

REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA STIMULANCIÍCH

souborný článek

Tomáš Skřont^{1,2}
Martin Hýža¹
Libor Ustohal^{2,3}

¹Oddělení psychiatrické FN Ostrava

²LF MU, Brno

³Psychiatrická klinika FN Brno

Kontaktní adresa:

MUDr. Tomáš Skřont
Oddělení psychiatrické
FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava
e-mail: t.skront@gmail.com

Podpořeno Ministerstvem školství,
mládeže a tělovýchovy (MŠMT) ČR
v rámci programu Inter-excellence,
podprogramu Inter-action (identifi-
kační kód projektu LTAB19014).

SOUHRN

Skřont T, Hýža M, Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě závislosti na stimulantech

V České republice i ve světě je závislost na stimulantech neutichajícím problémem, jehož léčba je komplikovaná řadou faktorů, jako je nedostatečně podpůrné sociální zázemí pacientů, impulzivita a také přetrvávající silný craving. Úspěšnost léčby je poměrně nízká a prozatím neexistuje specifická farmakoterapie této závislosti. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní terapeutickou metodou schválenou v léčbě rezistentních neuropsychiatrických diagnóz, a v posledních letech je zkoumána mimo jiné i na poli závislostních poruch.

Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout čtenáři přehled doposud publikovaných studií zabývajících se možným využitím repetitivní transkraniální magnetické stimulace u pacientů závislých na stimulantech. Studium literatury bylo identifikováno 12 původních studií zabývajících se touto problematikou (z toho 8 studií u závislosti na kokainu a 4 na metamfetaminu). V parametrech stimulace převládala vysokofrekvenční stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu klasickou cívkou ve tvaru čísla 8 („figure of eight coil“). Někteří autoři využili možnosti theta burst stimulace, případně hluboké transkraniální magnetické stimulace pomocí tzv. H-coil. Nejčastěji byl hodnocen craving po vystavení subjektů podnětům souvisejícím s drogou (v angličtině „cue-induced

SUMMARY

Skřont T, Hýža M, Ustohal L. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stimulants addiction treatment

Stimulants use disorder is an emerging issue in the Czech Republic and even worldwide. The treatment of this condition is complicated by multiple factors as insufficient social background, impulsivity and intense craving. The treatment remains often unsuccessful and there is no specific pharmacological treatment so far. Repetitive transcranial magnetic stimulation is a noninvasive therapeutic method well known and approved in the treatment of treatment-resistant psychiatric disorders. In the last decade, the possibility of implementing this method to the substance use disorders (SUD) treatment has been explored. This review aims to provide an insight to the evidence published on the field of rTMS in patients using stimulants. 12 original studies were identified by the literature research (8 of cocaine use disorder and 4 of methamphetamine use disorder). The high frequency stimulation of dorsolateral prefrontal cortex delivered by common figure of eight coil was used by the majority of researchers. Some of the others used the theta burst stimulation, or deep transcranial magnetic stimulation delivered by H-coil. Cue-induced craving (craving after exposing the subjects to a drug related cue) was evaluated in most papers. A control group stimulated by a sham stimulation was included in 5 studies. Sham stimulation plays an

craving“). Celkem 5 studií zahrnovalo také kontrolní skupinu stimulovanou shamovou (placebo) stimulací – důležitý faktor v eliminaci možného placebo efektu samotné stimulace oproti běžné léčbě. Studie se navzájem výrazně lišily v parametrech stimulace (frekvence, intenzita, cílová struktura, celkový počet stimulů atd.) a předložené výsledky jsou ne zcela konzistentní, zároveň je častou limitací nízký počet participantů. Většina publikovaných studií ale určitý efekt rTMS na craving nebo užívání stimulantů ukázala. Slibné výsledky přinesly i kvalitní studie s dvojitým zaslepením. Výsledky tedy celkově ukazují, že rTMS může být účinnou metodou při léčbě závislosti na stimulantech. Zaslepených studií s kontrolní skupinou se shamovou stimulací je ale zatím nedostatek. K potvrzení účinnosti metody a také délky trvání efektu tedy bude nutno doplnit další kontrolované dvojitě zaslepené studie s dostatečným počtem subjektů. Užitečnou modalitou na tomto poli mohou být do budoucna intenzifikované protokoly, kdy stimulace probíhá několikrát za den, a jsme tedy schopni aplikovat větší celkový počet pulsů za kratší celkový čas terapie.

Klíčová slova: kokain, metamfetamin, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, stimulancia, závislost, craving.

important role in rTMS research as it can distinguish the placebo effect of the stimulation itself. Presented studies differed widely in stimulation protocols (frequency, intensity, stimulated area, total number of pulses etc.) and provided results remain inconsistent. Low numbers of subjects stand for limit as well. However, most studies presented at least some effect of rTMS on either craving or stimulants use. Also, well designed double-blind studies revealed promising results. The results of reviewed trials provide a promising perspective that rTMS can be an effective method in stimulants use disorder treatment. However, the number of double-blind sham-controlled trials remains insufficient. More controlled double-blind trials with larger number of participants need to be completed. Intensified protocols may come in handy for future as they allow researchers to deliver larger total number of pulses in shorter period.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation, addiction, stimulants, cocaine, methamphetamine, craving.

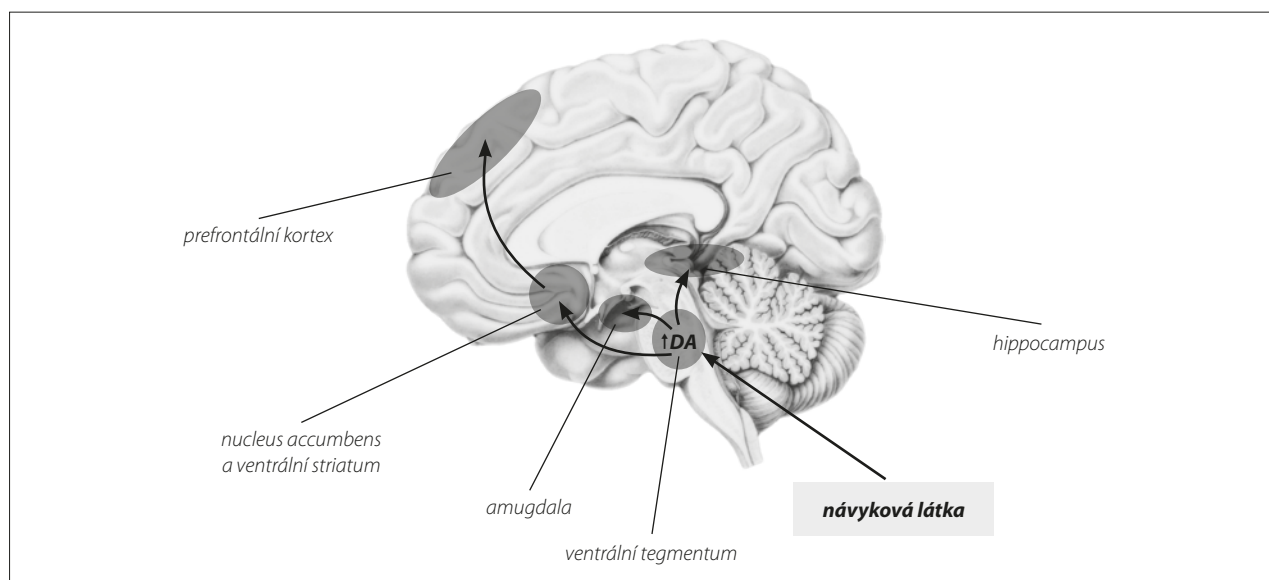
ÚVOD

Závislost na stimulantech

Stimulancia představují skupinu psychoaktivních látek, které jako svůj společný znak nesou nabuzení CNS, pocit zvýšené energie, euforie.¹ Globálně představují druhou nejzneužívanější skupinu ilegálních návykových látek hned po kanabinoidech (mezi všemi návykovými látkami jsou nejzneužívanější tabák a alkohol).² Mezi nelegální stimulační látky řadíme především kokain, amfetamin a metamfetamin, z přímo zneužívaných preskribovaných látek je v českém prostředí dostupný metylfenidát (Ritalin, Concerta). Jako prekurzory pro výrobu metamfetaminu jsou pak využívány medikamenty s obsahem (pseudo)efedrinu (např. Modafen). Na pomezí stimulantů a halu-

cinogenů pak stojí 3,4-methylendioxy-N-metamfetamin (MDMA, extáze).^{1,3}

Závislost na stimulantech je neutichajícím problémem v ČR i ve světě. Celoživotní prevalence užití v ČR byla v roce 2017 udávána u metamfetaminu 3,3 %, u extáze 5,8 % a u kokainu 2,4 %.⁴ Novější data (týkající se roku 2018) jsou k dispozici ohledně celoevropské drogové situace. V Evropě je popisována celoživotní prevalence užití metamfetaminu nebo amfetaminu u 3,7 % dospělých, 4,1 % udalo užití MDMA někdy v životě, u mladých dospělých (18–35 let) je udávána 1% prevalence užití metamfetaminu nebo amfetaminu v posledním roce a 1,7% prevalence užití MDMA. V evropském měřítku je nejčastěji zneužívanou stimulační drogou kokain, který někdy v životě užilo přibližně 5,4 % dospělých a v posledním roce 2,1 % mladých dospělých, užívání metamfetaminu (pervitinu) dominuje ve střední Evropě a specificky v ČR.



Obr. 1. Schéma návykovou látkou vyvolaného vypavení dopaminu s ovlivněním dalších struktur

Na poli stimulačních nelegálních drog v Evropě vykazuje nejnižší čísla užívání Portugalsko, naopak nejvyšší počet uživatelů je referován z Nizozemska.² Především uživatelé metamfetaminu patří k nejproblematictější skupinám drogově závislých u nás. Tato závislost s sebou nese řadu zdravotních i sociálních komplikací od ztráty zaměstnání, rozpadu sociálního zázemí přes krádeže až po komplikace infekční spojené s intravenózní aplikací látky (HIV, hepatitida C); stimulancia mají také výrazný psychotogenní potenciál. Na rozdíl od anticravingových preparátů u závislosti na alkoholu prozatím neexistuje specifická farmakologická léčba pro pacienty závislé na stimulanciích. Mezi hlavní nepříznivé prognostické faktory komplikující léčbu patří nedostatečně podpůrné sociální zázemí pacientů, impulzivita a také přetrvávající silný craving (česky bažení).⁵ Definice cravingu není zcela jednotná, ale obecně se za craving považuje silná neodolatelná a patologická touha po užití preferované drogy.⁶ Zlatým standardem léčby závislosti na stimulanciích zůstává několikaměsíční léčba v režimu psychiatrických nemocnic nebo terapeutických komunit. Léčba je komplikovaná, úspěšnost je poměrně nízká s mírou relapsu dosahující až 69 % v průběhu prvního roku po léčbě a 78 % v průběhu 3 let po absolvování léčby.⁷

Vliv závislosti na funkci a strukturu mozku

U závislých pacientů bývá narušena schopnost upřednostnit dlouhodobě výhodné chování oproti činům, které přinášejí okamžitý subjektivní profit.⁸ Dlouhodobé užívání metamfetaminu dokáže způsobit strukturální narušení mozku, na kterém se významně podílí eflux dopaminu a glutamátu při užití drogy. Narušení kognitivních funkcí při dlouhodobém užívání zahrnuje oblast paměti, pozornosti i exekutivních funkcí. Povzbudivá ale mohou být zjištění o schopnosti mozku se z těchto ran zotavit.⁹ Vyšší riziko relapsu u pacientů se závislostí bylo zjištěno v případě narušení funkce dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) a předního cingula (ACC), tedy oblastí zodpovědných za behaviorální inhibici.¹⁰

V rámci neurobiologického podkladu závislosti je nejčastěji zmiňována role dopaminu. Prakticky všechny doposud známé návykové látky mají schopnost vyvolat výrazné vypavení dopaminu v oblasti ventrálního tegmentu s následným ovlivněním signálů směřujících do ventrálního striata, a také amygdaly, hipokampu, dorsálního striata a prefrontálního kortexu (obr. 1).¹¹

Elevarce hladiny dopaminu v synapsích ve striatu se objevuje v reakci na přirozenou odměnu i na užití návykové látky.^{12,13} Se samotným bažením jsou spojovány neuronové okruhy zahrnující limbický systém. Jednou z primárních oblastí spojovaných s cravingem je nucleus accumbens.¹⁴

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je terapeutická metoda využívající elektromagnetickou indukci k neinvazivní stimulaci mozku. Tato metoda byla schválena evropskou European Medicines Agency (EMA) i americkou Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu deprese. Její terapeutický potenciál je zkoumán v mnoha dalších indikacích (auditivní halucinace, negativní příznaky schizofrenie, tinnitus, impulzivita atd.) a v posledních letech se několik vědeckých týmů zabývalo i možností léčby závislosti a redukce bažení po droze. Nejvíce dat je zatím dostupných v případě alkoholu a tabáku.¹⁵ V tomto článku se budeme zabývat dosud publikovanými důkazy týkajícími se možného vlivu rTMS na craving a udržení abstinence u pacientů závislých na stimulanciích. Při běžné rTMS využíváme cívku ve tvaru číslice 8 (figure of eight coil), touto cívkou jsme schopni zasáhnout oblasti mozkové kůry přibližně 1,5 cm od povrchu hlavy. Novějším typem cívky, která je využívána v některých studiích referovaných v tomto článku, je tzv. H-coil, díky které by mělo (dle dosavadních znalostí) být možné cílit i na hlubší struktury mozku.¹⁶ Stimulace pomocí této cívky je nazývána také hluboká transkraniální magnetická stimulace (dTMS). Důležitým parametrem stimulace je

její frekvence. Při určitém zjednodušení jsme schopni říct, že stimulací o nízké frekvenci snížíme excitabilitu stimulované oblasti a naopak vysokofrekvenční stimulací je možné excitabilitu zvýšit.^{17,18} Dalším parametrem stimulace je intenzita, která se stanovuje individuálně. V protokolech je udávána v procentech klidového motorického prahu (anglicky resting motor threshold – RMT). Intenzita stimulace odpovídající RMT je výkon přístroje (udávaný v procentech maximálního výkonu daného zařízení), který vyvolá motorický evokovaný potenciál. Zevrubně se jednotlivými parametry v nedávné minulosti zabývali Jakub Albrecht et al., kteří souhrn aktuálních poznatků publikovali v roce 2017.¹⁹

Dorsolaterální prefrontální kortex jako nejčastější cílová struktura rTMS u závislosti

Dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC) je vzhledem k jeho umístění blízko k povrchu hlavy strukturou v centru zájmu mnoha studií využívajících rTMS. V rámci závislosti je důležité jeho zapojení do fronto-striálních okruhů a jeho funkce v oblasti exekutivní kontroly. DLPFC hraje důležitou roli ve schopnosti jedince upřednostnit dlouhodobý profit při rozhodování a důležitou funkci plní také u behaviorální inhibice.^{20,21} Jedná se o strukturu spojenou s vyššími psychickými funkcemi zapojenými do zpracování informací v rámci systému odměny a motivace – jeho role nespočívá v posuzování, zda je podnět pro jedince negativní nebo pozitivní, ale významnou měrou ovlivňuje behaviorální reakci na tyto podněty.²² V minulosti se do popředí kladlo jeho spojení s paměťovými funkcemi, a tedy vyvoláváním vzpomínek na užití drogy v přítomnosti určitého podnětu.²³ Novější studie využívající zobrazovací metody se ale přiklánějí spíše k interpretaci, že DLPFC integruje informace o vnitřním stavu jedince (aktuální touha po droze, odvykací stav apod.) a tyto využívá k regulaci následného chování.²⁴ Efekt rTMS cílené na DLPFC může být spojen s faktem, že takto mířená stimulace vyvolává uvolnění dopaminu v nucleus accumbens a závislost je spojená s dopaminergní dysregulací v této oblasti. Během odvykání od různých návykových látek byly v této oblasti pozorovány nižší hladiny extracelulárního dopaminu.²⁵

METODY

Studie byly vyhledávány pomocí Web Of Science s časovým omezením od roku 2000 do současnosti. K vyhledání byl použit tento řetězec: TITLE: ((rtms OR „transcranial magnetic stimulation“ OR tms OR dtms OR tbs OR itbs OR ctbs OR „theta burst stimulation“) AND (ecstasy OR MDMA OR Methylenedioxyamphetamine OR cocaine OR meth OR methamphetamine)). Do hlavní části tohoto článku byly zařazeny studie zkoumající vliv rTMS přímo na craving, udržení abstinence nebo na množství užívané drogy (tab. 1).

VÝSLEDKY

rTMS a závislost na kokainu

V době psaní tohoto přehledu byly publikovány výsledky 8 studií zabývajících se využitím rTMS u závislosti na kokainu. Většina vědeckých týmů zaměřila stimulaci na dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC; levý/pravý/bilaterálně). Dvě publikované studie prezentovaly výsledky stimulace pomocí hluboké rTMS (dTMS). Většina studií zabývajících se cravingem zkoumala spouštěčem vyvolané bažení (anglicky „cue-induced craving“), kdy byli účastníci nejprve vystaveni podnětům souvisejícím s užíváním návykové látky (fotografie/ videa/předměty) a následně hodnotili (převážně na vizuální analogové škále) aktuální intenzitu bažení.

Jako první své výsledky publikovali Camprodón et al.²⁶ V rámci své randomizované studie využívající zkřížený (crossover) design zkoumali krátkodobý vliv jednoho sezení rTMS na craving u 6 mužů závislých na kokainu po absolvování detoxifikace. Porovnávali efekt vysokofrekvenční stimulace na pravý vs. levý DLPFC s týdenním obdobím mezi jednotlivými sezeními. Bažení pokleslo (statisticky významně) ihned po stimulaci pravého DLPFC, při hodnocení po 4 hodinách od stimulace již ale pokles nepřetrvával. Při stimulaci levého DLPFC žádný statisticky významný efekt autoři nepozorovali.

První studie, která zahrnovala opakovaná sezení,²⁷ pracovala s dopaminovou hypotézou závislosti a s regulační úlohou DLPFC. Pacienti po absolvování detoxifikace prošli 10 sezeními vysokofrekvenční (15Hz) rTMS zaměřené na levý DLPFC. Autoři pozorovali postupný pokles touhy po droze s významnou redukcí po 7. sezení. V tomto případě se jednalo o studii bez kontrolní skupiny, kde všech 36 subjektů podstoupilo aktivní léčbu.

Kolektiv Chiary Rapinesi²⁸ zkoumal vliv hluboké rTMS (dTMS) u 7 pacientů závislých na kokainu. Stejně jako v předchozím případě se jednalo o studii bez kontrolní skupiny. Cílovou strukturou zde byl DLPFC bilaterálně. Účastníci celkem absolvovali 12 sezení vysokofrekvenční (15Hz) dTMS během 4 týdnů. Během aktivní části studie došlo k významné redukci cravingu, během následného sledování („follow-up“) ale míra bažení opět vzrostla.

První dvojité zaslepená studie vzešla od týmu Corinny Bolloni.²⁹ Bolloni ve své pilotní studii hodnotila efekt rTMS na užívání kokainu pomocí toxikologické analýzy z vlasů. Shodně s předchozími studii používala stimulaci vysokofrekvenční dTMS bilaterálně na DLPFC. Užívání kokainu hodnotila před stimulací a po ní a následně ještě během půlročního sledování. Následná analýza dat neukázala statisticky významný rozdíl mezi skupinami, což mohlo být způsobeno malým vzorkem subjektů (celkem 18) vzhledem k tomu, že trend snižování abúzu kokainu byl pozorován pouze u aktivní skupiny.

Větší vzorek předkládají Terraneo et al.³⁰ v rámci své pilotní studie. V tomto případě bylo zahrnuto celkem 32 pacientů závislých na kokainu (z toho 29 studií dokončilo) rozdělených do aktivní a kontrolní skupiny. Oproti práci Corinny Bolloni se ale jednalo o otevřené hodnocení bez zaslepení. Pacienti v aktivní skupině absolvovali v první

Tab. 1. Přehled parametrů a výsledků studií zabývajících se využitím rTMS u závislosti na stimulantních

Autoři	Rok	Látka	n	Kontrolní skupina	Shamová stimulace	Cílová struktura stimulace	Metoda stimulace	Protokol	Výsledky	Metody hodnocení
Camprodon et al.	2007	kokain	6	Zkřížená studie	ne	pravý/levý DLPFC	rTMS	po 1 sezení na každou stranu, 10 Hz, 10s train, 1 min intertrain, 2000 pulsů/sezení, 90% RMT	redukce cravingu po stimulaci pravého DLPFC, žádná změna u levého DLPFC, žádný rozdíl po 4 hodinách	craving – VAS
Politi et al.	2008	kokain	36	ne	ne	levý DLPFC	rTMS	10 sezení 1x denně, 15 Hz, 2s train, 30s intertrain, 600 pulsů/sezení, 100% RMT	postupná redukce cravingu	hodnocení jednotlivých symptomů souvisejících s cravingem 0-3
Rapinesi et al.	2016	kokain	7	ne	ne	DLPFC bilat.	dTMS	12 sezení 1x denně, 15 Hz, 2s train, 20s intertrain, 600 pulsů/sezení, 100% RMT	pokles cravingu v průběhu stimulace, nárůst během follow-up	craving – VAS
Bolloni et al.	2016	kokain	18	ano	ano	DLPFC bilat.	dTMS	12 sezení 1x denně, 10 Hz, 5s train, 15s intertrain, 1000 pulsů/sezení, 100% RMT	žádný rozdíl mezi skupinami, trend snižování pouze u aktivní skupiny	analýza z vlasů
Terraneo et al.	2015	kokain	29	ano	ne	levý DLPFC	rTMS	8 sezení (prvních 5 1x denně a poté 3 1x týdně), 15 Hz, 4s train, 15s intertrain, 2400 pulsů/sezení, 100% RMT	významný rozdíl ve změně cravingu i v míře relapsu	craving – VAS, drogový test z moči
Hanlon et al.	2015	kokain	11	Zkřížená studie	ano	levý DMPFC	ctBS	1 sezení, 1 train: 120 s, série 3 pulsů ve frekvenci 50 Hz, to celé ve frekvenci 5 Hz, 1800 pulsů/train, 60s intertrain, 110% RMT	zvýšení cravingu po shamové stimulaci, snížení u 5 z 11 subjektů v aktivní skupině	craving – VAS
Martinez et al.	2018	kokain	18	ano	ano	mPFC, ACC	dTMS	13 sezení 1x denně, 10 Hz, 3s train, 20s intertrain, 1200 pulsů/sezení/1 Hz celkem 900 pulsů/sezení, postupně navýšení 90–110% RMT	snížení selfadministrace kokainu po 13 sezeních u vysokofrekvenční stimulace, žádný efekt na craving	craving – VAS, self administrace kokainu
Pettorruso et al.	2019	kokain	16	ne	ne	levý DLPFC	rTMS	20 sezení, 2x denně + udržovací rTMS 2 týdny 1x týdně po 2 sezeních, 4s train, 15s intertrain, 2400 pulsů/sezení, 100% RMT	Snížení cravingu po konci udržovací léčby, žádná změna po 2 týdnech. 9 ze 16 účastníků mělo negativní test v moči na metamfetamin	Craving – Cocaine Selective Severity Assessment drogový test v moči
Li et al.	2013	matamfetamin	10	Zkřížená studie	ano	levý DLPFC	rTMS	1 sezení 1 Hz, celkem 900 pulsů 100% RMT	zvýšení cravingu po nízkofrekvenční stimulaci	craving – VAS
Liu et al.	2017	metamfetamin	50	ano	ano	levý/pravý DLPFC	rTMS	5 sezení, 10 Hz, 5s train, 10s intertrain, 2000 pulsů/sezení/ 1 Hz, celkem 600 pulsů/sezení, 100% RMT	redukce cravingu u všech aktivních protokolů	craving – VAS
Su et al.	2017	metamfetamin	30	ano	ano	levý DLPFC	rTMS	5 sezení, 10 Hz, 5s train, 10s intertrain, 1200 pulsů/sezení, 80% RMT,	významný rozdíl v redukci cravingu ve prospěch aktivní stimulace	craving – VAS
Liu et al.	2019	metamfetamin	90	ano	ano	levý DLPFC	rTMS	20 sezení, 10 Hz, 5s train, 10s intertrain, 2000 pulsů/sezení, 100% RMT	redukce cravingu v aktivní skupině	craving – VAS

Pozn.: ACC = přední cingulum, ctBS = kontinuální theta burst stimulace, DLPFC = dorsolaterální prefrontální kortex, DMPFC = dorsomedální prefrontální kortex, dTMS = hluboká magnetická stimulace, mPFC = mediální prefrontální kortex, n = počet subjektů, RMT = křídový motorický práh, rTMS = repetitivní transkraniální magnetická stimulace, VAS = vizuální analogová škála.

fázi celkem 8 sezení vysokofrekvenční stimulace zaměřené na levý DLPFC (1. týden 1× denně, poté ještě po dobu 3 týdnů 1 sezení týdně). V první fázi pozorovali autoři významný rozdíl v bažení mezi jednotlivými skupinami. Stejně tak byl významný rozdíl v relapsu, kdy již během první fáze se k užívání drogy nevrátili pouze 3 pacienti z kontrolní skupiny oproti 11 ze skupiny aktivní. Ve druhé (devítitýdenní) fázi si pacienti z kontrolní skupiny mohli zvolit, zda přejdou do skupiny aktivní (1 sezení rTMS týdně), což většina využila. Ve druhé fázi autoři nezjistili významný rozdíl mezi skupinou primárně aktivní a skupinou původně kontrolních pacientů, kteří do aktivní skupiny přešli.

S novým přístupem k volbě místa stimulace přišla Colleen A. Hanlon.²¹ Namísto zacílení na DLPFC, a tím na okruhy zajišťující exekutivní kontrolu, se zaměřila na okruhy zahrnující limbický systém. Součástí těchto okruhů je i nucleus accumbens, které je považováno za jednu z primárních oblastí podílejících se na bažení. S oblastí ventrálního striata (caudatum a nucleus accumbens) je funkčně spojen orbitální a mediální prefrontální kortex. Na základě těchto faktů autoři předpokládali, že stimulací mediálního prefrontálního kortexu (mPFC) mohou craving ovlivnit více přímo. Zároveň se od ostatních dosud zmíněných studií lišili využitím theta burst stimulace (TBS), kdy jsou do mozku aplikovány vždy 3 pulzy o frekvenci 50 Hz, které se opakují ve frekvenci 5 Hz v případě kontinuální TBS (cTBS). V případě intermitentní TBS (iTBS) je tato stimulace prokládána několikavteřinovými pauzami (např. 2s stimulace, 8s pauza).³¹ Ve své studii Hanlon et al. zaměřili cTBS na mPFC za účelem snížení excitability této oblasti. Do jejich jednostranně zaslepené placebem kontrolované studie zahrnuli 11 pacientů závislých na kokainu, kteří absolvovali jedno sezení aktivní a jedno shamové stimulace. Výsledky ukázaly zvýšení bažení po shamové stimulaci, po aktivní stimulaci pozorovali redukci cravingu u 6 pacientů, u 5 nedošlo k žádné změně.

Na odlišnou oblast mozku než většina studií se zaměřil také tým kolem Diany Martinez.³² Publikovali pilotní studii, ve které pomocí dTMS shodně se studií Hanlon et al. stimulovali mediální prefrontální kortex (mPFC) a navíc ještě přední cingulum (ACC). Třetina subjektů byla stimulována nízkou frekvencí, třetina vysokou a třetina podstoupila shamovou stimulaci. Následně autoři hodnotili chování související s preferencí kokainu (v originále „cocaine-seeking“), kdy participanti dostávali na výběr mezi 12 mg kokainu a 5 dolary. Tuto volbu podstupovali před zahájením, po 4. dni aplikace a po 3 týdnech. Dále účastníci hodnotili intenzitu své touhy po droze. Byly pozorovány tendence ke zvýšení příjmu kokainu od začátku studie do 2. hodnocení u všech skupin, stejně tak tendence ke zvýšení příjmu mezi 1. a 2. hodnocením u vysokofrekvenční skupiny. U vysokofrekvenční skupiny byl pozorován pokles užitých dávek ve třetí fázi (po 13 sezeních rTMS), u ostatních skupin tato změna pozorována nebyla. Rozdíl ve třetí fázi mezi vysokofrekvenční a nízkofrekvenční skupinou byl významný, rozdíl mezi vysokofrekvenční a shamovou stimulací se významnosti blížil. Vliv na craving pozorován nebyl.

V roce 2018 Maenia Scarpino publikovala protokol k další studii zabývající se využitím rTMS u kokainu.

V jejich studii plánují využít vysokofrekvenční (15Hz) rTMS ke stimulaci levého DLPFC 1× denně po dobu tří týdnů.³³

Nejnoveji publikovaná data pocházejí od týmu Pettorusso et al.³⁴ Jedná se o open-label studii proveditelnosti, která jako první využívá intenzifikovaný protokol s vysokofrekvenční (15Hz) stimulací levého DLPFC aplikovanou 2× denně po dobu 2 týdnů a následně 2 týdny udržovací léčby, kdy pacienty stimulovali taktéž dvakrát během jednoho dne, ale pouze jedenkrát týdně. Po 4 týdnech mělo 9 ze 16 participantů, kteří studii dokončili, negativní test z moči na kokain (v úvodu byly testy u všech participantů pozitivní). Redukce bažení oproti počátku byla pozorována pouze na konci udržovací léčby.

Zajímavé poznatky do této oblasti přinesli T. E. Kearney-Ramos et al.,³⁵ kteří u pacientů se závislostí na kokainu nezkoumali přímo vliv rTMS na craving nebo abstinenci, ale zaměřili se na změnu reakce na spouštěč (v originále „cue-reactivity“) ve striatu – tedy změnu prokrvení v této oblasti po vystavení subjektu spouštěči. Aktivitu striata měřili pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) před cTBS sezením a po něm. Jednalo se o jednostranně zaslepenou studii se zkříženým designem. Výsledky neukázaly statisticky významný rozdíl ve změně aktivity po aktivní vs. shamové stimulaci. Při analýze interindividuálních rozdílů ale autoři zjistili, že u pacientů, kteří vykázali vysokou míru mozkové reakce na spouštěč před stimulací, došlo ke statisticky významné redukci této aktivity ve striatu a naopak u pacientů s nízkou reaktivitou před stimulací došlo následkem aktivní stimulace ke statisticky významnému nárůstu. Guterstarn et al.³⁶ pomocí fMRI prokázali výraznou aktivaci striata, cingulárního kortexu a okcipitotemporální vizuálně pozornostní sítě v reakci na podnět spojený s drogou.

rTMS a závislost na metamfetaminu

Na poli metamfetaminové závislosti byly zatím publikovány výsledky pouze 4 studií zabývajících se primárně vlivem rTMS na craving nebo užívání metamfetaminu,^{37–40} v jedné studii je vliv rTMS na bažení popsán jako jeden z vedlejších výstupů.⁴¹ Tyto studie se navíc výrazně lišily v metodice. Nejslibnější výsledky přinesla jediná dvojité zaslepená randomizovaná studie.³⁹

Li et al.³⁷ na 10 subjektech zkoumali akutní efekt jednorázové nízkofrekvenční stimulace levého DLPFC. Subjekty prošly sezením s aktivní a shamovou stimulací v jednom dni s odstupem jedné hodiny, pořadí jednotlivých stimulací bylo randomizováno. Po aktivní stimulaci došlo ve srovnání se shamovou ke zvýšení bažení po zneužívané látce.

Kolektiv vědců kolem Liu³⁸ zkoumal efekt rTMS u kombinací nízkofrekvenční i vysokofrekvenční stimulace na DLPFC na levé i pravé straně na craving u závislých na metamfetaminu. Tímto vznikly 4 různé protokoly, kdy každý z nich byl testován na 10 pacientech, dalších 10 participantů absolvovalo shamovou stimulaci. Intenzita touhy po droze poklesla u všech aktivních protokolů po první stimulaci a efekt přetrval i po pěti dnech stimulace, v kontrolní skupině tento efekt pozorován nebyl. Nepozorovali žádný významný rozdíl mezi jednotlivými protokoly, což si

vysvětlují interindividuální variabilitou, nelze ale vyloučit podíl placebo efektu.

V úvodu této části zmíněnou dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii publikovali Hang Su et al.³⁹ Tito autoři zkoumali vliv vysokofrekvenční stimulace levého DLPFC na craving u 30 mužů závislých na metamfetaminu. Stimulovali intenzitou 80 % RMT (původních 100 % nebylo participanty tolerováno). Dosáhli významného snížení bažení u subjektů ve skupině s aktivní stimulací oproti skupině podstupující stimulaci shamovou. Ve vedlejších škálách (deprese, anxiety, spánek) nebyl mezi skupinami pozorován rozdíl.

Nejnovější publikovaná studie⁴⁰ zahrnovala pouze ženy, ale její nespornou výhodou je počet 90 participantek. Z tohoto počtu bylo 52 účastnic zařazeno do aktivní skupiny a tyto absolvovaly 20 sezení během 4 týdnů, kdy probíhala vysokofrekvenční (10Hz) rTMS zaměřená na levý DLPFC. Výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl v redukci cravingu mezi aktivní a kontrolní skupinou 30. den od zahájení stimulace a tento rozdíl přetrvával i po dalším měsíci. Nevýhodou této studie je ale chybějící skupina se shamovou stimulací (kontrolní skupina byla léčena klasicky), a tedy i zaslepení, není tedy možné vyloučit možný placebo efekt magnetické stimulace.

Liang et al.⁴¹ svou práci nezaměřili přímo na craving nebo užívání drogy, ale cílili na odvykací symptomy účastníků závislých na metamfetaminu. Jejich studie byla dvojitě zaslepená a použili zde vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC, celkem 10 sezení. Hodnocení bažení bylo jedním z vedlejších výstupů. Výsledky ukázaly významný rozdíl ve změně odvykacích symptomů, bažení, kvality spánku, náladě. Odvykací symptomy ustoupily v obou skupinách, spouštěčem vyvolaný craving klesl významně pouze v aktivní skupině, stejný rozdíl mezi skupinami byl pozorován i u potíží se spánkem, a také v případě deprese a úzkosti.

Stranou výše popsanych studií stojí práce Clarka et al.⁴² Ti ve své hypotéze spojili fakt, že okamžitý efekt amfetaminu je využíván u zdravých dobrovolníků jako model mánie a zároveň stimulace pravého prefrontálního kortexu je zmiňována jako možný způsob léčby manických symptomů. Snažili se ukázat, zda je možné pomocí rTMS ovlivnit samotný vliv metamfetaminu na člověka skrze ovlivnění vyplavení dopaminu. rTMS ale neměla na účinky metamfetaminu žádný efekt, z čehož autoři usuzují, že terapeutický efekt rTMS by měl spočívat v jiném mechanismu, než je modulace funkce dopaminu.

DISKUSE A ZÁVĚR

Jak bylo ukázáno ve výsledcích, bylo prozatím publikováno 12 studií zabývajících se potenciálem rTMS v léčbě závislosti na stimulanciích. Výsledky publikovaných studií zatím zůstávají nekonzistentní a není možné učinit jednoznačný závěr o účinnosti rTMS v léčbě závislosti na stimulanciích. Mezi jednotlivými studii jsou výrazné rozdíly v metodice – liší se parametry stimulace i oblast, na kterou je stimulace zaměřena. Ve většině studií chybí dvojitě zaslepení a někdy i kontrolní skupina se shamovou stimulací za účelem vyloučení, nebo alespoň omezení vlivu placebo efektu stimulace. Důležitým omezením je také

převážně malý vzorek participantů. Většina týmů ve svých studiích využívala vysokofrekvenční rTMS aplikovanou na dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC), další možnosti ale přináší i hluboká rTMS (dTMS) s možností ovlivnění hlubších struktur. Tuto metodu prozatím využily dvě studie. Pomocí hluboké stimulace bychom mohli být v budoucnu schopni zacílit stimulaci na okruhy zahrnující limbický systém (a tím specifičtěji cílit na craving). Žádná z prezentovaných studií ale (i s ohledem na malý vzorek pacientů) nepřinesla přesvědčivé výsledky.^{21,32}

Další novější modalitou je theta burst stimulace (TBS). Tento způsob stimulace prokázal podobný efekt na dlouhodobé zvýšení/snížení excitability mozkové kůry jako rTMS při výrazně kratší době stimulace.⁴³ TBS (konkrétně inhibiční cTBS) byla využita pouze v jedné zde referované studii, a to pouze v rámci jednoho sezení při zkříženém designu studie.²¹ Do budoucna jsou tedy vysoce žádoucí další studie za účelem ověření účinnosti tohoto typu stimulace u pacientů závislých na stimulanciích. V případě účinnosti by protokoly s TBS dokázaly zvýšit komfort pacientů zkrácením celkové doby stimulace při zachování efektu léčby.

Slibné výsledky podporující možný vliv rTMS na redukci bažení přinesly dvě poměrně silné studie. První z nich je studie Su et al.³⁹ s ohledem na dvojitě zaslepení, jasné výsledky a v porovnání s mnoha dalšími studii dostatečný počet subjektů (celkem 30). Druhou je práce Liu et al.,⁴⁰ která se vyznačuje zdaleka největším množstvím zúčastněných subjektů (celkem 90), je ale limitována absencí skupiny se shamovou stimulací.

Pokud bychom měli uvažovat o rTMS jako o léčbě závislosti na stimulanciích, je důležitou otázkou délka trvání efektu stimulace. Data v této oblasti jsou zatím nedostatečná. Trvání efektu terapie hodnotili autoři pouze jedné studie v případě metamfetaminu⁴⁰ a jedné u kokainu.²⁸ U metamfetaminové závislosti prokázali autoři přetrvávající rozdíl v poklesu bažení mezi aktivní a kontrolní skupinou pacientek závislých na metamfetaminu i 1 měsíc po ukončení stimulace,⁴⁰ studie hodnotící tento aspekt u kokainu pozorovala opětovný nárůst touhy po droze po měsíci od ukončení stimulace, úroveň bažení ale zůstala nižší než před zahájením stimulace.²⁸ Tato data nahrávají využití udržovací stimulace – tedy další sezení navazující na akutní fázi terapie v nižší četnosti (např. 1× týdně nebo méně). Tento model je popsán v jedné zde prezentované studii, kde byl použit ve druhé fázi výzkumu.³⁰ Vzhledem k tomu, že v této fázi do aktivní skupiny přestoupila i většina původní kontrolní skupiny, nebylo možné hodnotit efekt udržovací stimulace oproti jinému způsobu léčby nebo oproti placebo.

U závislosti obecně byl zjištěn větší efekt opakovaných sezení a také delších sezení s lineárním vztahem mezi „dávkou“ a odpovědí na léčbu.⁴⁴ Dávku můžeme definovat dle Albrechta et al. jako „energii (dodanou magnetickou indukci) a počet pulzů aplikovaných pod určitou frekvencí“.¹⁹ Některé studie u jiných indikací naznačují souvislost mezi efektem terapie a celkovým počtem stimulů.^{45,46} Jednou z možností, jak aplikovat větší množství magnetických pulsů za kratší čas, jsou intenzifikované protokoly, kdy probíhá několik stimulačních sezení během jednoho dne. Výsledky tohoto způsobu stimulace přinesla prozatím

pouze jedna otevřená pilotní studie s malým počtem pacientů.³⁴ Dvě studie využívající intenzifikovaný protokol u pacientů závislých na kokainu jsou aktuálně zaregistrovány na serveru clinicaltrials.gov s předpokládaným dokončením v prosinci 2019, respektive v prosinci 2020.^{47,48}

Obecně je rTMS považována za bezpečnou metodu u pacientů závislých na stimulacích. Přesto je potřeba zmínit článek Vaughn R. Steele⁴⁹ popisující krátkou epizodu mimovolných pohybů ruky u pacientky závislé na kokainu hodnocených jako možný fokální záchvat následující 10–15 minut po iTBS. Druhou nežádoucí událostí, kterou zmiňují, je rozvoj psychotického stavu 13 dní po ukončení aktivní fáze u pacientky závislé na kokainu. Tato epizoda odezněla po 4 hodinách od podání 10 mg olanzapinu per os a její vznik je dáván do souvislosti i s užíváním kokainu, THC a alkoholu během období od ukončení aktivní stimulace a vznikem psychotických symptomů. Je třeba mít také na paměti, že užívání návykových látek může ovlivnit motorický práh,⁵⁰ a tudíž stimulační intenzitu, vyšší stimulační intenzita pak může přinášet nežádoucí účinky a horší toleranci z důvodu bolesti v místě stimulace. V několika studiích referovaných v tomto přehledu museli autoři během studie snižovat intenzitu stimulace pro intoleranci.

V tomto roce byla publikována rozsáhlá práce mezinárodního týmu odborníků z oblasti neuromodulace zabývající se metodikou výzkumu rTMS a transkraniální elektrické stimulace u látkových i nelátkových závislostí.⁵¹ Práce tohoto týmu si klade za cíl nasměrovat další výzkum

mozkové stimulace u závislých pacientů směrem k rozsáhlejším a transparentním studiím, které přispějí k ověření účinnosti popisovaných metod a k nastavení nejučinnějších parametrů stimulačních protokolů. Představit zde všechny důležité body této práce je nad možnosti tohoto článku. Jedním z možných směrů budoucího výzkumu dle autorů mohou být studie zkoumající skupiny pacientů s konkrétním typem závislého chování napříč různými látkami namísto současného zařazování dle zneužívané látky, což by mohlo přispět k nastavení indikačních kritérií a výběru určitých subtypů závislostí, u kterých by pacienti ze stimulačních metod (případně konkrétních protokolů) mohli nejvíce profitovat. Tento postup by neurostimulační metody mohl posunout více směrem k individualizované léčbě. Celkově je do budoucna kladen důraz na transparentnost prováděného výzkumu, se kterým je spojena registrace a uveřejnění designu studie před zapojením prvního subjektu (např. na Clinicaltrials.gov) a také podrobný popis všech parametrů stimulace, způsobu zaslepení (včetně úspěšnosti zaslepení), popis rozložení relevantních demografických údajů atd. tak, aby výsledky konkrétní studie byly snadno ověřitelné a zopakovatelné.

Z doposud publikovaných výsledků celkově vyplývá, že rTMS by mohla být účinná v léčbě závislosti na stimulacích. Výsledky ale zůstávají prozatím nekonzistentní, parametry stimulace jsou různorodé, chybí dostatečné množství dvojité zaslepených studií. Další experimenty nadále probíhají.

LITERATURA

- Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti. Stimulancia podrobně. Úřad vlády ČR 2014 [online]. [cit. 2019-11-02] Dostupné z: www.drogy-info.cz/index.php/drogo-va_situace/ilegalni_drogy/stimulancia/stimulancia_podrobne.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2019: trends and developments. Luxembourg: Publication Office of the European Union 2019. 94.
- Staff E. Stimulant Drug Types, Effects & Addiction Signs [online]; 2019. American Addiction Centers. [cit. 2019-08-10]. Dostupné z: <https://americanaddictioncenters.org/stimulant-drugs>.
- Mravčík V, Chomynová P, Grohmanová K, Janíková B, Černíková T, Rous Z et al. O stavu ve věcech drog v České republice v roce 2017. Praha: Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti 2018: 281.
- Elkashaf A, Vocci F, Hanson G et al. Pharmacotherapy of Methamphetamine Addiction: An Update. *Subst Abuse* 2008; 29 (3): 31–49.
- Sayette MA, Shiffman S, Tiffany ST et al. The measurement of drug craving. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2): 189–210.
- Brecht ML, Herbeck D. Time to relapse following treatment for methamphetamine use: a long-term perspective on patterns and predictors. *Drug Alcohol Depend* 2014; 139: 18–25.
- Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiat* 2018; 175 (8): 729–740.
- Marshall JF, O'Dell SJ. Methamphetamine influences on brain and behavior: Unsafe at any speed? *Trends Neurosci* 2012; 35 (9): 536–545.
- Fattore L, Diana M. Drug addiction: An affective-cognitive disorder in need of a cure. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 65: 341–361.
- Morales M, Pickel VM. Insights to drug addiction derived from ultrastructural views of the mesocorticolimbic system: Morales & Pickel. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012; 1248 (1): 71–88.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85 (14): 5274–5278.
- Ray LA, Roche DJO. Neurobiology of Craving: Current Findings and New Directions. *Curr Addict Rep* 2018; 5 (2): 102–109.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18 (3): 247–291.
- Coles AS, Kozak K, George TP. A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict* 2018; 27 (2): 71–91.
- Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24 (1): 31–38.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120 (12): 2008–2039.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1998; 108 (1): 1–16.
- Albrecht J, Mareš T, Jaššová K, Raboch J, Anders M. Stimulační parametry

- repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě neuropsychiatrických onemocnění – protokoly a lokalizace. *Čes a slov Psychiat* 2017; 113 (4): 158–165.
20. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005; 8 (11): 1458–1463.
 21. Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW et al. What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res* 2015; 1628 (Pt A): 199–209.
 22. Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice *AJP* 2005; 162 (8): 1403–1413.
 23. Grant S, London ED, Newlin DB et al. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93 (21): 12040–12045.
 24. McBride D, Barrett SP, Kelly JT, Aw A, Dagher A. Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (12): 2728–2738.
 25. Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res* 1992; 593 (2): 314–318.
 26. Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih M-C, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 86 (1): 91–94.
 27. Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily Sessions of Transcranial Magnetic Stimulation to the Left Prefrontal Cortex Gradually Reduce Cocaine Craving. *American Journal on Addictions* 2008; 17 (4): 345–346.
 28. Rapinesi C, Del Casale A, Di Pietro S et al. Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neuroscience Letters* 2016; 629: 43–47.
 29. Bolloni C, Panella R, Pedetti M et al. Bilateral Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Cocaine Intake: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry* 2016; 7 (Art. 133): 1–6.
 30. Terraneo A, Leggio L, Saladini M et al. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology* 2016; 26 (1): 37–44.
 31. Suppa A, Huang Y-Z, Funke K et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul* 2016; 9 (3): 323–335.
 32. Martinez D, Urban N, Grasseti A et al. Transcranial Magnetic Stimulation of Medial Prefrontal and Cingulate Cortices Reduces Cocaine Self-Administration: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 18.
 33. Scarpino M, Lanzo G, Salimova M et al. Efficacy of high-frequency (15 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left premotor cortex/dorsolateral prefrontal cortex in decreasing cocaine intake (the MagneTox study): A study protocol for a randomized placebo-controlled pilot trial. *Neurophysiol Clin-Clin Neurophysiol* 2019; 49 (1): 1–9.
 34. Pettorrusso M, Martinotti G, Santacroce R et al. rTMS Reduces Psychopathological Burden and Cocaine Consumption in Treatment-Seeking Subjects With Cocaine Use Disorder: An Open Label, Feasibility Study. *Front Psychiatry* 2019; 10: 621.
 35. Kearney-Ramos TE, Dowdle LT, Mithoefer OJ et al. State-Dependent Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Continuous Theta Burst Stimulation on Cocaine Cue Reactivity in Chronic Cocaine Users. *Front Psychiatry* 2019; 10: 317.
 36. Guterstam J, Jayaram-Lindstrom N, Berrebi J et al. Cue reactivity and opioid blockade in amphetamine dependence: A randomized, controlled fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2018; 191: 91–97.
 37. Li X, Malcolm RJ, Huebner K et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increases cue-induced craving for methamphetamine: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133 (2): 641–646.
 38. Liu Q, Shen Y, Cao X et al. Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *Am J Addict* 2017; 26 (8): 776–779.
 39. Su H, Zhong N, Gan H et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: A randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2017; 175: 84–91.
 40. Liu T, Li Y, Shen Y, Liu X, Yuan T-F. Gender does not matter: Add-on repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for female methamphetamine dependents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2019; 92: 70–75.
 41. Liang Y, Wang L, Yuan T-F. Targeting Withdrawal Symptoms in Men Addicted to Methamphetamine With Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75 (11): 1199–1201.
 42. Clark L, McTavish SFB, Harmer CJ et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to right prefrontal cortex does not modulate the psychostimulant effects of amphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3 (4): 297–302.
 43. Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr* 2010; 22 (4): 294–306.
 44. Song S, Zilverstand A, Gui W, Li H, Zhou X. Effects of single-session versus multi-session non-invasive brain stimulation on craving and consumption in individuals with drug addiction, eating disorders or obesity: A meta-analysis. *Brain Stimul* 2019; 12 (3): 606–618.
 45. Park JH, Noh T-S, Lee JH et al. Difference in Tinnitus Treatment Outcome According to the Pulse Number of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Otol Neurotol* 2015; 36 (8): 1450–1456.
 46. Jorge RE, Robinson RG. Treatment of late-life depression: a role of non-invasive brain stimulation techniques. *Int Rev Psychiatry* 2011; 23 (5): 437–444.
 47. Martinotti G, Pettorrusso M. Transcranial Magnetic Stimulation for Cocaine Addiction. [online] 2017. [cit. 2019-09-06]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333460>.
 48. Gonzáles Olvera JJ. Treatment With Transcranial Magnetic Stimulation for Cocaine Addiction: Clinical Response and Functional Connectivity. [online] 2017. [cit. 2019-09-06]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02986438>.
 49. Steele VR, Maxwell AM, Ross TJ et al. Report of transient events in cocaine-dependent volunteer who received iTBS. *Brain Stimul* 2018; 11 (3): 631–633.
 50. Boutros NN, Lisanby SH, Tokuno H et al. Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry* 2001; 49 (4): 369–373.
 51. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 104: 118–140.