

# Neinvazivní mozková stimulace v behaviorální a kognitivní neurologii

Mgr. Monika Pupíková<sup>1</sup>, Mgr. Patrik Šimko<sup>1</sup>, Mgr. Luboš Brabenec<sup>1</sup>, prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Středoevropský technologický institut, CEITEC MU, Brno

<sup>2</sup>Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Neinvazivní mozková stimulace (NIMS) přináší alternativní pohled na rehabilitaci a léčbu neurologických potíží. V posledních letech se výzkum významně posunul, klinické kontrolované studie naznačují klinicky relevantní efekt u různých skupin neurologických pacientů bez závažnějších vedlejších účinků. V klinické praxi byla zatím metoda schválená pouze pro léčbu farmakorezistentní deprese, studie však naznačují možné budoucí využití pro terapii depresivních symptomů u jiných onemocnění, v rehabilitaci afázií, či kognitivních symptomů v časném stadiu neurodegenerativních onemocnění mozku. V předkládané práci čtenáře stručně seznámujeme s metodami NIMS a výsledky publikovaných studií.

**Klíčová slova:** neinvazivní mozková stimulace, tDCS, rTMS, deprese, afázie, Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc.

## Noninvasive brain stimulation in behavioral and cognitive neurology

Noninvasive brain stimulation brings alternative insight into rehabilitation and treatment of neurological diseases. The research moved forward in recent years. Based on clinical controlled studies there seems to be clinically meaningful effect in different groups of neurological patients with no serious side effects. Methods were so far clinically approved only for treatment of medically resistant depression, but studies indicate potential future use also in a therapy of depressive symptoms caused by other diseases, rehabilitation of aphasia or cognitive symptoms in early stages of neurodegenerative diseases. In the current review, the reader is briefly introduced to the NIMS methods and results of published research studies.

**Key words:** noninvasive brain stimulation, tDCS, rTMS, depression, aphasia, Alzheimer disease, Parkinson disease.

## Úvod – neinvazivní mozková stimulace, charakteristika metod

Stále více pozornosti se dnes obrací k alternativním metodám léčby v neurologii, jako je neinvazivní mozková stimulace. Mezi dvě nejrozšířenější metody patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Obě techniky indukují fokální změny v neuronální aktivitě a modulují tak mozkovou plasticitu. U neurologických onemocnění je pak možné podpořit adaptivní kompenzační mechanismy mozku vedoucí ke zlepšení neurologických symptomů, případně potlačit maladaptivní organizaci

mozku v důsledku patologie (Priori, Hallett et Rothwell, 2009; Shah-Basak et al., 2016).

Metoda rTMS vychází z principu Faradayova indukčního zákona. Stimulační cívka indukuje pomocí magnetického pole elektrický proud, který vede k aktivaci mozkové tkáně a následně vzniku akčního potenciálu. Naproti tomu metoda tDCS mění membránový potenciál kortikálních neuronů a tedy pouze pravděpodobnost vzniku spontánního akčního potenciálu v mozkové tkáni. Změn dosahuje aplikací slabého elektrického proudu (1–2 mA) mezi dvěma elektrodami (Priori, Hallett et Rothwell, 2009). V závislosti na parametrech stimulace mohou obě metody mozkovou aktivitu zvyšovat

(excitace) či potlačovat (inhibice). Při stimulaci motorické kůry se za excitační obvykle považuje vysokofrekvenční rTMS (>5 Hz) a anodální tDCS, zatímco nízkofrekvenční (<1 Hz) a katodální tDCS se považuje za stimulaci inhibiční. Obvyklá délka jedné stimulace (jednoho sezení) je u obou metod kolem 20–30 minut, ale existují i ultrakrátké rTMS protokoly v trvání do tří minut. Působíme nejen přímo na stimulovanou oblast, ale i na další oblasti kůry a podkoří, které jsou se stimulovanou kůrou anatomicky a funkčně propojeny (Rektorová et Anderková, 2017).

Vyvolané efekty mohou přetrvávat i po ukončení stimulace, což implikuje jejich potenciální využití v rehabilitaci neurologických one-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Mgr. Monika Pupíková, pupikovam@gmail.com

Středoevropský technologický institut, CEITEC MU, Purkyňova 656/123, 612 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(6): 421–425

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2018

mocnění. Tyto efekty se násobí při opakovaných sezeních, které mohou být rozloženy do několika dní až týdnů (Priori, Hallett et Rothwell, 2009). Oproti rTMS nabízí výhodu zařízení tDCS, které je díky snadné přenosnosti možné používat i v domácím prostředí.

## Efekt tDCS a rTMS na kognici u neurodegenerativních chorob

Poruchy kognitivních funkcí se vyskytují u většiny pacientů s **Parkinsonovou nemocí (PN)**, dochází u nich především k narušení exekutivních funkcí a pozornosti. Tato porucha je dávana do souvislosti s úbytkem dopaminu ve frontostriálních okruzích. Jak však ukazují výsledky posledních studií animálních modelů, stimulace frontálních oblastí pomocí rTMS i tDCS může vést k uvolňování dopaminu a k navýšení jeho hladiny ve striatu, podobné výsledky pak byly publikovány i u lidí (Dinkelbach et al., 2017).

Dinkelbach et al. (2017) ve své přehledové studii uvádí celkem pět tDCS studií a čtyři rTMS studie, které se zaměřily na stimulaci frontálních oblastí, konkrétně pak dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). V případě tDCS byla nejčastěji používána anodální stimulace o intenzitě 2 mA (Dinkelbach et al., 2017). U většiny z těchto studií byla velikost účinku středně velká až velká (Cohenovo  $d > 0,5$ ). V každé z těchto studií se však bohužel jednalo o změnu v různých kognitivních testech měřících různé parametry, neexistuje tedy dosud konzistentní shoda na změně v jednom parametru. Dlouhodobý efekt opakovaných sezení se stimulací ukázala například studie Dorukové et al. (2014), které se účastnilo 18 pacientů s PN. Zde deset opakovaných sezení s anodální stimulací DLPFC vedlo ke zlepšení výkonu v druhé části Testu cesty (TMT B), hodnotícím exekutivní funkce. Toto zlepšení pak přetrvávalo až jeden měsíc od poslední stimulace. Podobný efekt zaznamenal i výzkum Manenti et al. (2016), ve kterém byla elektrická stimulace DLPFC kombinovaná s fyzickým cvičením u 20 pacientů. Zlepšení exekutivních funkcí a verbální fluence zde přetrvávalo až tři měsíce od ukončení intervence. V obou těchto studiích byla zařazena i kontrolní skupina s placebo stimulací.

Nejpoužívanějším a neúčinnějším protokolem byla v případě rTMS vysokofrekvenční stimulace (5–25 Hz) (Dinkelbach et al., 2017). Dlouhodobý efekt opakovaných sezení na exekutivní funkce byl prokázán kupříkladu ve studii

maďarských výzkumníků (Pal et al., 2010), kde po dokončení deseti sezení s 5 Hz stimulací levého DLPFC došlo k signifikantnímu zvýšení výkonu a snížení chybovosti ve Stroopově testu. Tento pozitivní vliv stimulace přetrvával 30 dní od posledního sezení. Této studii kontrolované placebo stimulací se účastnilo celkem 22 pacientů s PN.

U pacientů s **Alzheimerovou nemocí (AN)** se výzkum NIMS zaměřuje především na možnost ovlivnění poruch recentní paměti. I u těchto pacientů byl ve většině rTMS i tDCS studií jako cíl stimulace zvolen DLPFC, část z nich se však zaměřila i na stimulaci temporálního laloku (Cheng et al., 2018).

Nejužívanějším rTMS protokolem byla opět vysokofrekvenční stimulace (10–20 Hz), Cheng et al. (2018) ve své metaanalýze uvádí celkem 11 takových studií, pouze ve třech případech pak byla použita nízkofrekvenční stimulace. Průměrná velikost účinku, která byla vypočtena ze sedmi studií s celkovým počtem 194 pacientů, byla středně velká (Cohenovo  $d = 0,48$ ). Dle studií, ve kterých byly použity klinické škály, byly tyto efekty klinicky relevantní. V případě škály ADAS-cog, to znamená zlepšení minimálně o 4 body (Stern et al., 1994). Výsledky naznačují, že opakovaná vysokofrekvenční stimulace DLPFC vede k vyšší účinnosti oproti stimulaci nízkofrekvenční a vede k dlouhodobějšímu zlepšení celkové kognitivní úrovně. Z dosavadních dat však nelze určit, zda je pro stimulaci vhodnější pravý či levý DLPFC (Cheng et al., 2018).

Řada výzkumných týmů se věnovala kombinaci magnetické stimulace s kognitivním tréninkem. Recentní práci publikovala skupina vědců z Jižní Koreje (Lee et al., 2016). Ti sledovali celkem 27 pacientů během intenzivního programu, který kombinoval kognitivní trénink s 10 Hz magnetickou stimulací. V průběhu šesti týdnů pacienti absolvovali 30 stimulačních sezení, na kterých bylo vždy stimulováno několik různých částí mozku (levý a pravý DLPFC, parietální somatosenzorická asociační oblast, Wernickova a Brocova oblast). Tato sezení následně vedla k signifikantnímu zlepšení v kognitivní škále ADAS-cog. (Po šesti týdnech od dokončení programu došlo u pacientů ve skupině s aktivní stimulací k průměrnému zlepšení o 5,39 bodů, zatímco ve skupině na placebo (sham) stimulaci došlo ke zlepšení o 2,51 bodů. Rozdíl byl statisticky signifikantní v rámci aktivní stimulace, avšak ne ve srovnání s placebem.)

Na rozdíl od předchozích studií Anderková et al. (2015) použili bezrámovou stereotaktickou navigaci cívkou, 10 Hz rTMS byla aplikována nad gyrus frontalis inferior (IFG) a gyrus temporalis superior (STG) celkem u 20 pacientů. Hlavním cílem bylo ovlivnit pozornost a exekutivní funkce. Jednorázová stimulace těchto částí mozku vedla ke zlepšení psychomotorického tempa ve srovnání s placebo stimulací. Dle následné analýzy objemu šedé hmoty bylo toto zlepšení výraznější u pacientů s menší mozkovou atrofií. Zdá se tedy, že rTMS může být efektivním terapeutickým nástrojem především v počátečních stádiích AN.

Použití tDCS u pacientů s AN se doposud věnovalo méně výzkumníků. Cappon et al. (2016) ve své přehledové práci identifikovali celkem sedm studií. Ve většině z nich byla použita anodální stimulace levého DLPFC o intenzitě 2 mA, ve dvou z nich pak byla použita stimulace temporálních laloků. Cappon et al. (2016) na základě jejich výsledků dospěl k závěru, že tDCS skutečně může u pacientů s AN zlepšit paměť. Vzhledem k heterogenitě studií však tyto závěry nejsou zcela jednoznačné a nelze zatím určit, nakolik jsou tyto účinky klinicky relevantní. K nejvýraznějším zlepšením paměti pak došlo po anodální stimulaci temporálního kortexu. Kupříkladu ve studii Boggio et al. (2012), do které bylo zapojeno 22 pacientů, vedlo pět sezení s bilaterální tDCS stimulací nad touto oblastí ke zlepšení výkonu v testu zrakové paměti. Pozitivní efekt byl patrný i čtyři týdny od posledního sezení. Ve skupině s placebo stimulací k žádnému zlepšení nedošlo.

NIMS má poměrně pozitivní vliv na kognitivní funkce pacientů s neurodegenerativním onemocněním. Nelze však zatím s jistotou říci, jaký typ stimulačního protokolu je nejefektivnější. Většina studií se soustředí převážně na stimulaci DLPFC, avšak i jiné protokoly mají slibné výsledky. Vzhledem k nedostatečnému počtu dlouhodobých studií ovšem zatím není známo, jak dlouho mohou pacienti ze stimulace profitovat vzhledem k progresivní povaze neurodegenerativních onemocnění. Efekt stimulačních technik lze považovat pouze za symptomatickou léčbu, jakousi „pasivní“ kognitivní rehabilitaci, kterou lze pravděpodobně posílit současně prováděným aktivním kognitivním tréninkem. Vyšší efekt lze předpokládat u pacientů v časném stadiu onemocnění, kdy se lze zaměřit na posílení kompenzačních mechanismů a kognitivní rezervy (Rektorová et Anderková, 2017).

## Efekt tDCS a rTMS na řečové funkce po cévní mozkové příhodě a u neurodegenerativních onemocnění

Současné studie NIMS se zaměřují především na pacienty po cévní mozkové příhodě (CMP), ale jsou dostupné také první studie pacientů s neurodegenerativním onemocněním, jako je např. primární progresivní afázie (PPA) nebo jazykové deficity u AN.

Stimulační protokoly, ať už rTMS nebo tDCS, se zaměřují na perisylvické oblasti, tradičně na Brocovu a Wernickovu oblast. Momentálně převažují dva přístupy. Prvním z nich je stimulace nepoškozených jazykových oblastí lézí poškozené levé hemisféry. Jejím cílem je pak reorganizace jazykových funkcí a jejich přesun do zachovaných oblastí dominantní hemisféry. Szaflarski et al. (2011) stimuloval osm pacientů pomocí rTMS v deseti navazujících sezeních. Excitační stimulace s ultrakrátkým protokolem (3,5 minuty na jedno sezení) směřovala do levé Brocovy arey. Zlepšení bylo patrné v sémantické verbální fluenci u šesti pacientů. Pacienti generovali signifikantně více relevantních slov dané kategorie. Pacienti také referovali zvýšenou funkční komunikaci sledovanou sebehodnotícími dotazníky. Bohužel studie nezahrnuje placebo stimulace, je tedy těžké určit, zda se jedná o zlepšení navozené prostřednictvím rTMS nebo o placebo efekt nebo o spontánní zlepšování.

Druhý přístup, momentálně více užívaný v rTMS studiích, vychází z mechanismu interhemisferické inhibice. Podle něj nadměrné zapojení řečových oblastí pravé hemisféry, zejména pravého pars triangularis (PTR), snižuje transkalózní inhibiční funkci jazykových oblastí v levé hemisféře a znemožňuje tak efektivnější spontánní zotavení z afázie. Stimulační protokoly se v souladu s touto teorií zaměřují na inhibici pravé hemisféry. Medina et al. (2012) stimulovali pomocí rTMS pravý pars triangularis u deseti pacientů s levostrannou lézí a rozvinutou non-fluentní afázií. Nízkofrekvenční (1 Hz) desetidenní rTMS stimulace vedla k signifikantnímu zlepšení ve verbální fluenci u všech deseti pacientů a zlepšení přetrvávalo minimálně dva měsíce po skončení terapie. Naproti tomu placebo stimulace nevedla ke zlepšení v žádném ze sledovaných parametrů.

V dalších výzkumech se zlepšení po inhibující stimulaci (< 1 Hz) pravého pars triangularis

projevilo v testech konfrontačního pojmenování, opakování slov, psaní a porozumění verbálním instrukcím (Ren et al., 2014). Do budoucna budou jistě zajímavé studie kombinující oba přístupy.

Protože tíže a symptomy afázie se u pacientů po CMP liší dle umístění a velikosti léze, profit ze stimulace je pro jednotlivé pacienty značně variabilní. Zatímco pacienti s menšími lézemi profitují ze zapojení nepostižených jazykových oblastí dominantní hemisféry, pro pacienty s rozsáhlými lézemi může být účelné krátkodobě zvýšené zapojení nedominantních oblastí. Proto je důležité „šít stimulaci na míru“ danému pacientovi podle tíže postižení a funkčnosti řečových oblastí dominantní hemisféry. Pro výběr místa stimulace některé studie používají individuální míru aktivace relevantních mozkových oblastí v jazykovém úkolu během vyšetření s pomocí funkční magnetické rezonance, nebo se používá vícenásobný zkrácený rTMS protokol – pacient před zahájením terapie absolvuje sérii stimulací nad různými oblastmi mozku (např. levá versus pravá Brocova oblast) a dlouhodobá terapie se pak cílí nad oblast mozku s lepší behaviorální odpovědí pro konkrétního pacienta (Shah-Basak, 2016).

I přes odlišný mechanismus účinku, tDCS stimulace probíhá ve většině studií ve shodě se základní teorií interhemisferické inhibice. Stimulace je často doprovázena jazykovou terapií a má spíše podpůrný účinek. Velikost účinku je oproti stimulaci rTMS menší, i když tento rozdíl nebyl signifikantně prokázán (Shah-Basak et al., 2016). Jako účinná se jeví excitační (anodální) stimulace levého kortexu nad zachovalými jazykovými oblastmi, případně inhibující (katodální) stimulace kortexu pravého. Studie stimulující levou hemisféru přímo nad lézí nenašly rozdíl mezi tDCS a placebo stimulací. Naopak studie užívajcí individuální cílení stimulace udávají zlepšení, které přetrvává až dva měsíce od ukončení tDCS terapie (Cappon et al., 2016).

U CMP pacientů s afázií dochází v prvních měsících ke spontánní úpravě deficitů pomocí přirozených neurofyziologických procesů. Mohou metody NIMS tento proces urychlit? Zatímco nízkofrekvenční rTMS pravého pars triangularis (případně její kombinace se simultánní stimulací levé hemisféry) prokázala po několikanásobné aplikaci zlepšení v testech pojmenování s odstupem dvou měsíců oproti placebo stimulaci, metoda tDCS se zdá být efektivní pouze pro pacienty s chronickou afázií (Shah-Basak et al., 2016).

Afáziím s neurodegenerativním pokladem se prozatím věnovalo jen několik málo studií, což je dáno i menším zastoupením primární progresivní afázie v populaci ve srovnání s CMP nebo AN. Většina postrádá dostatečné kontrolní podmínky, případně se jedná o kazuistické studie. Stimulace u PPA pacientů se soustřeďuje na excitaci levé hemisféry. Například Tsapkini et al. (2014) zkombinovala intenzivní jazykovou terapii s celkem 15 sezeními anodální tDCS stimulace u šesti pacientů s non-fluentní variantou PPA. Stimulována byla oblast levého gyrus frontalis inferior. Pacienti se po tDCS stimulaci zlepšili v hláskování netrénovaných podnětů. Toto zlepšení pak bylo patrné i s odstupem tří měsíců. V podmínkách placebo stimulace zlepšení přetrvávalo pouze po dva týdny od ukončení terapie. Jedná se však o první studie s PPA pacienty a jejich výsledky bude potřeba v budoucnu potvrdit ve větších klinických studiích.

U pacientů s AN bylo kromě kognitivního zlepšení sledováno také zlepšení jazykové (neurogení poruchy komunikace). Studie se opět zaměřily především na testy pojmenování. Po jednorázové aplikaci rTMS, tentokrát však v oblasti DLPFC, se zlepšili pacienti jak ve stadiu mírné kognitivní poruchy i počínající demence (celkem 24 pacientů), a to především v pojmenování obrázků činností v porovnání s placebo stimulací. Po dvoutýdenní terapii rTMS u deseti pacientů bylo dále prokázáno zlepšení v testu porozumění vět oproti placebo stimulaci (Chang et al., 2018). U AN pacientů je však stále větší důraz kladen na snahu o zlepšení poruch paměti a pozornosti.

Většina dosavadních studií se zaměřila na sledování konkrétních parametrů jazyka, s největším důrazem na pojmenování a lexikální vyhledávání. Zdá se však, že NIMS technikami je možné modulovat komplexnější aspekty, jako je každodenní účelná komunikace pacientů s ošetřovateli či rodinnými příslušníky. Tyto změny lze sledovat pomocí sebehodnotících dotazníků a objektivními hodnotícími škálami (Shah-Basak et al., 2016). Do budoucna budou důležité klinické studie s větším počtem pacientů, které se zaměří na širší škálu ekologicky validních schopností, a to v delším časovém horizontu.

## Efekt rTMS a tDCS u deprese a schizofrenních symptomů

NIMS představuje terapeutický přístup, pomocí kterého je možné zlepšit symptomy deprese (Liu et al., 2017a; 2017b).

Léčba depresivní poruchy pomocí rTMS klinicky byla schválena úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v USA, Kanadě, státech Evropské unie, Izraeli, Brazílii apod. (Tortella et al., 2014). Dva nejčastější protokoly aplikované při léčbě deprese jsou vysokofrekvenční (10–20 Hz) zacílená na levý DLPFC (Liu et al., 2017a; 2017b) anebo nízkofrekvenční ( $\leq 1$  Hz) stimulace nad pravým DLPFC (Liu et al., 2017; 2017b). Zatímco excitanční efekt stimulace s vysokou pulzovou frekvencí nad levým DLPFC vede ke zlepšení exekutivních funkcí a posílení vybavování pozitivních emočních vzpomínek z paměti (Liu et al., 2017a; 2017b), inhibiční dopad nízkofrekvenční stimulace DLPFC pravé hemisféry přispívá k regulaci afektivních procesů potlačením negativních symptomů, jako je anxiety (Liu et al., 2017a; 2017b). Oba uvedené stimulační protokoly rTMS aplikované jako samostatná léčba se opakovaně prokázaly jako efektivní terapie s dlouhodobým účinkem u farmakoresistentní deprese (Liu et al., 2017a). To platí také pro léčbu deprese pomocí rTMS v kombinaci s antidepresivy (Liu et al., 2017a). V léčbě deprese pomocí rTMS v kombinaci s antidepresivy (Liu et al., 2017a) se prokázal synergický efekt interakce těchto metod. Lze tedy uvažovat o tom, že rTMS jako doplňková metoda zvyšuje odpověď na tradiční antidepresiva.

V literatuře se stále častěji objevuje snaha o terapii deprese také pomocí tDCS (Liu et al., 2017a; 2017b). Dle nedávné metaanalýzy je metoda tDCS při použití 2 mA stimulace o délce 20–30 minut nad oblastí DLPFC s bilaterálním (anoda na levé hemisféře, katoda na pravé hemisféře) nebo s unilaterálním umístěním elektrod (anoda na levé hemisféře, katoda nad kontralaterální orofaciální oblastí) účinným nástrojem na zlepšení symptomů deprese (Meron et al., 2015). Pacienti profitují spíše z delší (2–3týdenní) terapie (zlepšení je minimálně po dobu 30 dní po skončení stimulace). O dlouhodobých efektech tDCS jako alternativní léčbě k farmakoterapii u deprese se zatím ví málo. Nadějná se ukazuje tDCS jako doplňková metoda k terapii s antidepresivy. Kombinace stimulace a medikamentózní léčby se ukázala účinnější než samotná léčba antidepresivy, nebo samotná aktivní tDCS (Lie et al., 2017a).

Při PN je prevalence deprese velmi vysoká (30–50 %) v porovnání se zdravou starší populací (prevalence v rozmezí 0,6–16 %; Dinkelbach et al., 2017). Podle jedné z nedávných metaanalýz

vede vysokofrekvenční rTMS nad levým DLPFC u pacientů s PN k podobným antidepresivním účinkům jako konvenční léčba pomocí SSRI (Xie et al., 2015). Další výhodou rTMS stimulace nad DLPFC je současně zlepšení exekutivních funkcí (Rektorová et al., 2017). Příkladem může být práce Pal et al. (2010), kde rTMS stimulace zacílená nad DLPFC s frekvencí 5 Hz vedla ke zlepšení ve škálách hodnotících symptomy deprese a současně ke zvýšení přesnosti ve Stroopově úkolu u pacientů s depresí při PN. Obecně lze říci, že používané protokoly stimulace jsou stejné jako v případě terapie pacientů s velkou depresivní poruchou. Nejčastěji je cívka umístěna nad levý DLPFC, stimuluje se o frekvenci 5–15 Hz po dobu 2–4 týdnů s opakováním 5–7 dní týdně. Alternativně je stimulován pravý DLPFC s intenzitou 0,5–1 Hz (Xie et al., 2015). Efekt obou uvedených protokolů přetrvává minimálně 30 dní od poslední stimulaci.

rTMS protokoly s primárním cílem zlepšit motorické projevy PN stimulující primární a suplementární motorickou kůru nevedou k žádnému zlepšení komorbidní deprese (Dinkelbach et al., 2017). Uvedené poznatky naznačují potřebu volit odlišné parametry rTMS při stimulaci motorických a nemotorických projevů PN. V literatuře zaměřené na elektrickou stimulaci zatím neexistuje konsenzus o benefitech tDCS pro pacienty s komorbidní depresí u PN (Dinkelbach et al., 2017).

Deprese je také jedním z nejčastějších průvodních symptomů AN (Rutherford et al., 2013). Typický rTMS protokol modulující kognitivní příznaky demence (5–20 Hz každodenní stimulace DLPFC po dobu 2–7 týdnů) při AN vede ke zlepšení také přidružených depresivních symptomů (Rutherford et al., 2013). Simultánní efekt rTMS na kognitivní funkce a náladu u AN bez výraznějších vedlejších účinků představuje významný posun pro další výzkum v oblasti NIMS.

V literatuře se stále častěji setkáváme s aplikováním nástrojů NIMS v kontextu terapie pozitivních a negativních symptomů schizofrenie (Kennedy et al., 2018; Osoegawa et al., 2018). Zájem o NIMS je reakcí na fakt, že přibližně 10 % pacientů s prvním nástupem symptomů a 40 % chronických pacientů nereaguje na žádnou formu standardní farmakologické léčby (Kennedy et al., 2018). Podle nedávné metaanalýzy dokáže tDCS s intenzitou 2 mA s anodální elektrodou nad levým DLPFC zmírnit sluchové halucinace

v závislosti na počtu sezení (Kennedy et al., 2018). Jako efektivnější se jeví stimulace 2x denně s celkovým počtem deseti intervencí v porovnání se stimulací jednou denně (Kennedy et al., 2018). Podobná redukce sluchových halucinací se prokázala po použití nízkofrekvenční (<10 Hz) rTMS nad temporálním kortexem (Kennedy et al., 2018).

Zlepšení negativních symptomů schizofrenie jako je emocionální oploštění, anhedonie, zchudnutí myšlení, snížená nabídka asociací, nápadů, slov, či abulie je možné dosáhnout za použití rTMS protokolů s vyšší pulzní frekvencí (> 20 Hz) a zacílením cívky nad levý prefrontální kortex (Kennedy et al., 2018; Osoegawa et al., 2018). Opakovaná rTMS intervence během dne představuje ověřený způsob zvýšení účinku stimulace. V nedávné studii aplikující 10 Hz stimulaci 4x denně po dobu čtyř dní se podařilo dosáhnout 22% snížení negativních symptomů, které přetrvávalo 14 dní po skončení stimulace (Svěrák et al., 2017). Aplikace tDCS s parametry podobnými jako při redukci halucinací v redukci negativních symptomů vykazuje přibližně stejný efekt jako rTMS s výborným profilem tolerance a bezpečnosti (Kennedy et al., 2018) a se současným pozitivním účinkem na pracovní paměť a schopnost rozpoznat emoce (Liu et al., 2017b).

Metody NIMS se zdají jako účinná intervence u příznaků deprese neurodegenerativních a neuropsychiatrických onemocnění a u symptomů schizofrenie. Je však potřeba další výzkum k optimalizaci parametrů stimulací s cílem prodloužit délku efektu. Zatím neexistuje literatura ověřující vliv NIMS na psychózy u neurologických onemocnění.

Prakticky by se metody NIMS mohly využít jako doplňková léčba ke zlepšení odpovědi na farmakoterapii. K dlouhodobé udržovací léčbě deprese pomocí rTMS a tDCS jako samostatné terapie je zapotřebí více multicentrických studií. Hlavní motivací dalšího výzkumu je lepší tolerance NIMS oproti lékům, absence vedlejších účinků antidepresiv na počátku jejich užívání, bezpečnost stimulace a v případě tDCS stimulace v domácím prostředí, bez potřeby každodenních návštěv zdravotnického zařízení.

## Závěr

Dosud publikované výzkumy naznačují, že neinvazivní mozková stimulace má potenciál stát se léčebnou alternativou v behaviorální a kog-



nitivní neurologii. Opakované vysokofrekvenční stimulace dorzolaterálního prefrontálního kortexu prokázaly pozitivní efekt na kognitivní funkce u neurodegenerativních onemocnění, stejně tak na depresivní symptomy u pacientů s velkou depresivní poruchou i s depresí při neurologickém onemocnění. Naopak nízkofrekvenční (inhibiční) stimulace pars triangularis v nedominantní se jeví jako nadějná podpůrná léčba v rehabilitaci afázií u pacientů po CMP.

Metody NIMS lze v praxi používat jako alternativu ke klasické farmakologické léčbě a to především pro pacienty, u kterých běžná léčba není účinná. Vzhledem k dobré snášenlivosti metod NIMS a velmi mírným vedlejším účinkům nabízí pomoc také pacientům trpícím vážnými vedlejšími účinky, jež provází léčbu farmakologickou.

Je potřeba uvést některé metodologické nedostatky zmíněných studií. Nebyl sledován vliv stimulace na další kognitivní funkce, zůstává otázkou, nakolik jsou výsledky laboratorních výzkumů relevantní pro kognitivní a behaviorální

funkce v běžném životě, není doposud jasné, které skupiny pacientů lépe odpovídají na danou stimulaci – studie referují velkou inter-individuální variabilitu odpovědi na léčbu, navíc patientské skupiny jsou také heterogenní, je proto obtížné replikovat výsledky předchozích studií. Obecně zařazují současné práce relativně malé počty subjektů ve skupinách, proto jsou výsledky signifikantní a validní pro tyto konkrétní skupiny, avšak nejsou obecně generalizovatelné pro celou populaci. Některé studie navíc účinnost NIMS napadají, a to především v případě tDCS stimulace (Vöröslakos et al., 2018; Horvath et al., 2015). Stejně jako je tomu u testování účinku farmak, je třeba před zavedením metod NIMS do běžné praxe provést klinické studie pro konkrétní indikace a potvrzení jejich účinků u většího počtu pacientů a navíc pomocí klinických, genetických, biochemických, elektrofyziologických nebo zobrazovacích biomarkerů vytipovat ty skupiny osob, které by mohly z terapie výrazně profitovat. Samozřejmě existují i filozoficko-etické

otázky vztahující se k problematice NIMS, probíhá např. debata o tom, zda je etické zdravé seniory stimulovat pro zlepšení kognitivních funkcí.

Metody NIMS jsou známé poměrně dlouho (od 80. let 20. století), teprve v posledních 20 letech se výzkum zaměřil i na jiné oblasti než ovlivnění motoriky či léčbu deprese. I to je důvod, proč je v současné době pro klinickou praxi schválená pouze terapie farmakorezistentní deprese pomocí rTMS. Momentálně je v USA v procesu schvalování specifický rTMS protokol kombinovaný s kognitivním tréninkem pro léčbu kognitivní poruchy při Alzheimerově nemoci. V Evropě je tato léčba již dostupná, neboť splňuje potřebné bezpečnostní standardy. U ostatních indikací se zatím jedná pouze o metody experimentální, což se ale může brzy změnit.

*Podpořeno grantem AZV č. NV18-04-00256: Efekt transkraniální stimulace tDCS na zrakovou pozornost u pacientů s mírnou kognitivní poruchou – studie kombinující MRI a neinvazivní mozkovou stimulaci.*

## LITERATURA

1. Anderkova L, Eliasova I, Marecek R, Janousova E, Rektorova I. Distinct pattern of gray matter atrophy in mild Alzheimer's disease impacts on cognitive outcomes of noninvasive brain stimulation. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 48(1): 251–260.
2. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, Priori A. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation* 2012; 5(3): 223–230.
3. Cappon D, Jahanshahi M, Bisiacchi P. Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: A critical review since 2000. *Frontiers in Neuroscience* 2016; 10(APR).
4. Dinkelbach L, Brambilla M, Manenti R, Brem AK. Non-invasive brain stimulation in Parkinson's disease: Exploiting crossroads of cognition and mood. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2017; 75: 407–418.
5. Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-leone A, Fregni F. Neuroscience Letters Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2014; 582: 27–31.
6. Horvath J C, Forte, JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review. *Neuropsychologia* 2015; 66: 213–236.
7. Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 2018.
8. Cheng CPW, Wong CSM, Lee KK, Chan APK, Yeung JWF, Chan WC. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2018; 33(1): e1–e13.
9. Kennedy NI, Lee, WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Psychiatry* 2018; 49: 69–77.
10. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Neurology* (Seoul, Korea) 2016; 12(1): 57–64.
11. Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017a; 11(November).
12. Liu W, Leng YS, Zou XH, Cheng ZQ, Yang W, Li BJ. Affective processing in non-invasive brain stimulation over prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017b; 11(September): 1–10.
13. Manenti R, Brambilla M, Benussi A, Rosini S, Cobelli C. Mild cognitive impairment in parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy 00(00), 2016: 1–10.
14. Medina J, Norise C, Faseyitan O, Coslett HB, Turkeltaub PE, Hamilton RH. Finding the right words: transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke. *Aphasiology* 2012; 26(9): 1153–1168.
15. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 57: 46–62.
16. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda ALT, Trevizol AP. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2018.
17. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders* 2010; 25(14): 2311–2317.
18. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2009; 2(4): 241–245.
19. Rektorová I, Anderková L. Noninvasive brain stimulation and implications for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. In *International review of neurobiology* (2017; 134: 1091–1110). Academic Press.
20. Ren CL, Zhang GF, Xia N, Jin CH, Zhang XH, Hao JF, Cai DL. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 2014; 9(7): e102557.
21. Rutherford G, Gole R, Moussavi Z. rTMS as a treatment of Alzheimer's disease with and without comorbidity of depression: a review. *Neuroscience Journal* 2013; 679389.
22. Shah-Basak PP, Wurzman R, Purcell JB, Gervits F, Hamilton R. Fields or flows? A comparative metaanalysis of transcranial magnetic and direct current stimulation to treat post-stroke aphasia. *Restorative neurology and neuroscience* 2016; 34(4): 537–558.
23. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 390–396.
24. Sverak T, Albrechtova L, Ustohal L. Effectiveness and acceptability of intensive repetitive Transcranial magnetic stimulation (I-rTMS) in negative symptoms of Schizophrenia. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2017; 10(2): 526.
25. Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, DiFrancesco MW, Banks C, Gilbert DL. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2011; 17(3): CR132.
26. Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: preliminary results and challenges. *Aphasiology* 2014; 28(8–9): 1112–1130.
27. Vöröslakos M, Takeuchi Y, Briniczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Berényi A. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature communications* 2018; 9(1): 483.
28. Xie C, Chen J, Wang X, Pan J, Zhou Y, Lin S, Xue X, Wang W. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 1751–1761.