

# Novinky v neurostimulačních metodách mozku

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Neurostimulační metody mozku jsou oblastí psychiatrie, která se velmi rychle vyvíjí. Nejčastěji se dělí na invazivní a neinvazivní. V psychiatrii se zatím více uplatňuje druhá skupina. Náleží mezi ně transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, ale také elektrokonvulzivní terapie. Zatímco elektrokonvulzivní terapie a transkraniální magnetická stimulace jsou využívány v klinické praxi, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem je stále jen metodou experimentální. V článku jsou uvedeny a diskutovány vybrané novinky týkající se těchto metod publikované v odborné literatuře.

**Klíčová slova:** neurostimulační metody, elektrokonvulzivní terapie, transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem.

## News in brain stimulation methods

Brain neurostimulation methods make a rapidly developing field of psychiatry. They can be divided into invasive and non-invasive methods. The latter group has been used in psychiatry more frequently. This group consists of transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and also electroconvulsive therapy. While electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation are used in clinical practice, transcranial direct current stimulation is still an experimental method. The article presents and discusses selected news published in scientific literature about these methods.

**Key words:** neurostimulation methods, electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation.

## Úvod

Neurostimulační metody zahrnují poměrně širokou škálu metod, které se v posledních letech velmi dynamicky vyvíjejí. Zjednodušeně se dají dělit na invazivní a neinvazivní. V psychiatrii se rozvíjí zejména druhá skupina (v anglicky psané literatuře se velmi často používá zkratka NIBS – non-invasive brain stimulation). K těmto metodám se řadí především transkraniální magnetická stimulace (TMS, respektive repetitivní TMS – rTMS) a transkraniální stimulace elektrickým proudem, nejčastěji stejnosměrným – transcranial direct current stimulation (tDCS). Také sem náleží i nejstarší a dosud nejužívanější neurostimulační metoda – elektrokonvulzivní terapie (ECT; ta někdy bývá označována jako semiinvazivní nebo miniinvazivní). Vzhledem k limitovanému

prostoru pro tento článek se v něm budu zabývat pouze neinvazivními neurostimulačními metodami, respektive vybranými nejvýznamnějšími novinkami, které o nich byly v nedávné době publikovány v odborné literatuře.

## Elektrokonvulzivní terapie

Jak už bylo řečeno, ECT je stále nejrozšířenější a nejužívanější neurostimulační metodou v psychiatrii, i když její užití v klinické praxi se mezi jednotlivými státy liší. To dokazuje mimo jiné publikace z roku 2017, ve které autoři popisují využívání ECT ve státech střední a východní Evropy (konkrétně v Maďarsku, Polsku, na Slovensku, v ČR, Bulharsku, Estonsku, Lotyšsku, Litvě, na Ukrajině, v Srbsku a Chorvatsku). Dle tohoto přehledu je nejlepší situace na Slovensku – ECT

provádí 91,6 % tamních psychiatrických zařízení, v případě ČR to jsou přesně dvě třetiny; nejhůře je na tom Srbsko, které disponuje pouze jedním takovým psychiatrickým zařízením ze 46 při populaci 7,2 milionu obyvatel. Nejčastěji je ECT užíváno opět na Slovensku<sup>1</sup> a to u 2,92 pacientů na 10000 obyvatel, v těsném závěsu je Estonsko a na třetím místě ČR s 1,36 pacientem na 10000 obyvatel. Nejhůře je na tom dle tohoto ukazatele Ukrajina, těsně za Srbskem a Polskem (1). Není zde

<sup>1</sup> Svoji zásluhu na tom bezesporu má i propracované vzdělávání mladých psychiatrů, přičemž jedné takovéto velmi kvalitní odborné akce pod vedením prim. MUDr. Petera Korcsoga a MUDr. Jozefa Dragaška, Ph.D., se autor tohoto článku mohl v roce 2016 zúčastnit. V ČR něco podobného donedávna chybělo, nyní je kurz ECT a dalších neurostimulačních metod povinnou součástí předatestačního vzdělávání.

uvedeno Slovinsko, kde je situace nejproblematičtější vůbec – ECT zde není dovolena a pacienti musí cestovat za hranice (2). O moc lepší situace ale není ani v některých zemích západní Evropy.

Není pochyb o tom, že ECT má významné místo v terapii afektivních poruch, zejména rezistentní depresivní poruchy, katatonního syndromu a ze vzácnějších indikací také neuroleptického maligního syndromu. Význam ECT pro terapii rezistentní deprese nejen u depresivní poruchy (major depressive disorder) ale i bipolární afektivní poruchy (kde může stačit i nižší počet elektrokonvulzí) zdůrazňují recentně Bahji a spolupracovníci, pro terapii katatonie Lloyd a jeho spolupracovníci (včetně případné udržovací léčby) a neuroleptického maligního syndromu Kuhlwilms se svými kolegy (zvláště v těžších případech) (3–5). Otázkou poněkud je, jaké je (nebo by mělo být) její postavení v terapii schizofrenie – konkrétně rezistentní schizofrenie. Randomizovaná jednoduše zaslepená studie z roku 2015 zkoumala efekt ECT u 39 pacientů užívajících klopazinu, kteří byli i na něj rezistentní. Dvacet z nich se podrobilo k pokračující léčbě klopazinem ještě bilaterální ECT v počtu dvaceti elektrokonvulzí v průběhu osmi týdnů (první čtyři týdny byly aplikovány tři týdně, ve zbývajících čtyřech týdnech po dvou), druhá skupina (N = 19) pokračovala v užívání klopazinu. Po osmi týdnech dosáhlo ve skupině léčené klopazinem plus ECT response 50 % pacientů, v kontrolní skupině nikdo. Poté i pacienti z kontrolní skupiny podstoupili stejnou kúru ECT, přičemž 47 % z nich dosáhlo response (6). Účinnost augmentace klopazinu ECT hodnotila metaanalýza z roku 2016, do které autoři zahrnuli jednu randomizovanou kontrolovanou studii (Petridesovu) a čtyři otevřené studie. Uvádějí, že response bylo dosaženo u 54 % pacientů, pokud byly zahrnuty i kazuistiky a kazuistické série či údaje z retrospektivních analýz, byla response zaznamenána dokonce u 66 % pacientů (7). Nejnovější metaanalýza z Cochrane Database je v hodnocení významu ECT pro léčbu schizofrenie o poznání opatrnější, přesto její autoři uvádějí, že našli důkazy střední kvality potvrzující účinnost při kombinování ECT ke standardní péči o pacienty s rezistentní schizofrenií ve srovnání s pouhou standardní péčí, a to při hodnocení klinické odpovědi (8).

Metodologickou otázkou, jak určit dávku elektrického proudu při ECT, zkoumal recentní

systematický přehled. Jeho autoři nezjistili jednoznačné důkazy superiority titrace dávky (dose titration, DT) vs. metody age-based method (ABM čili dle věku) nebo half-age-based method (HABM čili dle věku děleno dvěma). Metodu ABM však nedoporučují zejména u starších žen z důvodu rizika použití příliš vysoké dávky (9).

Dlouhodobě je jako jeden z hlavních nežádoucích účinků ECT, který omezuje ochotu ji používat, uváděno narušení kognitivních funkcí. Recentní systematický přehled a metaanalýza se zaměřuje na význam profylaktického podávání kognitiv. Zařazeno bylo celkem pět studií se 202 pacienty (dvě s memantinem, po jedné s donepezilem, rivastigminem a galantaminem). Metaanalýza ukazuje, že profylaktické podávání kognitiv může být efektivní ke zmírnění rozvoje kognitivních nežádoucích účinků při ECT (10).

## Transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace je druhou neinvazivní neurostimulační meto-

dou, která byla americkou FDA (Food and Drug Administration) schválena pro klinické použití (konkrétně pro léčbu depresivní poruchy a později i obsedantně-kompulzivní poruchy). Dostupná je také v České republice v několika psychiatrických zařízeních.

V roce 2020 byla publikována významná práce kolektivu evropských autorů (včetně prof. Ireny Rektorové z Brna), která představuje update doporučených postupů k terapeutickému využití rTMS (původní verze těchto postupů byla publikována v roce 2014 a stala se nejcitovanější prací z oblasti rTMS). Tyto postupy zahrnují indikace psychiatrické, neurologické, algeziologické, popř. i další. V indikacích léčby psychických poruch došlo oproti původní verzi k několika změnám (tabulka 1). Především více různých protokolů je považováno za jednoznačně (k vysokofrekvenční rTMS cílené na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu se přidala i tzv. hluboká TMS využívající speciálních cívek) nebo pravděpodobně účinné v léčbě deprese (k nízkofrekvenční rTMS pravého dorzola-

**Tab. 1.** Doporučení ke klinickému využití rTMS v psychiatrii dle Lefaucheur et al. (2020)

| Indikace                                   | Parametry rTMS   | Hodnocení            |
|--|--|----------------------|
| Deprese                                    | Vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC za užití osmičkové nebo H1 cívky                            | Jednoznačně účinná   |
|  | Hluboká vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC   | Jednoznačně účinná   |
|  | Nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC   | Pravděpodobně účinná |
|  | Bilaterální pravostranná nízkofrekvenční rTMS a levostranná vysokofrekvenční rTMS DLPFC        | Pravděpodobně účinná |
|  | Bilaterální pravostranná cTBS a levostranná iTBS DLPFC (v případě unipolární deprese)          | Pravděpodobně účinná |
| Posttraumatická stresová porucha           | Vysokofrekvenční rTMS pravého DLPFC  | Pravděpodobně účinná |
| Obsedantně kompulzivní porucha             | Nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC   | Potenciálně účinná   |
| Schizofrenie – sluchové halucinace         | Nízkofrekvenční rTMS levého TPC  | Potenciálně účinná   |
| Schizofrenie – negativní příznaky          | Vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC   | Potenciálně účinná   |
| Závislost na tabáku (cigaretách) a craving | Vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC   | Potenciálně účinná   |
| Alzheimerova nemoc (mírná/časná stadia)    | Tzv. rTMS-COG ke zlepšení kognitivních funkcí, paměti a jazykové úrovně                        | Potenciálně účinná   |
| Tinnitus                                   | Nízkofrekvenční rTMS sluchového kortexu levé hemisféry (či kontralaterálně k postiženému uchu) | Potenciálně účinná   |

cTBS – kontinuální theta burst stimulace, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex, iTBS – intermitentní theta burst stimulace, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, TPC – temporoparietální kortex

terálního prefrontálního kortexu se přidala i bilaterální nízkofrekvenční pravostranná a vysokofrekvenční levostranná rTMS a také bilaterální pravostranná kontinuální theta burst stimulace – cTBS – a levostranná intermitentní theta burst stimulace – iTBS – cílená na dorzolaterální prefrontální kortex). Nově je rovněž za pravděpodobně účinnou považována rTMS pro posttraumatickou stresovou poruchu (dříve jen za potenciálně účinnou), nově je za potenciálně účinnou považována i rTMS (tzv. rTMS-COG) v ovlivnění kognitivních funkcí, paměti a jazykové úrovně u pacientů s Alzheimerovou chorobou, zvl. v mírném/časném stadiu a také u obsedantně kompulzivní poruchy (nízkofrekvenční rTMS pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu). Jediná indikace, kde naopak došlo ke snížení úrovně hodnocení účinnosti rTMS, jsou negativní příznaky schizofrenie – z pravděpodobně

na potenciálně účinnou. Nezměnila se úroveň hodnocení pro využití rTMS v léčbě sluchových halucinací u schizofrenie a také tinnitu (v obou případech je stimulace považována za potenciálně účinnou, v případě sluchových halucinací nízkofrekvenční rTMS levého temporoparietálního kortexu, v případě tinnitu nízkofrekvenční rTMS sluchového kortexu levé hemisféry nebo kontralaterálně k tinnitu). Stejně tak se nezměnilo hodnocení účinnosti rTMS v ovlivnění cravingu a konzumace cigaret – za potenciálně účinnou je považována vysokofrekvenční rTMS levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (11).

Důvodem ke snížení hodnocení účinnosti rTMS v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie byla zejména studie publikovaná Wobrockem a spolupracovníky v roce 2015, do níž výzkumníci zařadili celkem 157 pacientů, kteří byli v aktivní větvi stimulo-

vání rTMS o frekvenci 10 Hz cílené na levý dorzolaterální prefrontální kortex v počtu 15 sezení, s aplikací 1 000 pulzů za sezení. Tato studie neprokázala rozdíl mezi zlepšením skóre v negativní subškále PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) mezi aktivní rTMS a shamovou stimulací (12). Rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací nebyl zaznamenán ani v další studii (13), zde však bylo pouze deset sezení, naopak rozdíl byl zaznamenán ve zbývajících dvou studiích, které spojuje vyšší počet sezení (shodně 20) a také pulzů (1 500 za sezení) (14, 15). Do všech těchto tří zbývajících studií bylo ale zařazeno méně pacientů. Otázka účinnosti rTMS v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie tedy zůstává otevřená, více světla by do ní mohla vnést multicentrická studie RADOVAN (rTMS add on value for amelioration of negative

**Tab. 2.** Přehled metaanalýz zkoumajících účinnost tDCS v různých indikacích

| Metaanalýza          | Počet zařazených studií | Indikace  | Technické parametry                                       | Hodnocené výstupy   | Výsledky metaanalýzy  |
|----------------------|-------------------------|---|---|---|---|
| Razza et al., 2020   | 23 (25 datasetů)        | Deprese (MDD 18x, 2x MDD + BD, 1x BD, 1x deprese po ictu, 1x deprese v těhotenství)               | Proud od 0,5 mA do 2 mA, počet sezení 5 až 22             | Změna skóre ve škále hodnotící depresi (nejčastěji HDRS či MADRS, 2x BDI)   | tDCS účinná v terapii depresivních epizod, žádoucí provedení větších randomizovaných kontrolovaných studií k potvrzení  |
| Rashidi et al., 2021 | 9                       | Sluchové halucinace u schizofrenie  | Proud 2 mA, počet sezení 5 až 15                          | Změna skóre ve škále hodnotící psychopatologii – 8x (ve všech kromě jedné studie) AHRS, 9x (ve všech) PANSS, 2x SANS (hodnocena i negativní symptomatika) | V 6/9 studií aktivní tDCS účinnější než shamová; po aktivní tDCS redukce závažnosti sluchových halucinací o 28 %, po shamové o 10 %   |
| Narita et al., 2020  | 9                       | Kognitivní funkce u pacientů se schizofrenií a případně i schizoafektivní poruchou (u 6/9 studií) | Proud od 1 mA (jedna studie) do 2 mA (zbývajících studie) | Různé neuropsychologické testy (u 3 MCCB, u 2 MCCB + další test či testy)   | Po aktivní tDCS signifikantně lépe ovlivněna pracovní paměť, změny v ostatních kognitivních doménách se mezi skupinami (aktivní a shamovou) nelišily  |
| Yu et al., 2020      | 12                      | Negativní příznaky u schizofrenie či schizoafektivní poruchy                                      | Proud 2 mA, počet sezení 5 až 120                         | Změna skóre ve škále PANSS  | Signifikantní účinnost aktivní tDCS vs. shamová tDCS neprokázána (prokázána jen pokud se zpracovaly studie s vyšší frekvencí stimulace – 2x denně)  |
| Kim et Kang, 2020    | 18                      | Závislost na alkoholu   | Proud 1 až 2 mA, počet sezení od 1 do 10                  | Různými způsoby hodnocen craving (v 17/18 studií) či konzumace (v 5/18, v jedné tedy výlučně jen konzumace)   | Zaznamenána mírná, avšak signifikantní účinnost aktivní vs. shamové tDCS; výraznější efekt v případě bilaterální stimulace (zvláště s anodou umístěnou na oblast pravého DLPFC a katodou umístěnou na oblast levého DLPFC za podmínky opakované stimulace |

AHRS – Auditory hallucination rating scale, BD – bipolární afektivní porucha, BDI – Beckův dotazník deprese, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex, HDRS – Hamiltonova škála deprese, MADRS – Montgomeryho-Asbergové škála deprese, MCCB – MATRICS Consensus cognitive battery, MDD – major depressive disorder – velká depresivní porucha, PANSS – Positive and negative syndrome scale, SANS – Scale for assessment of negative symptoms, tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

symptoms of schizophrenia), která probíhá ve spolupráci dvou německých a dvou českých center a jejímž cílem je posoudit účinnost vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS a intermitentní theta burst stimulace cílené na levý dorzolaterální prefrontální kortex ve srovnání s shamovou (placebovou) stimulací.

V recentní metaanalýze byla zkoumána tzv. akcelerovaná rTMS (někdy nazývaná též intenzivní), což znamená rTMS (v případě uváděné metaanalýzy nejen standardní rTMS ale i theta burst stimulace) prováděná častěji než jedenkrát denně. Akcelerovaná TMS se zkouší ze dvou hlavních důvodů: z důvodu předpokladu rovné nebo větší účinnosti opakovaných aplikací v krátkém časovém intervalu a předpokladu trvalejšího efektu těchto stimulačních protokolů; výhodou mimo to může být i rychlejší nástup účinku. Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem jedenáct studií užívajících akcelerovanou TMS v terapii deprese, z toho tři byly randomizované a kontrolované. Dosavadní výsledky dle autorů metaanalýzy ukazují, že akcelerovaná TMS je v léčbě účinná, avšak je vhodné provést ještě další výzkum se zlepšenou metodikou studií, především shamových technik a zaslepení účastníků (16). Další práce na toto téma však nenalezla rozdíl v celkové účinnosti na depresi mezi rTMS aplikovanou jedenkrát denně a akcelerovanou TMS. Autoři ale také zdůrazňují, že je potřeba dalších studií (17).

V jiné recentní metaanalýze se autoři zaměřili na theta burst stimulaci v léčbě deprese. Svoji práci uzavírají s tím, že theta burst stimulace se ukázala jako efektivnější ve smyslu vynaloženého času a energie než standardní rTMS a že theta burst stimulace dorzolaterálního prefrontálního kortexu je asociována se signifikantním antidepressivním efektem společně s dobrou tolerancí této léčby (18).

Účinností rTMS v léčbě deprese – tentokrát pouze bipolární deprese – se zabýval jiný systematický přehled a metaanalýza. Autoři analyzovali výsledky od 274 participantů ze 14 studií a zjistili, že rTMS (zvláště vysokofrekvenční aplikovaná na levý dorzolaterální prefrontální kortex) je v této indikaci účinná, i když limitací závěrů je fakt, že data pocházejí vesměs z malých studií (19).

Výhodou rTMS je její bezpečnost a dobrá snášenlivost, což dle recentní práce platí i pro seniory s depresivní poruchou. Většina nežádoucích účinků byla pouze mírná a přechodná (20).

Systematický přehled Holczera a kolektivu shrnuje studie zabývající se použitím rTMS (a také tDCS) u Alzheimerovy nemoci a mírné kognitivní poruchy. Autoři uvádějí, že i přes metodologické nedostatky některých studií se rTMS jeví jako účinná (což je v souladu se zmiňovanými mezinárodními doporučeními) (21, 11).

Další metaanalýza se zaměřila na efekt rTMS u posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a stejně jako v případě Alzheimerovy nemoci jsou její závěry ve shodě se závěry aktuální verze mezinárodních doporučených postupů – konkrétně vysokofrekvenční i nízkofrekvenční rTMS pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu vedla k redukci symptomů PTSD (v prvním případě byla míra účinku větší) (22, 11).

Nedávno publikovaný systematický přehled se zaměřil i na další možnou indikaci rTMS – katatonní syndrom. Na základě publikovaných kazuistik jeho autoři soudí, že rTMS je v této indikaci slibnou terapeutickou metodou (zvláště v případech rezistentních na benzodiazepiny, u nichž není ECT dostupná nebo je kontraindikovaná, popř. u pacientů po účinné akutní ECT, kteří potřebují dlouhodobou udržovací léčbu) (23).

Zajímavá práce se systematicky zabývá efektem rTMS na suicidální chování. Zařazeno do ní bylo celkem šestnáct studií, které ukázaly, že rTMS je bezpečná a dobře tolerovaná metoda k terapii suicidálního chování (zvláště pak bilaterální rTMS a rTMS v kombinaci s antidepressivy), i když v některých případech nebylo možno říci, zda zmírnění suicidalit nebylo spojeno se zmírněním depresivní symptomatiky (24).

Další recentní práce se zaměřuje na užití rTMS v terapii poruch příjmu potravy (25). Tato indikace se dosud nevyskytuje v mezinárodních doporučeních uvedených výše z důvodu nedostatku důkazů (11). S tím jsou ve shodě i Duriez a kolektiv, kteří uvádějí, že důkazy opravňující k využití rTMS u poruch příjmu potravy jsou prozatím slabé a doporučují do budoucna využít ve výzkumu více personalizované stimulační protokoly (25).

Recentní metaanalýza zkoumala efekt rTMS u dětí s poruchou pozornosti/hyperkinetickou poruchou (ADHD). Na základě jejích výsledků nelze prozatím rTMS cílenou na prefrontální kortex doporučit jako účinnou terapii u této subpopulace pacientů s touto diagnózou (26).

V současnosti disponují přístrojem pro rTMS (pokud je autorovi známo) Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Národní ústav duševního zdraví v Klecanech, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Psychiatrické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., a Oddělení psychiatrické FN Ostrava.

## Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Na rozdíl od předchozích metod je tato metoda zatím považována pouze za experimentální, nemá žádnou oficiálně schválenou terapeutickou indikaci. Její užití ve výzkumu je ale čím dál častější pro její relativní finanční a provozní nenáročnost. Další výhodou, kterou ukazuje práce širokého kolektivu autorů, je její dobrá snášenlivost a bezpečnost (a to nejen tDCS, ale i dalších metod řazených pod transkraniální elektrickou stimulaci s nízkou intenzitou). Nebyl reportován žádný nežádoucí účinek, který by byl hodnocen jako závažný, ze středně závažných s nutností intervence bylo popsáno popálení pokožky z důvodu suboptimálního kontaktu elektrod s pokožkou a vzácně přesmyk z deprese do (hypo) mánie. K mírným nežádoucím účinkům bez nutnosti intervence náleží bolesti hlavy a únavy po stimulaci nebo pocity píchání či pálení během ní. Za bezpečnou lze ale považovat jen „konvenční“ stimulaci (do 4 mA a po dobu maximálně šedesáti minut za den) (27).

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem se zkouší užívat v podobných indikacích jako rTMS. Její použití u deprese shrnuje metaanalýza Razza a kolektivu (tabulka 2). Ti do ní zařadili 23 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 1092 participanty. Aktivní tDCS se ukázala jako účinnější co do zmírnění závažnosti deprese hodnocené poklesem skóre ve škále, dosažení response i remise. Autoři práci uzavírají s tím, že tDCS je účinná v léčbě depresivních epizod, avšak je žádoucí provedení velkých randomizovaných kontrolovaných studií, které by to potvrdily (28).



Hned několik prací shrnuje dosavadní poznatky o využití tDCS u schizofrenie (tabulka 2). První z nich se zaměřila na využití tDCS k ovlivnění sluchových halucinací. Bylo do ní zahrnuto celkem devět studií, z nichž šest ukázalo na efekt aktivní tDCS, tři nikoli. Celkově došlo v těchto studiích k 28% redukci závažnosti sluchových halucinací po aktivní stimulaci ve srovnání s 10% po shamové stimulaci. Jako nejúčinnější se jevil protokol aplikovaný dvakrát denně (2 mA, 20 minut trvání) po dobu pěti po sobě následujících dní (celkem deset stimulací) s anodou umístěnou na levém dorzolaterálním prefrontálním kortexu a katodou na levé temporální oblasti. Autoři shrnují své poznatky tak, že tDCS se jeví jako slibná metoda v ovlivnění sluchových halucinací, ale je potřeba provedení dalších rozsáhlejších studií, aby mohl být učiněn spolehlivý závěr o její účinnosti a vyvinut efektivní stimulační protokol pro využití v klinické praxi (29). Účinnost tDCS na kognici u schizofrenie a schizoafektivní poruchy se zabývala další metaanalýza. Autoři našli celkem devět publikací představujících výsledky u 270 pacientů (z toho 133 bylo stimulováno aktivní tDCS). Aktivní stimulace ve srovnání s shamovou ovlivnila signifikantně lépe pracovní paměť, u ostatních kognitivních domén se výsledky u obou skupin nelišily. Autoři shrnují, že tDCS může poskytnout potenciální možnost k ovlivnění deficitu pracovní paměti u pacientů se schizofrenií, avšak jsou třeba další studie zkoumající benefity tDCS na kognici v kombinaci s medikací či s další přídatnou léčbou (30). Jiná metaanalýza se zaměřila na možnost tDCS ovlivnit negativní příznaky. Zařazeno do ní bylo dvanáct studií. Signifikantní účinnost aktivní tDCS ve srovnání s shamovou tDCS

zde nebyla prokázána. Pokud se ale vzaly jen výsledky studií s vyšší stimulační frekvencí (stimulace dvakrát denně), signifikantní účinnost se prokázat podařilo. Autoři shrnují své výsledky tak, že tDCS je potenciální strategií k ovlivnění negativních příznaků, avšak je potřeba ji provádět dvakrát denně (31).

Recentní metaanalýza se zaměřila na studie s tDCS užití ke snížení cravingu po alkoholu a jeho konzumace (tabulka 2). Jako nejefektivnější se dle dosavadních údajů podle autorů zmíněné metaanalýzy jeví bilaterální tDCS s anodou umístěnou na oblast pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu a katodou umístěnou na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu za podmínky opakované stimulace (32).

V dalších indikacích už jsou výsledky alespoň dle recentních publikací méně přesvědčivé. Platí to například ve snaze ovlivnit kognitivní deficit u Alzheimerovy nemoci a mírné kognitivní poruchy, kde se zatím ukazuje jako slibnější rTMS (21), stejně tak se rTMS ukazuje jako slibnější u posttraumatické stresové poruchy (22).

V současnosti je zařízení pro tDCS k dispozici (alespoň dle autorových informací) na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN, v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech a také v Centru neurověd Středoevropského technologického institutu Masarykovy univerzity (CEITEC MU) v Brně (na tomto posledním pracovišti je užíván v neurologickém výzkumu, zejména u kognitivních poruch).

## Závěr

Jak bylo řečeno v úvodu, neurostimulační metody, zvláště ty neinvazivní, jsou v posledních letech intenzivně zkoumány

ve snaze ovlivnit nejvýznamnější psychické poruchy. Z klinického hlediska zůstává nejrozšířenější a nejvýznamnější ECT, i když její použití se velmi liší region od regionu. Nejvýznamnějšími indikacemi ECT, potvrzenými i recentními pracemi, jsou afektivní poruchy, katatonní syndrom a neuroleptický maligní syndrom. Své důležité místo má i v terapii rezistentní schizofrenie. Závažnost mnestických nežádoucích účinků ECT lze podle výsledků několika studií snížit profylaktickým podáváním kognitiv. Druhou nejčastěji užívanou metodou, jejíž používání i indikační spektrum se rozšiřují, představuje rTMS. Recentní update mezinárodních (evropských) doporučení uvádí, že je jednoznačně účinná v léčbě depresivní poruchy, pravděpodobně účinná v léčbě posttraumatické stresové poruchy a potenciálně účinná v léčbě negativních příznaků schizofrenie, sluchových halucinací, tinnitu, obsedantně kompulzivní poruchy, kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci a cravingu či konzumace cigaret. Zajímavé jsou výsledky ukazující na snížení suicidálního chování po rTMS a také účinnost na katatonní syndrom. Poslední popisovaná metoda, tDCS, je zatím metodou experimentální, pro jejíž účinnost je prozatím méně důkazů než pro obě předcházející, ale postupně se objevují. Slibně se jeví v ovlivnění depresivní symptomatiky, některých projevů schizofrenie, popř. návykových poruch.

*Tato práce vznikla díky podpoře*

*Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (MŠMT) ČR v rámci programu Inter-excellence, podprogramu Inter-action (identifikační kód projektu LTAB19014).*

## LITERATURA

1. Gazdag G, Dragasek J, Takács R, Lookene M, Sobow T, Oleksiev A, Ungvari GS. Use of electroconvulsive therapy in Central-eastern European countries: An overview. *Psychiatria Danubina* 2017; 29(2): 136–140.
2. Hořínková J, Barteček E, Kališová L. The practice of electroconvulsive therapy in children and adolescents in the Czech republic. *Journal of ECT*: in press.
3. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2019; 139: 214–226.
4. Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. Electroconvulsive therapy for patients with catatonia: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020; 16: 2191–2208.
5. Kuhlilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann

- BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome – a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2020; 142: 233–241.
6. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry* 2015; 172(1): 52–58.
7. Lally J, Tully J, Robertson D, et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2016; 171: 215–224.
8. Sinclair DJM, Zhao S, Qi F, Nyakoma K, Kwong JSW, Adams C. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3: CD011847.
9. Landry M, Lafreniere S, Patry S, Potvin S. The clinical relevance of dose titration in electroconvulsive therapy: A systematic review of literature. *Psychiatry Research* 2020; 294: 113497.
10. Niu Y, Ye D, You Y, Wu J. Prophylactic cognitive enhancers for improvement of cognitive function in patients undergoing electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020; 99: 11(e19527).
11. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology* 2020; 131: 474–528.
12. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölver W, Winterer G, Gabel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive tran-

cranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham controlled, randomized multicenter study. *Biological Psychiatry* 2015; 77: 979–988.

13. Wölver W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimulation* 2014; 7: 559–563.

14. Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C, Zhong H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2014; 26: 15–21.

15. Li Z, Yin M, Lyu XL, Zhang LL, Du XD, Hung GC. Delayed effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized controlled trial. *Psychiatry Research* 2016; 240: 333–35.

16. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Vande Voort JL, Kung S, Lewis CP, Croarkin PE. Accelerated TMS for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research* 2019; 273: 770–781.

17. Chen L, Hudaib A-R, Hoy KE, Fitzgerald PB. Efficacy, efficiency and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied more than once a day in depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2020; 227: 986–996.

18. Chu H-T, Cheng C-M, Liang C-S, Chang W-H, Juan C-H, Huang Y-Z, et al. Efficacy and tolerability of theta-burst stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2021; 106: 110168.

19. Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, McGirr A, Ostergaard S. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2021; 279: 250–255.

20. Overvliet GM, Jansen RAC, van Balkom AJLM, van Campen DC, Oudega ML, van der Werf YD, et al. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2020; 1–10.

21. Holczer A, Németh VL, Vékony T, Vécsei L, Klivényi P, Must A. Non-invasive brain stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment – A state-of-the-art review on methodological characteristics and stimulation parameters. *Frontiers in Human Neuroscience* 2020; 14: 179.

22. Kan RLD, Zhang BBB, Zhang JJQ, Kranz GS. Non-invasive brain stimulation for posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry* 2020; 10: 168.

23. Hansbauer M, Wagner E, Strube W, Roth A, Padberg F, Keeser D, et al. rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review. *Schizophrenia Research* 2020; 222: 73–78.

24. Serafini G, Canepa G, Aguglia A, Amerio A, Bianchi D, Magnani L, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on suicidal behavior: A systematic review. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2021; 105: 109981.

25. Duriez P, Khalil RB, Hamoun Y, Maatoug R, Strumila R, Seneque M, et al. Brain stimulation in eating disorders: State of the art and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9: 2358.

26. Westwood SJ, Radua J, Rubia K. Noninvasive brain stimulation in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*: in press.

27. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128(9): 1774–1809.

28. Razza LB, Palumbo P, Moffa AH, Carvalho AF, Solmi M, Loo CK, Russovsky Brunoni A. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depress Anxiety* 2020; 37: 594–608.

29. Rashidi S, Jones M, Murillo-Rodríguez E, Machado S, Hao Y, Yadollahpour A. Transcranial direct current stimulation for auditory verbal hallucinations: a systematic review of clinical trials. *Neural Regen Res* 2021; 16(4): 666–671.

30. Narita Z, Stickley A, DeVlyder J, Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2020; 216: 367–373.

31. Yu L, Fang X, Chen Y, Wang Y, Wang D, Zhang C. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2020; 224: 2–10.

32. Kim HJ, Kang N. Bilateral transcranial direct current stimulation attenuated symptoms of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2020: in press.