

NEINVAZIVNÍ MOZKOVÁ STIMULACE V PSYCHIATRII

Kniha vyšla za laskavé podpory:



MUDr. Pavel ČELAKOVSKÝ
LÉKAŘSKÁ ELEKTRONIKA
+420 602 202 271, drcel@drcel.cz

Daniela a Radana Veselá

Doc. MUDr. Monika Klírová, Ph.D.

NEINVAZIVNÍ MOZKOVÁ STIMULACE V PSYCHIATRII

**Od experimentálního výzkumu
ke klinické aplikaci**

AUTORKA

- **Doc. MUDr. Monika Klírová, Ph.D.**, Národní ústav duševního zdraví, Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK v Praze

RECENZENTI

- **Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA.**, Národní ústav duševního zdraví, Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK v Praze
- **Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych.**, Národní ústav duševního zdraví, Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK v Praze

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se uváděných zdravotnických prostředků a jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o jejich použití, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích a dávkování, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených zdravotnických prostředků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobce daného zdravotnického prostředku, zejména pak informacemi v návodu k použití konkrétního zdravotnického prostředku.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) zdravotnických prostředků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Monika Klírová: NEINVAZIVNÍ MOZKOVÁ STIMULACE V PSYCHIATRII Od experimentálního výzkumu ke klinické aplikaci

© Monika Klírová, 2022

© Maxdorf, 2022

Illustrations © Maxdorf, 2022

Cover layout © Maxdorf, 2022

Cover image © Vambi

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **PhDr. Alena Palčová**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-719-8

Kniha byla vydána pod záštitou
České neuropsychofarmakologické společnosti.



PODĚKOVÁNÍ AUTORKY

Poděkování patří především mému životnímu partnerovi a současně mému kolegovi MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D., který mi dal nejen cenné rady a připomínky k této práci, ale poskytl mi současně s mojí rodinou, rodiči Marií a Oldřichem, dětmi Davidem, Vojtou a Jakubem, všestrannou podporu, trpělivost a porozumění, které mi umožnily věnovat stovky hodin možného společného času mé vědecké a výzkumné činnosti.

Velký dík patří stěžejním zakladatelům Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ) prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D., FCMA, přednostovi Katedry psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., FRCPsych., kteří mě přivedli k vědecké práci a současně mi zajistili podmínky pro přípravu této publikace.

Další dík patří primáři kliniky NUDZ prof. MUDr. Pavlovi Mohrovi, Ph.D. a vedoucímu klinického výzkumu v NUDZ MUDr. Martinu Brunovskému Ph.D., kteří mi zajistili podmínky pro realizaci výzkumných projektů, jež jsou součástí této práce.

V neposlední řadě chci poděkovat našemu neurostimulačnímu týmu NUDZ, jmenovitě Mgr. Veronice Voráčkové, Ph.D., MUDr. Martinovi Hejzlarovi, MUDr. Jiřímu Renkovi, MUDr. Olze Laskov a MUDr. Lence Kostýlkové, kteří se podíleli na dosažení výzkumných výsledků prezentovaných v této práci.

V Praze, únor 2022

Monika Klírová

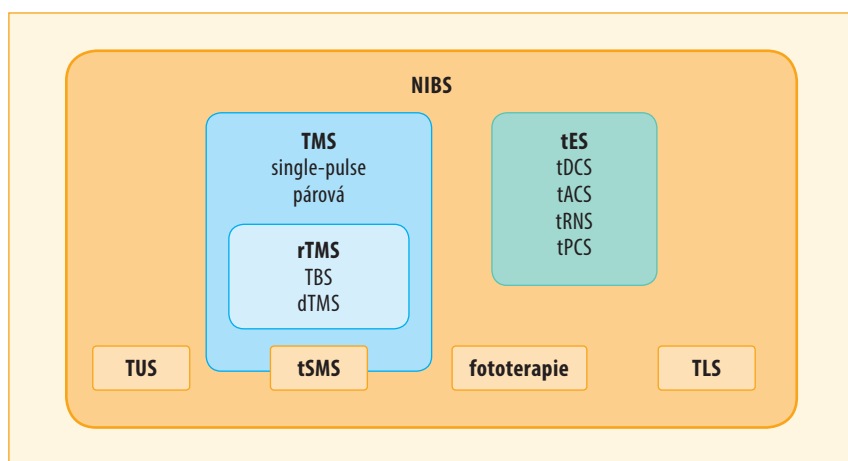
OBSAH

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Poděkování autorky | 7 |
| Předmluva I | 8 |
| Předmluva II | 10 |
| 1 Úvod | 15 |
| 2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace | 17 |
| 2.1 Technické parametry | 18 |
| 2.2 Individuální faktory | 31 |
| 2.3 Bezpečnost | 34 |
| 2.4 Klinická doporučení k rTMS pro jednotlivé diagnózy | 36 |
| 3 Metody transkraniální elektrické stimulace | 44 |
| 3.1 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem | 45 |
| 3.2 Transkraniální stimulace střídavým proudem | 66 |
| 3.3 Jiné tES metody | 81 |
| 4 Ostatní NIBS metody | 83 |
| 4.1 Transkraniální stimulace ultrazvukem | 83 |
| 4.2 Transkraniální stimulace statickým magnetickým polem | 83 |
| 4.3 Fotostimulace | 83 |
| 5 Závěr | 85 |
| 6 Příloha | 86 |
| Vodítka oddělení neurostimulace Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ) pro klinickou aplikaci neinvazivních metod mozkové stimulace (rTMS a tDCS) | 86 |
| 6.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace | 86 |
| 6.2 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem | 90 |
| Přehled použitých zkratk | 95 |
| Seznam ilustrací | 98 |
| Medailonek autorky | 100 |
| Rejstřík | 101 |

1 ÚVOD

V současnosti je řada psychiatrických poruch stále obtížně léčitelná. Stávající léčebné postupy v terapii psychiatrických poruch jsou mnohdy nedostačující a obnáší značné individuální a sociální náklady. Ačkoliv jsou jednotlivé psychiatrické poruchy specifické svými symptomy, jsou i ty značně heterogenní skupinou, což znesnadňuje vývoj a testování účinnosti potenciálních léčebných přístupů. Z těchto důvodů je zásadní formulace nových alternativních terapeutických strategií, které jsou založeny na porozumění jejich základních mechanismů působení.

Techniky neinvazivní stimulace mozku (NIBS) (*obr. 1.1*) jsou potvrzeny jako bezpečné metody se širokou škálou účinků: od ovlivnění molekulárních dějů, přes modifikaci neuronálních sítí až k ovlivnění behaviorálních procesů a léčbu specifických symptomů u neuropsychiatrických poruch.



Obr. 1.1 Metody neinvazivní mozkové stimulace; NIBS – neinvazivní mozková stimulace, TMS – transkranální magnetická stimulace, rTMS – repetitivní TMS, TBS – theta burst stimulace, dTMS – hluboká rTMS, tES – transkranální elektrická stimulace, tDCS – transkranální stimulace stejnosměrným proudem, tACS – transkranální stimulace střídavým proudem, tRNS – transkranální „random noise“ stimulace, tPCS – transkranální stimulace pulzním proudem, tSMS – transkranální stimulace statickým magnetickým polem, TUS – transkranální stimulace ultrazvukem, TLS – transkranální stimulace laserem

V poslední dekádě metody NIBS významně přispěly ke značným pokrokům ve výzkumu v oblasti neurověd. S využitím neurozobrazovacích metod se NIBS staly užitečným nástrojem pro porozumění kognitivním, emocionálním a behaviorálním procesům a mapování intrakortikálních vztahů. Značný vývoj zaznamenal výzkum NIBS v léčbě neuropsychiatrických poruch, kde byly současně navrženy léčebné postupy.

Tato publikace postupně představuje základní NIBS metody, které již našly klinické využití v psychiatrické léčbě, konkrétně repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci, transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem a transkraniální stimulaci střídavým proudem. Seznamuje se základními principy jmenovaných metod, mechanismy působení a parametry. Dále popisuje základní bezpečnostní pravidla pro jejich aplikaci (kontraindikace a nežádoucí účinky) a představuje klinická doporučení (indikace) pro aplikaci u konkrétních diagnóz. Publikace nezahrnuje elektrokonvulzivní terapii (ECT) a tzv. magnetic seizure terapii (MST), které jsou v širším pojetí některými autory rovněž řazeny mezi metody NIBS.

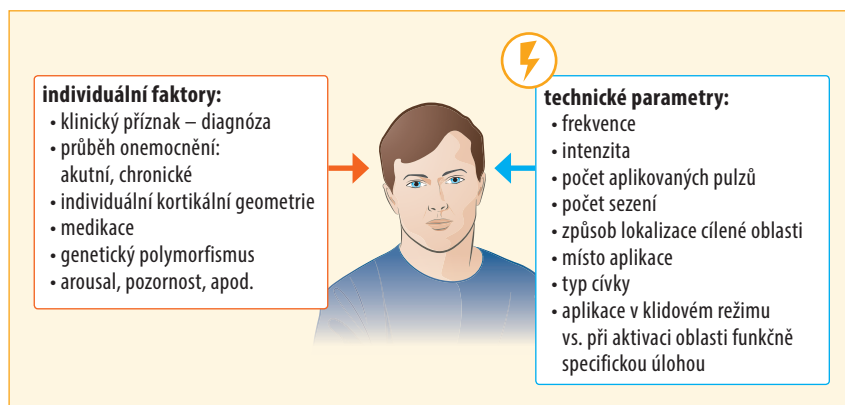
Cílem této práce je spojit původní a klinický výzkum, systematický výzkum (review a metaanalýzy), perspektivy a stanoviska zaměřená na použití technik NIBS v psychiatrické léčbě.

2 REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní neurostimulační metoda, která vychází z principu zákona elektromagnetické indukce (Faradayův zákon). Její aplikace spočívá v administraci krátkých pulzů silného magnetického pole na vybranou kortikální oblast, kde následně dochází k indukci sekundárních elektrických proudů, které působí depolarizaci, nebo naopak hyperpolarizaci buněčných membrán, což vede ke změnám transmembránového napětí a ke změnám iontových kanálů závislých na napětí. Excitace je vyvolána především na ohybech kortiko-kortikálních a kortikospinálních vláken, anebo na nervových zakončeních blízko povrchu kortexu (Ustohal, 2017). TMS nabízí využití jak v diagnostice onemocnění nervového systému, tak ve výzkumu fyziologie senzorických, motorických a kognitivních funkcí a intrakortikálních vztahů (Klířová et al., 2006). Tato metoda umožňuje zkoumat časovou dynamiku mozkových funkcí s vysokým časovým rozlišením (v řádu milisekund), čehož lze využít například ve studiu mapování neuronálních sítí, kde s pomocí souběžného využití funkčně neurovizuálních metod (například evokovaných potenciálů, magnetoencefalografie – MEG či funkční magnetické rezonance) lze zkoumat vliv TMS nejen v přímo stimulované povrchové kortikální oblasti, ale rovněž i v jejich asociačních oblastech (hlubokých kortikálních nebo subkortikálních oblastech), které tak lze nepřímou ovlivňovat.

Z hlediska množství aplikovaných pulzů lze TMS rozdělit na jednopulzovou, tzv. single-pulse, kde jsou pulzy aplikovány jednotlivě, párovou TMS, kde jsou magnetické výboje aplikovány po dvojicích oddělených pauzou trvající několik milisekund a **repetitivní TMS (rTMS)**, při které je generována série pulzů silného magnetického pole různé frekvence.

Využití jednopulzové a párové TMS je převážně v diagnostice a výzkumu kortikální inhibice a excitability, nebo jejich narušení. rTMS představuje léčebně využívanou modifikaci TMS, která našla své významné postavení v léčbě jak neurologických, tak psychiatrických a otorinolaryngologických (ORL) onemocnění (Lefaucheur et al., 2020). Od devadesátých let minulého století se rTMS využívá k terapii specifických psychiatrických poruch, často rezistentních na dosavadní léčbu psychofarmaky. Metoda našla své uplatnění v terapii deprese, některých úzkostných poruch, schizofrenie, Alzheimerovy choroby a v léčbě nikotinového cravingu. Jedná se o léčbu, která je pacienty dobře snášena a nevyžaduje žádnou specifickou přípravu. Neurobiologický a klinický efekt této



Obr. 2.1 Faktory determinující variabilitu neurofyziologických a behaviorálních účinků rTMS

metody je dán nejen technickými parametry rTMS, ale i individuálním parametry subjektu/pacienta (*obr. 2.1*).

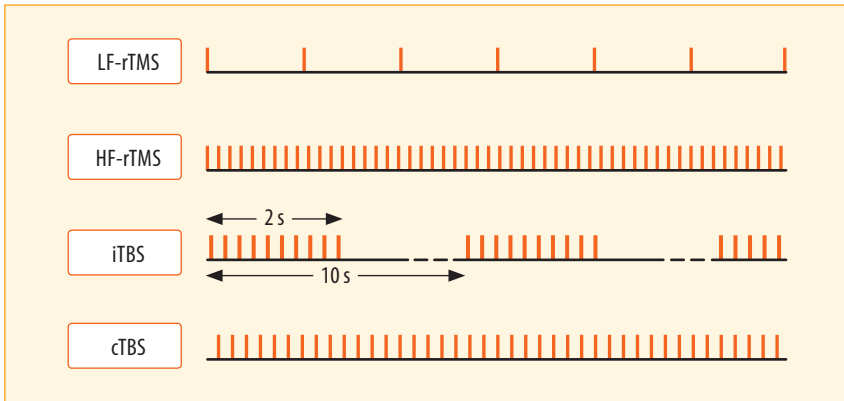
2.1 TECHNICKÉ PARAMETRY

Technické parametry představuje jednak zvolená frekvence, užitá intenzita, počet aplikovaných pulzů v průběhu relace, celkový počet relací, volba stimulované kortikální oblasti (podle neurobiologie daného symptomu/diagnózy), způsob zaměření místa pro rTMS, typ cívky a typ rTMS protokolu s ohledem na stav mozku (klidový, či aktivovaný funkčně specifickým podnětem).

2.1.1 Frekvence

Frekvence aplikovaných stimulů patří mezi rozhodující parametry stimulace. Z hlediska základního členění se pro rTMS s frekvencí ≤ 1 Hz se užívá název **nízkofrekvenční rTMS (LF-rTMS)**, pro stimulaci s frekvencí > 1 Hz (obvykle 5–20 Hz) je vyhrazen název **vysokofrekvenční rTMS (HF-rTMS)** (*obr. 2.2*).

HF-rTMS vede ke zvýšení kortikální excitability, tedy facilituje kortikální excitabilitu a je spojena s dlouhodobou potenciací (LTP). LF-rTMS naopak vede k útlumu, tedy inhibici kortikální excitability a navozuje dlouhodobou depresi (LTD). Předpokládá se, že hlavní mechanismy ovlivnění kortikální excitability rTMS jsou skrze ovlivnění aktivity glutamátergních synapsí prostřednictvím působení na vápníkové (Ca^{2+}) kanály skrze N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionátové (AMPA) receptory a skrze ovlivnění „kortikální inhibice“ prostřednictvím ovlivnění inhibičních receptorů kyseliny γ -aminomáselné (GABA) (Polanía et al., 2018). Dlouhodobý (neuroplastický) účinek rTMS je zapříčiněn nesynaptickými mechanismy, půso-



Obr. 2.2 Přehled základních rTMS/TBS protokolů podle frekvence; rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, LF-rTMS – nízkofrekvenční rTMS, HF-rTMS – vysokofrekvenční rTMS, TBS – theta burst stimulace, iTBS – intermitentní TBS, cTBS – kontinuální TBS

bením na tvorbu mozkového neurotrofického faktoru, tzv. brain derived neurotrophic factor (BDNF), a neurogenezi.

V klinické aplikaci využíváme LF-rTMS obvykle pro léčbu auditivních halucinačí u schizofrenie, obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) či posttraumatické stresové poruchy (PTSD), kde opakovaným působením série pulzů magnetického pole o nízké frekvenci tlumíme aktivitu hyperfunkčních oblastí specifických pro danou poruchu. HF-rTMS oproti tomu obvykle využíváme například při léčbě depresivní poruchy, kde opakovaným působením série magnetických pulzů (obvykle o frekvenci 10 Hz či 20 Hz) ovlivňujeme aktivitu levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (L-DLPFC).

V posledních letech se výzkumně začaly testovat tzv. primingové rTMS protokoly, které předchází vlastnímu, obvykle inhibičnímu protokolu LF-rTMS. **Primingové protokoly** jsou krátké protokoly s HF-rTMS, které vedou ke zvýšení fyziologických účinků LF-rTMS. Tyto protokoly prokázaly svůj účinek v léčbě deprese (Fitzgerald et al., 2008), nicméně prozatím není dostatečná evidence pro jejich zavedení v rámci doporučených postupů pro rTMS u psychiatrických indikací.

Modifikaci HF-rTMS představuje tzv. **theta burst stimulace (TBS)**. TBS způsobuje výraznější změny kortikální excitability než změny navozené konvenčními rTMS protokoly (Gamboa et al., 2010; Suppa et al., 2016). TBS nabízí možnost vyvolat změny kortikální excitability s výraznějším postmodulačním účinkem v regulaci kortikospinální excitability a synaptické plasticity s potenciálem optimalizovat klinické stimulační protokoly (Gamboa et al., 2010). Relace TBS se obvykle skládá z dávek tří pulzů při frekvenci 30 Hz, nebo 50 Hz opakovaných pětkrát za sekundu o celkovém počtu 600 pulzů. Existují dvě základní TBS paradigma: **intermitentní TBS (iTBS)**, kde po dvousekundové TBS aplikaci následuje pauza o délce 8 s, a **kontinuální TBS (cTBS)**, kde je TBS

aplikována nepřetržitě (viz *obr. 2.2*). Zatímco iTBS facilituje kortikální excitabilitu (Di Lazzaro et al., 2008; Huang et al., 2005; Suppa et al., 2016), cTBS ji naopak inhibuje (Di Lazzaro et al., 2005; Goldsworthy et al., 2012; Suppa et al., 2008; Wischnewski a Schutter, 2015). TBS potvrdila svůj efekt jak v léčbě deprese, tak i například v léčbě neuropatické bolesti a podle nejnovějších doporučených postupů je pro tyto diagnózy stanovena jako léčba s důkazem účinku (Lefaucheur et al., 2020).

Je zajímavé, že **prolongovaná forma** cTBS (pcTBS) s užitím dvojnásobného počtu stimulů (1200 pulzů) produkuje facilitační účinek podobný účinku iTBS (Gamboa et al., 2010; Klířová et al., 2020). Naopak facilitační účinek iTBS se v prolongované podobě (piTBS) při dvojnásobném počtu stimulů během relace převádí na inhibiční (Gamboa et al., 2010). Kromě toho lze kortikální excitabilitu odlišně modulovat s ohledem na použitou frekvenci (30 Hz vs. 50 Hz), přičemž účinek TBS je závislý na čase (minuty po aplikaci TBS) a interindividuálních rozdílech mezi subjekty (Chung et al., 2016).

V posledních letech se moderní neurostimulační výzkum začal věnovat „**rytmické NIBS**“. Při rytmické rTMS je stimulační frekvence volena na základě individuálního elektroencefalografického (EEG) rytmu, případně MEG aktivity v dané oblasti. S touto technikou je možné přizpůsobit frekvenci externě aplikovaných magnetických pulzů skutečné frekvenci oscilační aktivity dané neurální populace, jde o tzv. ladění frekvence. Průběžné důkazy naznačují, že tímto způsobem mohou metody jako rTMS, transkraniální stimulace střídavým proudem či oscilační transkraniální stimulace stejnosměrným proudem ovlivňovat mozkové oscilace a podporovat přidružené funkce frekvenčně specifickým způsobem nejen v průběhu stimulace, ale i po jejím ukončení. Výzkum na zdravých dobrovolnících přináší slibné výsledky a naději této metody jako potenciálně užitečného klinického nástroje pro klinickou aplikaci (Veniero et al., 2015).

2.1.2 Intenzita

Dalším proměnnou ovlivňující efekt stimulace je intenzita magnetického pole, která se udává v procentech maximálního výkonu TMS přístroje. Individuální nastavení intenzity se stanovuje obvykle pomocí tzv. **motorického prahu** (MT), což je nejnižší intenzita TMS motorického kortexu schopná vyvolat motorický evokovaný potenciál (MEP) měřený pomocí elektromyografie (EMG) v cílovém svalu. Při standardní rTMS se vychází z měření MT v oblasti kontralaterálního palce ruky, konkrétně oblasti odpovídající kortikální projekci na „homonculu“ pro *m. pollicis abductor brevis*. MT se zpravidla mívá tzv. klidový motorický práh (RMT), případně pak aktivní MT (AMT), který je měřen během izometrické kontrakce svalu a bývá obvykle nižší než RMT. Pro hlubokou, tzv. deep rTMS (dTMS) vycházíme z MT stanoveného při měření motorické odpovědi palce na noze.

V klinické aplikaci je třeba brát v potaz, že individuální hodnota MT u pacientů může být ovlivněna druhem užívané medikace. Obecně léky působící přes GABA receptory (benzodiazepiny, antiepileptika, centrální myorelaxancia) tlumí

neuronální excitabilitu, naopak lithium, které má prokonvulzivní účinek neuronální excitabilitu zvyšuje. Pacienti užívající léky snižující neuronální excitabilitu mají proto často vysoký MT a rTMS pak vyžaduje vyšší intenzitu výkonu přístroje odpovídající požadované intenzitě MT daného stimulačního protokolu. To může být problematické zejména při HF-rTMS relacích, během kterých pak může být rTMS pacientem vnímána bolestivě a celkově hůře tolerována. Není výjimkou, že pacienti užívající vysoké dávky benzodiazepinů mají MT obtížně měřitelný. Proto je třeba zohlednit faktor medikace a zvážit, zda souběžné užívání benzodiazepinů, případně antiepileptik je při rTMS opravdu nezbytné, eventuálně zvážit, zda je možné tyto léky nahradit léky jinými, které nevyvolávají tak silný útlum excitability. V případě souběžné léčby psychofarmak s prokonvulzivním účinkem (zvláště, jedná-li se o vysoké dávky) je naopak třeba klást důraz na riziko rTMS s ohledem na možné vyvolání epileptického záchvatu.

Intenzita stimulace volená ve specifických rTMS protokolech pro jednotlivé diagnózy se do jisté míry odvíjí od frekvence užití pro daný stimulační protokol. Pro HF-rTMS v léčbě deprese cílené na L-DLPFC se obvykle užívá intenzita 100–120 % MT (Lefaucheur et al., 2020). V případě užití dTMS je zde obvykle užívána intenzita ve výši 120 % individuálního MT (Kedzior et al., 2016). Pro TBS protokoly, které jsou pro svou vysokou frekvenci obvykle hůře tolerované, se při léčbě deprese užívají obecně nižší intenzity, nejčastěji intenzita 80 % MT (Oberman et al., 2011). V případě léčby PTSD se při HF-rTMS pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (P-DLPFC) volí obvykle protokoly s intenzitou 80–120 % MT (Belsher et al., 2021). V léčbě schizofrenie se u LF-rTMS levého temporo-parietálního kortexu pro léčbu auditivních halucinací volí obvykle intenzita 100 % MT, pro léčbu negativních příznaků pomocí HF-rTMS se jeví účinnou rTMS v oblasti L-DLPFC při užití intenzity 110 % MT (Lefaucheur et al. 2020). Pro léčbu OCD, ať jde již o protokoly cílené na P-DLPFC či pre-supplementární motorickou oblast (pre-SMA), se obvykle volí rTMS protokoly o intenzitě 100 % MT (Lefaucheur et al., 2020).

2.1.3 Počet aplikovaných pulzů během rTMS relace a počet rTMS relací

Obecně platí, že v závislosti na počtu aplikovaných pulzů (délce stimulace) indukuje HF-rTMS dlouhodobý nárůst synaptického přenosu a LF-rTMS naopak přenos na synapsích oslabuje (Post a Keck, 2001). Optimální počet pulzů je obvykle minimálně 1000 za relaci nebo za den. Užití vyššího počtu pulzů během jedné relace zlepšuje efektivitu rTMS a zkracuje počet potřebných relací pro dosažení účinku. V případě TBS protokolů je minimální počet pulzů za jednu relaci 600 (Lefaucheur et al., 2014).

Pro léčbu deprese používají HF-rTMS protokoly obvykle s minimálním počtem 1600 pulzů v jedné relaci, dTMS protokoly užívají obvykle minimálně 1980 pulzů v jedné relaci. V léčbě schizofrenie, ať již jde o HF-rTMS pro léčbu

negativních příznaků nebo o LF-rTMS v léčbě auditivních halucinací, se používá minimálně 1000 pulzů za relaci (Lefaucheur et al., 2020).

Při nastavování počtu pulzů aplikovaných během jedné relace je třeba nastavit nejen celkový počet pulzů za relaci, ale i další parametr stimulace, kterým je délka **série pulzů (train)** a délka pauzy mezi nimi (intertrain). Při LF-rTMS je obvykle série pulzů (train) aplikována kontinuálně, v případě HF-rTMS bývá celkový počet pulzů během jedné relace rozdělen do přesně definovaných trainů, které jsou od sebe odděleny definovanou **časovou pauzou (intertrain)** podle vybraného stimulačního protokolu.

Dřívější Lefaucherovy doporučené postupy pro rTMS léčbu (Lefaucheur et al., 2014) doporučují pro klinickou aplikaci minimálně pětidenní rTMS protokoly. V případě léčby deprese se volí obvykle protokoly o minimálním počtu 20 relací, a to jak pro klasickou HF-rTMS, tak pro dTMS a TBS protokoly. Minimální počet 20 relací je rovněž volen pro stimulační protokoly v léčbě Alzheimerovy choroby a v léčbě poruch příjmu potravy. Pro léčbu OCD a negativních příznaků či auditivních halucinací u schizofrenie se používají obvykle protokoly s minimálním počtem 10 rTMS relací (Lefaucheur et al., 2020).

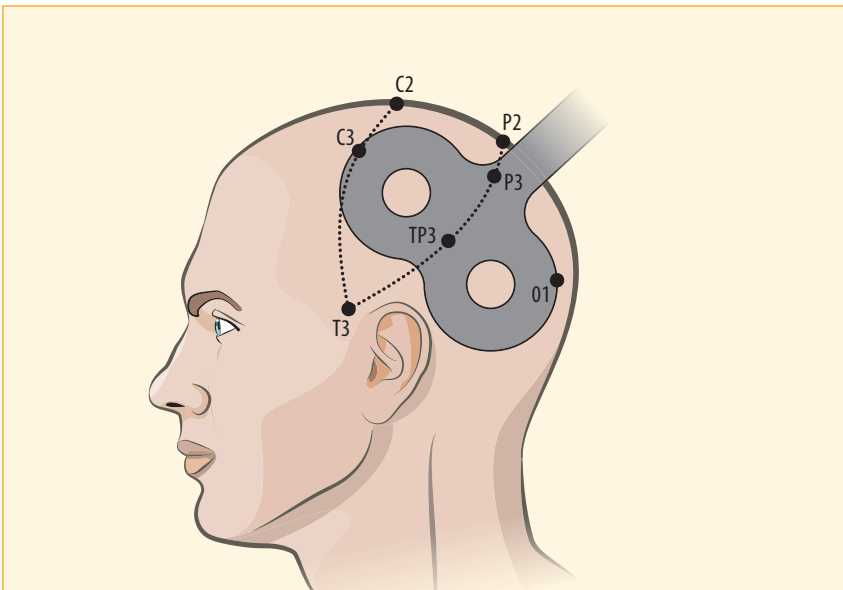
Podle dosavadních výzkumů může zvyšování denní dávky rTMS zvýšit efekt léčby. Proto se v poslední době staly trendem tzv. intenzifikované rTMS protokoly, které potvrdily svou účinnost zvláště ve studiích s depresivními pacienty. Z dosavadních studií intenzifikované rTMS na depresivních pacientech vyplývá, že pomocí **intenzifikované rTMS** je možné zesílit antidepressivní odpověď a snížit počet stimulačních dnů. Bylo navrženo, že zvýšení počtu relací rTMS prováděných denně (více než jedna relace za den) by mohlo zvýšit účinek rTMS. Variantou těchto protokolů jsou tzv. **akcelerované protokoly** (Baeken, 2018; Brunoni et al., 2017; Rachid, 2019; Sonmez et al., 2019). Tyto protokoly sestávají z vysokého počtu rTMS relací (například 15 relací denně) podávaných po dobu několika dní. Akcelerované rTMS protokoly užívané v léčbě depresivní poruchy se zdají být bezpečné a dobře tolerované (Baeken et al., 2017; Hadley et al., 2011). Hlavním cílem akcelerovaných protokolů rTMS je snížit zátěž pacientů, kteří by jinak podstupovali několikátýdenní léčbu. V současné době však chybí dostatek kontrolovaných studií na větším počtu pacientů, na jejichž základě by bylo možné označit tyto protokoly za doporučený postup.

Doposud nebyla stanovena jasná doporučení pro **udržovací rTMS** léčbu jako prevence relapsu. V současnosti existuje pouze několik randomizovaných kontrolních studií (RCT), které sledovaly antidepressivní efekt udržovací rTMS u pacientů s depresí (Benadhira et al., 2017; Haesebaert et al., 2018; Philip et al., 2016). Z těchto studií vyplývá, že udržovací rTMS v pokračovacím režimu (obvykle s postupně se snižující frekvencí: týdně, dva týdny, měsíčně), obvykle společně s farmakoterapií, je pro léčbu deprese přínosem (Hejzlar et al., 2018). Většina těchto studií potvrdila remisi při udržovací rTMS po dobu tří měsíců až osmi let (Rachid, 2018).

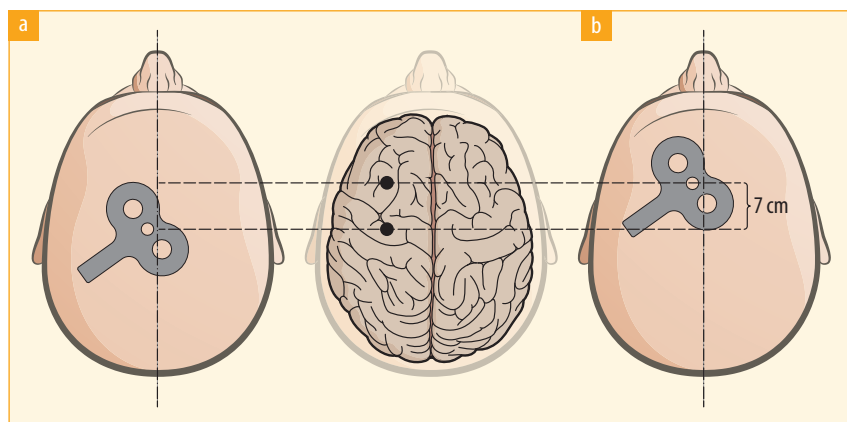
2.1.4 Techniky pro zaměření oblasti stimulace

Standardní techniky pro zaměření cívky na vybranou kortikální oblast využívají k lokalizaci cívky jednak metody funkční lokalizace, dále pak anatomické lokalizace a funkčně anatomické lokalizace. Původní metody **funkční lokalizace** hojně využívané pro rTMS v neurologických indikacích aplikovaly rTMS na oblasti, které vyvolávají vizuální nebo elektromyograficky (EMG) detekovatelnou odpověď. Typickým příkladem je stimulace oblasti motorického kortexu. Limitací lokalizace na základě EMG či vizuální odpovědi je však skutečnost, že ji lze aplikovat pouze při cílení na oblasti, které využívají okamžitě detekovatelnou odpověď, například motorický kortex. Tyto oblasti však nejsou pro psychiatrické indikace atraktivní. Moderní rTMS výzkum se však soustředí na využití funkční lokalizace získané na základě analýz funkčního zobrazení pomocí zobrazovacích metod, jako je EEG, funkční magnetická rezonance (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET) či magnetoencefalografie (MEG), podle kterých je následně možné zacílit specificky hotspot pro stimulaci. Tento přístup umožňuje jednak zlepšení přesnosti zaměření, účinnosti rTMS, ale také možnost lépe pochopit mechanismus působení.

Další ze standardních přístupů pro zaměření oblasti pro rTMS je tzv. **anatomická lokalizace**, kde se stimulační oblast lokalizuje na základě anatomicky



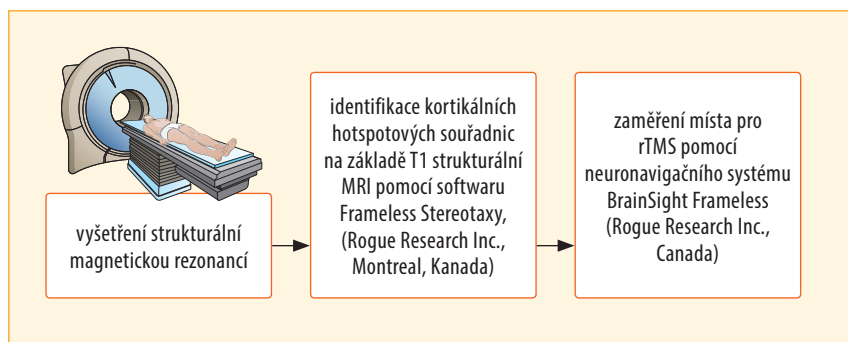
Obr. 2.3 Anatomická lokalizace: standardní postup při lokalizaci cívky při rTMS nad levý temporoparietální kortex



Obr. 2.4 Funkčně anatomická lokalizace: standardní postup pro lokalizaci cívky při rTMS s projekcí na levý dorzolaterální prefrontální kortex (L-DLPFC); a) určení oblasti motorické inervace m. abductor pollicis brevis pravé ruky při stimulaci levostranného motorického kortexu, b) následné nastavení pozice cívky 7 centimetrů rostrálně od oblasti motorické inervace pro m. abductor pollicis brevis odpovídající kortikální projekci L-DLPFC

definovaných orientačních bodů na hlavě. Nejčastěji se pro zaměření využívá anatomických bodů pro uložení EEG elektrod systému 10–20. Tento způsob lokalizace se využívá například v rTMS léčbě u auditivních halucinací (*obr. 2.3*), kde se stimuluje levý temporoparietální kortex s umístěním středu cívky mezi levou P3 a T3 elektrodou (TP3) (Hoffman et al., 2005), nebo v případě zaměřování L-DLPFC, například v léčbě deprese, kde střed cívky přikládáme na místo pro uložení elektrody F3 (McClintock et al., 2017; Cardenas et al., 2022). Nedávný fMRI- rTMS výzkum naznačuje, že v terapii deprese by měl být přístup anatomické F3 lokalizace preferován před standardní tzv. funkčně-anatomickou lokalizací (Cardenas et al., 2022). Přestože metoda anatomické lokalizace zohledňuje anatomickou variabilitu lebky, nezohledňuje anatomickou variabilitu mozku, navíc zde chybí individuální informace funkční.

Nejčastějším způsobem zaměřování oblasti pro rTMS u psychiatrických indikací je tzv. **funkčně anatomická lokalizace**, která využívá kombinace údajů o funkčně definované pozici nad motorickým kortexem (s odpovídající motorickou odpovědí) a anatomie povrchu hlavy. Příkladem je stimulace dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). K zacílení DLPFC metodou funkčně anatomické lokalizace se v současnosti preferuje nastavení pozice cívky 7 cm („pravidlo 7 cm“) rostrálně od oblasti motorické inervace pro m. abductor pollicis brevis (*obr. 2.4*). Původní postup tzv. pravidla 5 cm se v řadě nedávných studií potvrdil jako anatomicky nesprávný, výsledná cílová oblast dosažená pomocí tohoto pravidla byla v řadě případů v oblasti premotorického kortexu



Obr. 2.5 Zaměření oblasti pro rTMS na základě strukturální magnetické rezonance (MRI)

spíše než v oblasti prefrontálního kortexu, konkrétně Brodmannovy oblasti (BA) 46 a 9 (Ahdab et al., 2010; Herwig et al., 2001). Přístup funkčně anatomické lokalizace však umožňuje zaměřit vybranou oblast pouze s lobární přesností. Hlavní nevýhodou této tohoto přístupu je, že nezohledňuje interindividuální anatomickou variabilitu lebky ani mozku.

Jednoznačně nejpřesnější metodou zaměření oblasti stimulace je tzv. **stereotaktická neuronavigace**. Uvedený přístup jasně prokázal přesnost vysoce převyšující metodu jak anatomické, tak funkčně anatomické lokalizace (Herwig et al., 2001). Stereotaktická neuronavigace umožňuje zacílit oblast ke stimulaci s vysokou přesností (rozmezí milimetrů) a zvyšuje tak efektivitu vlastní léčby. Tato metoda představuje průlomovou technologii nezbytnou pro patofyziologicky relevantní využití rTMS. Jedná se o vysoce stabilní a dobře reprodukovatelnou metodu s prokázanou vysokou neuroanatomickou přesností a tudíž s možností využití k přesné, topograficky cílené stimulaci. Stereotaktická neuronavigace je unikátní technologií, která umožňuje zacílit rTMS cívku na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku nebo jejich kombinace. Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky zohledňuje neuronavigovaná rTMS subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku, a umožňuje tak individuální přístup k léčbě (Klířová et al., 2013) – obr. 2.5. S pomocí neuronavigace na základě funkčního zobrazení bylo u řady diagnóz prokázáno zlepšení účinnosti rTMS léčby (Klířová et al., 2013; Paillère Martinot et al., 2010).

2.1.5 Volba oblasti pro rTMS aplikaci

Výběr oblasti pro klinické rTMS vychází obvykle z neurobiologie daného symptomu u konkrétní diagnózy – zaměřujeme oblasti s dysfunkční aktivitou, které souvisí s daným symptomem. V psychiatrické indikaci je nejčastěji stimulovanou lokalitou prefrontální kortex (PFC), konkrétně DLPFC.

RTMS se obvykle aplikuje na **jednu lokalitu**, v posledních letech však přibývá multifokálních rTMS protokolů se stimulací více oblastí najednou, tzv. **multiside** rTMS (zahrnuje též bihemisférickou rTMS), a to buď při souběžné aplikaci, nebo následované po sobě.

Většina kontrolovaných studií u **deprese** volila (za pomoci standardní metody lokalizace) HF-rTMS protokoly cílené na oblast L-DLPFC, LF-rTMS cílené na P-DLPFC či bilaterální stimulace **DLPFC**. U všech uvedených lokalit se potvrdil účinek léčby s tím, že rTMS cílená na L-DLPFC a PFC prokázala definitivní účinek, rTMS cílená na P-DLPFC a bilaterální rTMS nebo TBS DLPFC prokázaly pravděpodobný účinek (Lefaucheur et al., 2020). Slibným kandidátem pro rTMS léčbu u deprese se zdá být i oblast dorzomediálního prefrontálního kortexu, která potvrdila antidepressivní účinek u řady RCT (Kreuzer et al., 2019).

Pro rTMS léčbu u deprese je třeba zohlednit rozdíl mezi **unipolární a bipolární depresí**. Tyto diagnózy se zásadně liší jak svými patofyziologickými mechanismy, tak v léčebném přístupu. Zatímco účinnost rTMS u unipolární deprese je jasně prokázána (Lefaucheur et al., 2020), existuje podstatně méně důkazů podporujících účinnost rTMS u bipolární deprese (BDE) (Nahas et al., 2003). Poslední publikovaná metaanalýza zkoumající účinek rTMS u BDE podporuje pouze protokol HF-rTMS cílený na **L-DLPFC** (Nguyen et al., 2021). Tato metaanalýza však nezahrnuje pozdější a doposud největší rTMS studii u BDE porovnáující účinek HF-rTMS L-DLPFC s rTMS pravého **ventrolaterálního PFC** (R-VLPFC) cílené na základě neurozobrazovacích nálezů u BDE (Chen et al., 2011) a s neaktivní, shamovou stimulací (Novák et al., 2021). Uvedená studie (Novák et al., 2021) neprokázala klinicky významný účinek žádného z aktivních stimulačních protokolů (L-DLPFC; R-VLPFC) vůči shamové stimulaci a zpochybňuje tak přínos augmentace jak pilotní HF-rTMS R-VLPFC, tak již zavedeného protokolu s HF-rTMS L-DLPFC v léčbě BDE.

Stimulační protokoly u **schizofrenie** využívají v případě léčby **auditivních halucinací** obvykle zaměření **levé temporoparietální junkce** (levá TPJ; TP3) pro LF-rTMS, v případě léčby **negativních symptomů** pak zaměření oblasti **L-DLPFC** pro HF-rTMS. V obou případech se však potvrdil pouze potenciální účinek těchto přístupů v léčbě uvedených symptomů. Uvedené důkazy o potenciálním účinku těchto přístupů nicméně vycházejí ze studií, které zaměřovaly místo pro rTMS aplikaci standardními technikami lokalizace, v případě léčby auditivních halucinací tedy technikou anatomické lokalizace. RTMS studie srovnávající standardní rTMS protokoly cílené na levou TPJ s neuronavigovanými protokoly s lokalizací cívkou na základě individuální změny metabolismu v levé temporoparietální oblasti u auditivních halucinací potvrzují výraznější účinek neuronavigovaných rTMS protokolů, a nabízí tak možnost efektivnější léčby. Pro stanovení důkazu účinnosti pro navigovanou rTMS je však doposud malá evidence. V naší studii, která testovala účinek neuronavigované rTMS v léčbě farmakorezistentních auditivních halucinací, jsme zaměřovali místo pro rTMS aplikaci, tzv. hotspot, na základě stanovení individuálního lokálního maxima funkčních změn v levé temporoparietální oblasti podle ¹⁸fluor-deoxy-glukózového PET (¹⁸FDG PET),

(Klířová et al., 2013). Hotspot byl lokalizován v oblasti horního temporálního gyru, mediálního temporálního gyru, supramarginálního, nebo angulárního gyru. Efekt na léčbu auditivních halucinací byl hodnocen škálou Auditory Hallucination Rating Scale. Výsledky uvedené studie potvrdily náš předpoklad výraznějšího efektu ^{18}F FDG PET navigované rTMS ve srovnání se standardní rTMS cílenou pomocí anatomické lokalizace na oblast levé TPJ a „shamovou“ rTMS.

DLPFC je rovněž nejčastěji zkoumanou lokalitou v rTMS klinických studiích zaměřených na léčbu **závislostí**, konkrétně **cravingu** (u alkoholu, nikotinu, metamfetaminu, kokainu), **gamblingu**, **poruch příjmu potravy** (zde studie dokumentují efekt HF-rTMS cílené na **L-DLPFC**). Kromě léčby nikotinového cravingu, kde má rTMS stanoven potenciální účinek, není však evidence rTMS u těchto poruch dostatečná pro stanovení doporučení (Lefaucheur et al., 2020).

V případě **úzkostných poruch**, konkrétně u OCD, PTSD, generalizované úzkostné poruchy (GAD), panické poruchy a specifických fobií, je dostatečná evidence pro stanovení rTMS jako doporučeného postupu prokázána pouze pro OCD a PTSD. V případě **OCD** bylo stanovení doporučení pro LF-rTMS v oblasti **P-DLPFC**. V posledních letech však přibývá studií, které potvrzují zlepšení či trend ke zlepšení OCD příznaků po LF-rTMS v oblasti PFC: (1) při nefokalizované rTMS (pomocí užití nikoliv standardní osmičkové, ale „double-cone“ cívky s velkým rozptylem) v oblasti pravého **orbitofrontálního kortexu (OFC)** (Nauczyciel et al., 2014), (2) při LF-rTMS aplikované na levý OFC (Ruffini et al., 2009), (3) při HF-rTMS s užitím H-cívky typu H7 (augmentovanou o předchozí provokaci OCD symptomů), která zprostředkovává bihemisferální stimulaci **mediálního prefrontálního kortexu (mPFC)** zahrnující stimulaci předního cingulárního kortexu (Carmi et al., 2018) a (4) při **bilaterální LF-rTMS pre-SMA** (Mantovani et al., 2010; Singh et al., 2019). Poslední publikovaná metaanalýza rTMS u OCD podporuje stimulační protokoly cílené na DLPFC a pre-SMA, konkrétně protokoly s LF-rTMS P-DLPFC, bilaterální HF-rTMS DLPFC a LF-rTMS cílené na **pre-SMA** (Fitzsimmons et al., 2022). V léčbě **PTSD** definují doporučené postupy účinek HF-rTMS v oblasti **P-DLPFC**. Dosavadní studie však dokumentují účinek LF-rTMS v oblasti P-DLPFC (Cohen et al., 2004; Kozel et al., 2019; Nam et al., 2013; Watts et al., 2012) a účinek **bihemisférické** HF-rTMS v oblasti **mPFC** při souběžné provokaci symptomů expozicí traumatické události (Isserles et al., 2013), který však v následující prospektivní RCT studii tohoto kolektivu již není tak jednoznačný (Isserles et al., 2021).

U poruch **autistického spektra (ASD)** byla s efektem testována u Aspergerova syndromu HF-rTMS cílená pomocí H3 cívky na oblast **dmPFC bilaterálně**, dále studie s LF-rTMS cílená na oblast **L-DLPFC (F3 oblast)** u ASD a **bilaterální iTBS DLPFC**. Studie v rámci diagnóz ASD jsou však různorodé (s různými stimulačními protokoly: LF, HF, TBS, které jsou navíc cíleny na různé kortikální oblasti), a chybí zde tudíž dostatečná evidence ke stanovení doporučení léčby v podobě konkrétního stimulačního protokolu u tohoto diagnostického okruhu.

rTMS byla dále testována ve studii u dětí s **mentální retardací** (Qiu et al., 2016), kde autoři prokázali efekt na zlepšení jazykových schopností u HF-rTMS cílené na **Brocovu oblast** při kombinaci s kognitivním tréninkem.