojednosti elektrického a magnetického pole. Silné magnetické pole (okolo 2T) vzniká průchodem střídavého proudu s variabilní frekvencí a o vysokém napětí (okolo 200 000 V) stimulační cívkou umístěnou na skalpu. Pod cívkou vzniká v malém objemu (přibližně váleček o základně pětikoruny a hloubce 3 cm) efektivní magnetické pole a indukují se elektrické děje.

Magnetické pole reaguje s dipóly a vodiči zapojenými v obvodech a indukuje slabé proudy ( $\mu\text{A}$ ) na buněčných membránách vzrušivých tkání, kde vyvolává depolarizační nebo hyperpolarizační změny. Jednotlivý nadprahový pulz aplikovaný nad primární motorickou oblastí indukuje motorický evokovaný potenciál (MEP) v příslušných svalových skupinách. Rázy takto indukovaného magnetického

pole procházejí (v závislosti na permisivitě a permeabilitě) různě: měkkými tkáněmi hlavy, kalvou, mozkovými obaly, mozkomíšním mokem, potažmo krví a nakonec mozkovou tkání. V šedé i bílé hmotě vybudují šíření synchronizované elektrické odpovědi na membránách neuronů i neuropilu. Depolarizační nebo hyperpolarizační vlny se šíří podél komisurálních spojů do korespondujících oblastí kontralaterální hemisféry.

### Aplikační schémata

„Denní dávku“ charakterizuje energie (dodaná magnetickou indukci) a počet pulzů (obvykle bifázický, a tedy plně sinusový) aplikovaných pod určitou frekvencí (0,3–50 Hz) ve skupinách (triplety) s určenou prodlevou či jako opakující se izolované pulzy.

Přesný neurobiologický mechanismus účinku není prozatím známý, ale probíhá intenzivní výzkum role neuroplasticity, zánětlivých mechanismů, synaptického působení a řady dalších mechanismů.

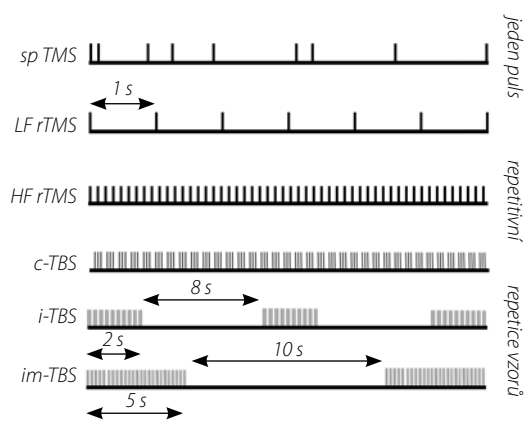
Stimulace může působit aktivačně nebo inhibičně na kortikální excitabilitu a v závislosti na lokalizaci, populaci neuronů a parametrech stimulace ovlivňovat motorické, senzory, emoční či kognitivní funkce. Efektivitu rTMS určuje stanovení adekvátní energie pulzu v závislosti na amplitudě motorické odpovědi, ovlivněné ale řadou faktorů (genetických, vlivu pohlaví, věku a stavu mozkové tkáně, psychofarmakologickou léčbou, celkovým stavem pacienta, předchozí stimulací aj.).

K dosažení klinického efektu je nutná „celková dávka“ v režimu denního podání v rozmezí 5–20 sezení (obvykle v režimu stimulace ve všedních dnech). Tento faktor může být klíčový k dosažení uspokojivé doby remise.

## STIMULAČNÍ PROTOKOLY

**Nízkofrekvenční** (LF,  $\leq 1$  Hz) rTMS je považována za inhibitor regionální kortikální aktivity, zatímco **vysokofrekvenční** (HF,  $> 1$ –3 Hz) působí aktivačně, resp. excitačně. Celková dávka pulzů během jednoho sezení je rozdělena do jednotlivých trainů (skupin) střídaných mezičasy (intertrain).<sup>6</sup>

Novější protokoly zahrnují i tzv. „**theta burst stimulaci**“ (TBS), kdy jednotlivé pulzy jsou uskupeny do salv (obvykle 3 pulzy v jedné salvě o frekvenci 50 Hz): **c-TBS** (kontinuální theta burst) – 50Hz pulzy jsou aplikovány



Obr. 1. Přehled základních stimulačních protokolů

po pěti salvách za sekundu (frekvence shodná s theta vlnami na elektroencefalogramu) po dobu 20–40 sekund působící na kortex inhibičně a **i-TBS** (intermittentní theta burst), kdy jsou pulzy aplikovány po dobu pouze 2 sekund, které jsou opakovány každých 10 sekund, celkově obvykle 190 sekund, působící excitačně; **im-TBS** (intermittentní theta burst) spočívá v aplikaci 25 salv v pěti sekundách opakovaných každých 15 sekund v osmi cyklech (obr. 1).<sup>7</sup>

Neuronální aktivita (např. v DLPFC) není výhradně ovlivněna pouze na straně stimulace, ale změny nastávají rovněž i v odpovídající ipsilaterální propojené krajině, lokalitě kontralaterální hemisféry cestou komisurálních vláken<sup>6</sup> nebo další sekundárně propojené oblasti sítí velkého rozsahu. Vliv rTMS je tedy komplexní, jsou pozorovány změny neuroendokrinních procesů, neurotransmiterových systémů, neurotrofních faktorů a zánětlivých parametrů. Zobrazovací metodami lze prokázat metabolické změny<sup>8</sup>

Např. vyšší metabolická aktivita u depresivních pacientů ve fronto-cingulárních okruzích před stimulací pozitivně koreluje s pozitivními celkovými výsledky. Rozhodujícím faktorem pro dosažení remise je podle této hypotézy považována synchronizovaná modulace „dysfunkčních fronto-cingulárních drah.“<sup>9</sup>

## LOKALIZACE STIMULACE

Při léčbě depresivní poruchy pomocí rTMS je konvenčním místem stimulace **dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC)**, ale diskutuje se i o dalších, alternativních lokalizacích.<sup>10</sup>

Mnohé studie mozkových lézí, výsledků účinnosti stimulace a neuronální konektivity pomocí zobrazovacích metod poskytují důkazy, že DLPFC hraje v regulaci nálady relativně okrajovou roli. Ústřední roli má v regulaci afektivních stavů, především kognitivní kontroly nad emotivitou a reakcí na stres.<sup>11</sup>

Studie prováděné v 70. letech 20. století poukázaly na zvýšení rizika rozvoje depresivních epizod při levostranných a snížení rizika u pravostranných prefrontálních lézích.<sup>12</sup> Metaanalýzy po roce 2000 nepotvrdily vztah rozvoje depresivní symptomatiky v závislosti na lateralitě.<sup>13</sup>

Pro léčbu neuropsychiatrických onemocnění jsou v současné době zajímavými místy stimulace především dorsomediální prefrontální kortex (DMPFC), ventromediální prefrontální kortex (VMPFC) a ventrolaterální prefrontální kortex (VLPFC), orbitofrontální kortex (OFC), Brodmanova area 42 (BA), ale taktéž suplementární motorická oblast (SMA), primární motorická oblast (M1), somatosenzorická oblast (S1), slibnou částí mozku z hlediska rTMS se jeví být cerebellum (obr. 2).

Zásadním faktorem ovlivňujícím úspěch stimulace je **přesná neuroanatomická lokalizace** zamýšlené oblasti. Je k dispozici software, který na základě vnějších rozměrů kalvy (circumference, vzdálenost inion–basion a tragus–tragus) vypočte koordináty hledané oblasti. Další možností je užití elektroencefalografického systému 10/20, kde některé elektrody odpovídají zamýšlené lokalizaci (např. elektroda F3 odpovídá DLPFC). V zásadě nejméně spolehlivou metodou je použití empirických stereotaktických dat k lokalizaci cílové oblasti (koplanární parasagitální transpozice). Tato metoda spočívá z velké části na zkušenosti samotného terapeuta, výhodou je ovšem prakticky nulová pořizovací cena. Mnohem spolehlivější metodou je MRI (magnetickou rezonancí) asistovaná neuronavigace, jejíž spolehlivost závisí především na kvalitě výstupu z radiodiagnostického pracoviště, výhodou je vysoce přesná (v řádu milimetrů) lokalizace prakticky jakékoliv zobrazitelné oblasti mozku, nevýhodou je pořizovací cena samotného vybavení pro 3D navigaci včetně příslušného softwaru a cena MRI snímků hlavy.

## Dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC)

Na konci 80. let a začátkem 90. let série zobrazovacích studií (pozitronová emisní tomografie) u depresivních poruch potvrdily hypoaktivitu DLPFC.<sup>14</sup> Ačkoliv byla při interpretaci zdůrazněna hypoaktivita levého DLPFC, výsledky ukázaly symetrické bilaterální snížení aktivity v této oblasti u depresivních pacientů, což bylo opakovaně prokazováno ve studiích v dalších dvou dekáдах.

DLPFC bylo cílem stimulace u většiny úspěšných kontrolovaných randomizovaných studií.<sup>15</sup> Nejvíce důkazů podporuje účinnost HF stimulace levého DLPFC. V několika studiích bylo prokázáno, že LF stimulace pravého DLPFC vykazuje stejnou účinnost.<sup>16</sup> Tato zjištění jsou v souladu se soudobými pozorováními symetrických změn aktivity v oboustranném DLPFC.

## Dorsomediální prefrontální kortex (DMPFC)

Lokalizace stimulace do DMPFC je, na základě mnoha důkazů, zvláště ze studií mozkových lézí, slibnou alternativou. Na rozdíl od neutrálního vlivu lézí v DLPFC u afektivních poruch je poškození DMPFC spojeno s velmi vysokým (až 80%) rizikem rozvoje těžké depresivní epizody, v porovnání s postižením mimo prefrontální kortex a kontrolní skupinou bez mozkového poranění.<sup>17</sup>

Metaanalýza voxelové morfometrie provedená ze studií u více než 1000 depresivních pacientů oproti stejnému počtu zdravých kontrol odhalila jen minimální změny DLPFC, a to jen na pravé straně. Na druhé straně více ab-

normalit bylo pozorováno v oblasti DMPFC a v přilehlém anteriorním cingulárním kortexu (ACC).<sup>18</sup>

Abnormální oblasti byly téměř identické s oblastmi identifikovanými PET studií porovnávající metabolickou aktivitu u respondérů a nonrespondérů na stimulaci rTSM v oblasti DLPFC u depresivních nemocných.<sup>19</sup>

Zároveň byla DMPFC oblast identifikována jako „dorsální nexus“ u depresivních poruch: unikátní mozková oblast, kde se protínají dráhy kognitivní kontroly, afektivní regulace a sebereflexe (volní afektivní regulace) u depresivních pacientů, nikoliv však u zdravých jedinců.<sup>20</sup>

### Frontopolární kůra (FPC)

Dalším slibným místem především pro inhibiční formy stimulace je frontopolární kůra (FPC), cytoarchitektonicky definovaná jako BA 10 (frontopolární prefrontální kortex, rostralaterální prefrontální kortex a přední prefrontální kortex). Unikum této oblasti mezi regiony čelních laloků tkví v tom, že BA 10 nemá žádné přímé vstupy ze sensorického kortexu. Bývá zde umístováno centrum processingu sebereflexe, dlouhodobého plánování, minulých nebo budoucích událostí a tvorby hypotetického scénáře. Patologické vzorce ruminace a sebereflexe jsou důležitými prvky depresivního syndromu a recentní metaanalýzy zobrazovacích studií<sup>21</sup> odhalily zvýšenou klidovou aktivitu jako konzistentní nález u depresivních pacientů. Úprava excesivní aktivity BA 10 může sloužit jako nová strategie v léčbě refrakterní depresivní poruchy pomocí rTMS.

### Ventromediální prefrontální kortex (VMPFC)

Spojitosť VMPFC s regulací emotivity sahá ke slavnému případu Phinease Gage z 19. století, jehož temperament (osobnost) se drasticky změnil poté, co utrpěl lézi VMPFC (a DMPFC, což bývá často opomíjeno). Novější kasuistika popisuje „opačného Phinease Gage“, 33letého muže s anamnézou patologické agresivity a násilného chování, který utrpěl podobné penetrační poranění VMPFC způsobené suicidálním pokusem kuší. Po zranění se pacient stal zcela necharakteristicky poslušným až poddajným, netečným ke svému poranění a nepatřičně žoviálním.<sup>22</sup> Podobně, ve studiích veteránů s poraněním hlavy, byly fokální léze VMPFC silným prediktivním faktorem rozvoje depresivní symptomatiky, ve srovnání s lézemi mimo prefrontální kortex nebo se zraněními mimo oblast hlavy.<sup>23</sup>

Z těchto zjištění vyplývá opačný efekt lézí VMPFC oproti lézím DMPFC. Tento nález potvrzují i stimulační studie hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Neúmyslně navozená inhibice DMPFC při DBS vede k rozvoji dysforie. Naopak DBS indukovaná inhibice subgenikulárního cingulárního kortexu a přilehlého VMPFC vede ke zmírnění depresivních příznaků u jinak rezistentních pacientů.<sup>24</sup>

Studie konektivity pomocí DTI (diffusion tensor imaging) ukazují blízký vztah mezi VMPFC a centromediálními jádry amygdaly, které hrají klíčovou roli v regulaci kmenové a autonomní aktivity ve spojitosti s emocemi.<sup>25</sup>

Subgenikulární cingulární kortex má projekce do mnoha kortikálních a subkortikálních oblastí vykazujících

abnormální aktivitu při depresivních poruchách, včetně hypothalamu, nucleus accumbens a dorsálního mozkového kmene.<sup>26</sup> Tyto široké spoje s limbickým a autonomním systémem mohou vysvětlovat efekt stimulace VMPFC vedoucí k redukci depresivní symptomatiky.

### Ventrolaterální prefrontální kortex (VLPFC)

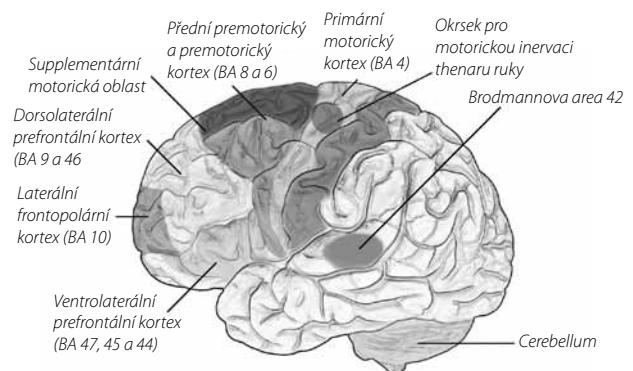
Oblast VLPFC je klíčová pro hodnocení emočního náboje externích stimulů, také slouží jako významný substrát kognitivního vlivu na emocionální stavy. Z pohledu konektivity přijímá vzruchy z viscerálních a exterosensorických modalit, projekce vedou do bazolaterální amygdaly, hypothalamu, ventrálního striata a dalších subkortikálních limbických struktur.<sup>27</sup> VLPFC zprostředkovává emoční posuzování u zdravých jedinců modulací aktivity amygdaly a nucleus accumbens. Aktivita VLPFC normálně tlumí odpověď amygdaly a sympatického nervového systému na negativní stimuly, avšak u depresivních pacientů je tento vzorec opačný: vyšší aktivita VLPFC koreluje s vyšší aktivitou amygdaly a silnější sympatickou odpovědí.<sup>28</sup> Vyplývá z toho, že syndrom deprese může zahrnovat kontraproduktivní nábor VLPFC v reakci na externí stresory. Ve shodě s tímto předpokladem zobrazovací studie potvrdily zvýšenou metabolickou aktivitu u pacientů trpících depresí.<sup>29</sup> Tato zjištění vedou k myšlence, že inhibiční stimulace VLPFC může být užitečná alespoň v některých případech depresivní poruchy.

Zobrazovací studie srovnání respondérů a nonrespondérů k magnetické stimulaci v oblasti DLPFC prokázaly redukci v metabolické aktivitě šedé hmoty VLPFC u nonrespondérů.<sup>30</sup>

S ohledem na tuto skutečnost umístění stimulační cívky více laterálně a frontálně při excitatorní stimulaci DLPFC (tedy blíže k VLPFC) vedlo k vyšší míře antidepresivní odpovědi,<sup>31</sup> tudíž VLPFC se nabízí jako slibný cíl pro stimulaci rTMS u depresivních pacientů.

### Brodmanova area 42

Tato oblast temporálního laloku je primární kortikální sluchovou oblastí, je spolu s oblastí BA 41 zodpovědná za vnímání výšky tónu a hlasitosti zvuku. Léze v této oblasti vedou ke ztrátě povědomí o zvuku, nicméně schopnost reflexivně reagovat na zvuk přetrvává díky zpracování



Obr. 2. Rozložení oblastí na kortexu

vání signálu sítěmi sluchové dráhy v mozgovém kmeni. V této oblasti byl nedávno prokázán pozitivní vliv nízkofrekvenční stimulace v léčbě chronického tinitu, jehož závažnost byla v návaznosti na stimulaci výrazně snížena či v některých případech došlo i k vymizení nepříjemných zvukových fenoménů.<sup>1</sup> Zmírnění tinitu nemá trvalý charakter, a proto jsou nutné opakované stimulační sezení v rozmezí několika měsíců, avšak naznačuje možnosti užití transkraniální magnetické stimulace pro celou škálu dalších neuropsychiatrických onemocnění.

### Komplikace stimulace vzhledem k lokalizaci

Přes sílu důkazu efektivity stimulace v non-DLPFC oblastech existují nejrůznější praktické otázky, které komplikují stimulaci v těchto místech. Například oblast VMPFC leží přibližně 7 cm hluboko od nejbližšího místa na povrchu lebky, tedy již mimo efektivní účinek magnetického pole. Podnětnou oblast pro rTMS představuje VLPFC, která ale rovněž leží hluboko uvnitř frontálního opercula, podél orbitálního povrchu prefrontálního kortexu. Avšak stimulace, byť povrchových částí VLPFC, je spojena se sníženou tolerabilitou samotné stimulace z důvodu blízkosti okohybných, mimických a temporálních svalů.

Oblasti DMPFC a FPC jsou v porovnání s výše uvedenými daleko dostupnější. DMPFC leží v hloubce „pouhých“ 3–5 cm, zatímco polární a laterální oblasti FPC jsou méně než 2 cm pod povrchem. Konvenční stimulační cívky, především ty se šikmým zahnutím (120–150°), jsou schopny těchto míst dosáhnout. Umístění cívky je rovněž snadnější, neboť v obou případech jsou umístěny ve střední čáře blízko nasionu.

## MULTIREGIONÁLNÍ A PROTOKOLÁRNÍ STIMULACE

Do klinické praxe však proniká také množství modifikací v podobě kombinovaných protokolů (excitace na jedné straně a kontralaterálně inhibiční působení).<sup>32</sup> Prostým vynásobením čtyř definovaných protokolů velkým množstvím stimulačních oblastí získáme další možnosti léčebných zásahů (tab. 1).

Nedávno publikovaná metaanalýza<sup>33</sup> akutní léčby depresivních poruch naznačuje, že stimulace bilaterální má mírně vyšší účinnost než stimulace unilaterální. Pro úplnost je nutno poznamenat, že vzhledem k velkému rozšíření nízkofrekvenční stimulace je dostupnost dostatečně velkého množství dat o ostatních protokolech prozatím limitována.

Pro praktickou aplikaci je však také potřeba zohlednit časovou náročnost jednotlivých výkonů, která při konstantním množství impulsů za sezení a kvalitním chlazení TMS cívky upřednostňuje z časového, a potažmo i ekonomického hlediska, protokoly zahrnující vyšší frekvence. Z tohoto důvodu je velké úsilí věnováno výzkumu stimulace theta burst, která díky svým parametrům může zkrátit dobu stimulace na minuty.

## NOVĚJŠÍ NÁLEZY V TERAPII DEPRESIVNÍHO SYNDROMU

Pomocí DTI zobrazení a následné voxel-based analýzy<sup>34</sup> byla u rezistentních depresivních poruch oproti zdravým kontrolám nalezena výrazně snížená hodnota frakcionované anizotropie (FA) bílé hmoty ve středním frontálním gyru. Do dvojité slepé randomizované studie bylo zařazeno 30 mladých, rezistentních depresivních pacientů (19 mužů a 11 žen). HF-rTMS v oblasti pravého DLPFC absolvovalo 17 nemocných, z nichž 13 bylo kontrol. Výsledky naznačily výrazné zvýšení redukované FA. Zvýšení FA pozitivně korelovalo se snížením depresivní symptomatiky.

Ve studii provedené v roce 2012<sup>35</sup> při použití HF a LF-rTMS nad DLPFC v kombinaci s psychoterapií byla stanovena celková míra responze na 77,8 %, u respondérů byla remise 64 %. Z celkového počtu pacientů jich 32,2 % (N = 29) nedostávalo žádnou farmakologickou léčbu, 22 z nich užívalo preparáty první volby (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu anebo noradrenalinu), zbývajících 40 mělo kombinovanou farmakoterapii. Mezi medikovanými a nemedikovanými skupinami nebyl nalezen rozdíl v klinickém efektu měřeném pomocí Beckovy sebeposuzovací stupnice deprese (BDI), závislost na počtu aplikací ani odezvě ( $p < 0,1$ ), z čehož plyne, že psychofarmakologická léčba nebyla zavádějícím faktorem. Hlavním zaměřením studie byla možnost predikce response (R) a nonresponse (NR) na základě měření některých proměnných pomocí elektroencefalografie. Byl prokázán rozdíl mezi R a NR v předním iAPF, frontocentrální theta a prefrontální kordanci delta a beta vln (představující zvýšení relativní prefrontální hemoperfúze). Zrakový kognitivní evokovaný potenciál (prokázané zvýšení amplitudy vlny P300) vyžaduje další zkoumání, prozatím ale nebyla prokázána statisticky signifikantní korelace s celkovou responzí.

Metaanalýza z roku 2013<sup>36</sup> srovnávala data z osmi RTCs (dvojité slepých placebem kontrolovaných studií) a zahrnula celkem 263 pacientů trpících depresivní poruchou: po průměrně  $12,6 \pm 3,9$  sezení s aplikací rTMS nad pravým DLPFC, 38,2 % (50/131) z aktivně stimulovaných a 5,1 % (20/132) kontrol bylo respondérů (OR = 3,35; 95 % CI = 1,4–8,02;  $p = 0,007$ ). K remisi došlo u 34,6 % (35/101) aktivně stimulovaných a u 9,7 % (10/103) kontrol.

Další důkazy pro účinnost rTMS v léčbě panické poruchy komorbidní s depresivní poruchou byly podány v open-label studii s LF-rTMS.<sup>37</sup> Stimulován byl opět DLPFC; došlo ke statisticky signifikantně výraznému ústupu panických epizod i k redukci depresivní symptomatiky.

Nejnovější metaanalýza<sup>38</sup> z konce roku 2016 si kladla za cíl najít nejefektivnější a nejlépe tolerovatelný protokol rTMS při akutní léčbě těžkých depresivních epizod. Shromáždila data 4233 pacientů z celkového počtu 81 randomizovaných studií a porovnávala většinu klasických protokolů (priming nízkofrekvenční, bilaterální, unilaterální, vysokofrekvenční, nízkofrekvenční a theta burst), přičemž naznala jen mizivých rozdílů v účinnosti a přijatelnosti klasických protokolů, avšak při současných poznatcích se není možné zatím plně podpořit daty takzvané nové formy (akcelerovanou, synchronizovanou a hlubokou

Tab. 1. **Orientační indikační schéma dle stimulačních parametrů**

		Protokol					
		sp TMS	LF rTMS	HF rTMS	c-TBS	i-TBS	im-TBS
			inhibiční	excitační	inhibiční	excitační	
		MEP, CSP, TCI	≤ 1 Hz	řádově (3 -) 10–30 Hz, obvykle v trainech po 100 pulzech s prodlevou k uchlazení cívký	50 Hz pulzy aplikovány 5× za sekundu po dobu 20–40s	každá salva aplikována 2 s a opakována každých 10 s celkově obvykle 190 s	
Lokalizace	L – DLPFC		mánie, indukce depresivní symptomatiky	D, OCD, psychóza, negativní psychotická symptomatika, poruchy příjmu potravy, craving, únavový syndrom, profylaxe migrény, úzkost, exp: Alzheimerova nemoc, parkinsonismus	mánie, indukce depresivní symptomatiky	D	
	R – DLPFC		D, OCD, PTSD	OCD (20 Hz nebo 1 Hz), panická porucha (1 Hz nebo 20 Hz)	D	X	
	L – VLPFC		X	D	X	X	
	R – VLPFC		úzkost, de-personalizační syndrom	X	X	X	
	L – VMPFC		X	X	X	X	
	R – VMPFC		úzkost	X	X	X	
	OFC		OCD	X	X	X	
	SMA		OCD	parkinsonismus	neuropatická bolest (exp)	X	
	M1	kortikální mapování – homunculus	OCD (0,3 Hz)	neuropatická bolest (např. po thalamických lézích, kmenových lézích, trigeminální bolest, plexus brachialis)	esenciální tremor (exp), inhibice řeči (30 s)	X	
	M1 (thenar dominantní ruky)	titrace energie	X	X	X	X	
	M1 (ipsilat lézi)		X	postiktální rehabilitace ruky (3 Hz, 10 Hz)	X	X	
	M1 (kontrat. lézi)		postiktální motorické učení, zvýšení excitability v oblasti léze	X	postiktální rehabilitace, zvýšení excitability v oblasti léze	X	
	S1		X	postiktální motorické učení (5 Hz)	X	neuropatická bolest	
BA 17	fosfémy	X	X	X	X		
L – BA 42	akoazmata	tinitus, auditivní halucinace	X	inhibice řeči	tinitus		
Cerebellum		X	esenciální tremor	esenciální tremor	X		

Pozn.: Protokol: sp TMS (jednotlivé pulzy), LF rTMS (nízkofrekvenční, 1Hz), HF rTMS (vysokofrekvenční, 10Hz), c-TBS (kontinuální theta burst), i-TBS (intermitentní theta burst); im-TBS (intermediární theta burst); Lokalizace: L – DLPFC (levý dorsolaterální prefrontální kortex), R – DLPFC (pravý dorsolaterální prefrontální kortex), L – BA 42 (levá Brodmanova area 42), BA 17 (Brodmanova area 17), L – VLPFC (levý ventrolaterální prefrontální kortex), R – VLPFC (pravý ventrolaterální prefrontální kortex), R – VMPFC (pravý ventromediální prefrontální kortex), OFC (orbitofrontální kortex), SMA (suplementární motorická oblast), M1 (primární motorická oblast), S1 (somatosenzorická oblast); MEP (motorický evokovaný potenciál), CSP (cortical silent period – míra intrakortikální inhibice vyjádřená přerušením elektromyografické aktivity po nadprahovém sp TMS), TCI (transcallosal inhibition, interhemisferální inhibice působením kontralaterální aktivity po sp TMS); D (depresivní epizoda), OCD (obsedantně-kompulzivní porucha), PTSD (posttraumatická stresová porucha), Exp – výzkumné, nekonkluzivní výsledky.

rTMS). Nejvýraznější efekt byl prokázán u tzv. priming nízkofrekvenční stimulace (OR, 4,66; 95 % CI, 1,70–12,77) a také u stimulace bilaterální (OR, 3,96; 95 % CI, 2,37–6,60) oproti vysokofrekvenční stimulaci (OR, 3,07; 95 % CI, 2,24–4,21), stimulaci theta burst (OR, 2,54; 95 % CI,

1,07–6,05) a samostatně nízkofrekvenční stimulaci (OR, 2,37; 95 % CI, 1,52–3,68).

Všechny výše zmíněné protokoly, kromě theta stimulace, jsou statisticky signifikantně efektivnější a stejně tolerované v porovnání s placebo stimulací.

## KOMBINACE RTMS A JINÝCH BIOLOGICKÝCH METOD LÉČBY

V současnosti jsou možnosti kombinace s jinými biologickými metodami stále vesměs neprobádané. Studie zabírající se možnostmi kombinace rTMS a elektrokonvulzivní terapie jsou ve fázi náboru dobrovolníků. Kombinace rTMS a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) již byla v několika málo studiích podrobena zkoumání, leč výsledky jsou zatím spíše smíšené. Byl prokázán pozitivní vliv kombinace metod na zvýšení motorických funkcí u pacientů po cévní mozkové příhodě,<sup>39</sup> obdobný vliv takovéto augmentace u depresivních je prozatím sporný.<sup>40</sup> Nutno ovšem zdůraznit, že současná úroveň poznatků v oblasti kombinované terapie je prozatím velmi nízká.

Mezi modalit, které se zdají být slibné vzhledem k budoucímu vývoji celého oboru magnetických metod stimulace, zcela jistě patří takzvaná „deep TMS“ (dTMS), která je schopna stimulovat nejen povrchové, nýbrž i hluboké struktury mozku, a prvotní studie již prokazují možnosti užití s terapií depresivních poruch.<sup>41</sup>

Přestože rTMS je nekonvulzivní metoda a za běžných podmínek nehrozí epileptiformní paroxysmus, představuje modifikaci elektrokonvulzivní léčby (EKT) novinka ve formě magnetokonvulzivní terapie (MST, magnetic seizure therapy), se snahou eliminovat kognitivní nežádoucí účinky EKT. Užitá energie magnetického pole je násobně vyšší a probíhá v obdobném režimu jako EKT. MST jakožto možná alternativa k elektrokonvulzivní terapii může znamenat revoluci v neuropsychiatrii.

## ZÁVĚR

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v klinické praxi je nadále relativně novou metodou a mnohé aplikace již dnes patří mezi běžné léčebné postupy s prokázaným účinkem, přičemž celá řada dalších aplikací je ve stadiu intenzivního výzkumu a klinických zkoušek.

Pořízení přístrojů je velmi nákladné a zdravotnické zařízení musí být vybaveno s ohledem na možné komplikace. Výkon, který by měl provádět pouze zaškolený specialista, je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (kód 35712) a ohodnocen 650 body při časové dotaci 60 minut (viz Číselník zdravotních výkonů 1147 platný od 1. 1. 2017 na stránkách [www.vzp.cz](http://www.vzp.cz)).

Novější nálezy již poskytují přesnější údaje o bezpečnosti a účinnosti, respektive responzi a remisi u depresivní poruchy a tinitu, avšak pro zpřesnění výsledků bude třeba dalších výzkumných dat. V současnosti je nejvíce probádanou oblastí ke stimulaci DLPFC a nejvíce dat je k dispozici pro nízkofrekvenční a vysokofrekvenční protokol, poměrně čerstvou novinkou je theta burst stimulace, ale také kombinované protokoly.

Od počátku užití rTMS byly přítomny obavy z možnosti vyvolání záchvatu, který se překvapivě vyskytl pouze v ojedinělých případových studiích. Dokonce byly provedeny probatorní studie zkoumající možnosti léčby epilepsie právě metodou rTMS, které nenašly rozdíly mezi množstvím záchvatů u zdravých individuí a pacientů s prokázanou epilepsií.<sup>42</sup>

V brzké budoucnosti lze očekávat korelace výsledků rTMS a neuroobrazovacích metod (morfologických, traktografických i funkčních), které nepochybně osvětlí další aspekty patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a mechanismů účinku vlastní stimulace.

## LITERATURA

- Anders M, Dvorakova J, Rathova L et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study. *Neuroendocrinology Letters* 2010; 31 (31): 238–249.
- Cordes J, Falkai P, Guse B et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of a sham-controlled, randomized multicenter study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009; 259 (suppl. 2): 189–197.
- Hoepfner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World Journal of Biological Psychiatry* 2011; 12 (suppl. 1): 57–62.
- Kozelek P, Raboch J. Terapeutické výsledky repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) u skupiny nemocných chronickým únavovým syndromem (CFS). Sborník přednášek a abstrakt. *Česká psychiatrie a svět*. Praha: Galén 2004: 116–117.
- Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Occupational Stress among Health Care Workers: A Pilot Study. *Psychiatry Investigation* 2016; 13 (6): 622–629.
- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1133–1141.
- Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald P. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depression and Anxiety* 2014; 32 (3).
- Baeken CH, Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13 (1): 139–145.
- Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65: 193–207.
- Downar J, Daskalakis J. New targets for rTMS in depression: A review of convergent evidence. *Brain Stimulation*. In Press. Available online 6 September 2012, ISSN 1935-861X.
- Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 478–502.
- Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977; 40 (10): 1018–1020.

13. Carson AJ, MacHale S, Allen K et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356 (9224): 122–126.
14. Drevets WC, Videen TO, Price JL et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12 (9): 3628–3641.
15. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (5): 507–516.
16. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88 (3): 163–171.
17. Koenigs M, Huey ED. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci* 2008; 28 (47): 12341–12348.
18. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord* 2012; 138 (1–2): 9–18.
19. Li CT, Wang SJ, Hirvonen J et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord* 2010; 127 (1–3): 219–222.
20. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Montuj MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (24): 11020–11025.
21. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008; 29 (6): 683–695.
22. Ellenbogen JM, Hurford MO, Liebeskind DS, Neimark GB, Weiss D. Ventromedial frontal lobe trauma. *Neurology* 2005; 64 (4): 757.
23. Koenigs M, Huey ED. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci* 2008; 28 (47): 12341–12348.
24. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (6): 461–467.
25. Bach DR, Behrens TE, Garrido L, Weiskopf N, Dolan RJ. Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography. *J Neurosci* 2011; 31 (2): 618–623.
26. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci* 2009; 29 (4): 1175–1190.
27. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (1): 192–216.
28. Johnstone T, van Reekum TM, 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.
29. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121: 499–527.
30. Paillere Martinot ML, Martinot JL, Ringuelet D et al. Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (13): 2710–2719.
31. Herbsman T, Avery D, Ramsey D et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2009; 66 (5): 509–515.
32. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol.* 2011; 105 (5): 2150–2156.
33. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74 (2): 143–152.
34. Peng H. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136 (3), 249–257.
35. Arns M. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimulation* 2012; 5 (4): 569–576.
36. Berlim M. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 (4): 543–551.
37. Mantovani A. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression (clinical report). *Journal of Affective Disorders* 2013; 144 (1–2): 153–152.
38. Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz AM et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry* 2016; 1–5.
39. Kwon TG, Park E, Kang C1 et al. The effects of combined repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation on motor function in patients with stroke. *Restorative neurology and neuroscience* 2016; 34 (6): 915–923.
40. Loo C, Martin D, Pigot M et al. Transcranial direct current stimulation priming of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation: a pilot study. *Journal of Electroconvulsive Therapy* 2009; 25 (4): 256–260.
41. Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD et al. Maintenance Deep Transcranial Magnetic Stimulation Sessions are Associated with Reduced Depressive Relapses in Patients with Unipolar or Bipolar Depression. *Frontiers in Neurology* 2015; 6: 16.
42. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M et al. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & Behavior* 2016; 57 (Pt A): 167–176.