

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese

MUDr. Bc. Libor Ustohal

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Článek se zabývá použitím repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Jejím principem je ovlivnění mozku pomocí proměnného magnetického pole. Jedná se o bezpečnou a dobře tolerovanou metodu s minimem nežádoucích účinků. V psychiatrii je s ní nejvíce zkušeností právě v léčbě deprese. Je prokázáno, že ovlivňuje kortikální excitabilitu a metabolickou aktivitu neuronů. Do současnosti bylo provedeno velké množství studií o její účinnosti v léčbě deprese, které lze rozdělit do tří generací. Výsledky různých studií byly shrnuty v několika metaanalýzách, z nichž zejména ty poslední ukazují, že se jedná o slibnou terapeutickou metodu, i když ještě mnohé otázky, zejména týkající se přesného mechanismu jejího působení, nastavení nejvhodnějších stimulačních parametrů a výběru nejlépe ovlivnitelných pacientů, zůstávají nezodpovězeny.

Klíčová slova: deprese, princip rTMS, kontraindikace rTMS, antidepressivní působení rTMS, účinnost rTMS.

Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression

This article concerns with the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. Its principal is to influence the brain using variable magnetic field. This method is safe and well tolerated with the minimum of side-effects. We have most experiences in psychiatry just in the treatment of depression. It is documented that rTMS influences cortical excitability and metabolic activity of neuronal cells. It has been conducted a lot of studies of its efficacy in the treatment of depression, which can be divided into three generations. Their outcomes were summarized in several metaanalyses. Last metaanalyses confirm that rTMS is a promising therapeutic method, although a lot of questions concerning especially with an exact mechanism of its action, optimal stimulation parameters and a selection of optimal patients, remain unanswered.

Key words: depression, principle of rTMS, contraindications of rTMS, antidepressive effect of rTMS, efficacy of rTMS.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 117–121

Úvod

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) představuje poměrně novou metodu užívající v neurofyziologickém výzkumu, ve kterém pomáhá měřit různé kortikální fenomény včetně kortikální inhibice a plasticity, ale také v diagnostice a léčbě některých neuropsychiatrických poruch.

Principiálně je tato metoda založena na Faradayově zákonu elektromagnetické indukce, který jej postuloval v roce 1831. Ten říká, že v okolí cívky, ve které probíhá časově proměnný primární elektrický proud, se vytváří proměnné magnetické pole, které je schopno indukovat sekundární elektrický proud ve vodičích nacházejících se v jeho dosahu. Tímto vodičem může být i mozek pacienta. Indukovaný sekundární elektrický proud je pak podle Lenzova zákona opačného směru k proudu primárnímu (1).

Magnetické pulzy mohou být aplikovány jednotlivě, nebo v párech s několika milisekundovou pauzou mezi nimi (tzv. párová stimulace), anebo opakovaně v sekvenci (train) trvající sekundy až minuty (tzv. repetitivní transkraniální magnetická stimulace, rTMS). První dvě se používají především pro výzkumné a diagnostické

účely, rTMS se využívá zejména v léčbě některých neuropsychiatrických poruch.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je definována počtem pulzů za sekundu neboli frekvencí udávanou v hertzích (Hz). Podle frekvence se pak dělí na tzv. nízkofrekvenční či pomalou (low-frequency, slow rTMS) o frekvenci 1 Hz a méně a tzv. vysokofrekvenční či rychlou (high-frequency, fast rTMS) o frekvenci vyšší než 1 Hz (zpravidla mezi 5 a 25 Hz). Dalším parametrem stimulace je její intenzita udávaná v procentech individuálního klidového motorického prahu. Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita stimulace, která v případě její aplikace na motorický kortex vyvolá kontrakci svalu (nejčastěji drobného svalu ruky, např. musculus abductor pollicis brevis) alespoň v pěti z deseti po sobě následujících pokusech. Nejčastěji užívaná intenzita stimulace se pak pohybuje mezi 80 a 120 % individuálního klidového motorického prahu. K dalším parametrům stimulace patří délka série pulzů a také délka pauzy mezi nimi (intertrain), celkový počet pulzů během jednoho sezení (session), celkový počet jednotlivých sezení, lokalizace stimulační cívky, její typ (nejčastěji

se při rTMS používá tzv. osmičková cívka) a její orientace vůči hlavě (2).

Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je bezpečná a dobře tolerovaná léčebná metoda, což platí i v případě její aplikace dvakrát denně (3). K absolutním kontraindikacím vysokofrekvenční rTMS patří anamnéza epilepsie a zvýšené riziko vyvolání epileptického paroxysmu, jako např. zvýšený intrakraniální tlak, užívání léků snižujících záchvatový práh, proběhlá ischemie mozku či patologický záznam na EEG. K dalším absolutním kontraindikacím vysoko- i nízkofrekvenční rTMS patří implantovaný kov v kranii vyjma úst a dále také implantovaný pacemaker nebo léková pumpa. K relativním kontraindikacím patří těhotenství, i když není známo, že by rTMS mohla jeho průběh nějakým způsobem ohrozit (4–6). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem rTMS je vyvolání epileptického paroxysmu i u jedince bez predispozic. Toto riziko je však velice nízké, jeho hodnota se udává okolo jednoho případu z tisíce či méně (4, 7). Celkem bylo na světě

popsáno jen o něco více než deset případů. Takový záchvat se vyskytuje během stimulace nebo krátce po ní a není u něj riziko rozvoje epilepsie. K dalším nežádoucím účinkům patří bolest v místě stimulace během její aplikace, která se dle literatury vyskytuje u 10 až 30 % pacientů. Bývá ale mírná, přechodná a jen zcela vzácně vede k předčasnému ukončení léčby. Dále se občas po stimulaci vyskytují bolesti hlavy, které ale bývají rovněž mírné a přechodné a reagují na běžná analgetika (4–6). U několika pacientů bylo také popsáno přechodné zvýšení sluchového prahu, k průměrné změně sluchového prahu však ve zkoumaném souboru nedošlo. Stejně tak nebyly zjištěny žádné změny na EEG záznamu a v neuropsychologickém výkonu (8). Co se týče psychických nežádoucích účinků, jsou také velice vzácné. U několika pacientů trpících bipolární afektivní poruchou byl popsán přesmyk do mánie po stimulaci pro depresivní epizodu, v jednom případě došlo po rTMS k rozvoji psychotických symptomů (9, 10).

rTMS v léčbě deprese

O transkraniální magnetické stimulaci jako případné metodě léčby deprese se začalo uvažovat poté, co byl zjištěn vliv TMS na náladu (11). Zpočátku se zkoušela stimulace vertexu, ovšem po rozporuplných výsledcích a úspěšné stimulaci levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) se většina studií zaměřuje na tuto oblast (5). Přesné místo stimulace bývá zpravidla určeno jako místo nacházející se 5 cm rostrálně od oblasti motorického kortexu, jehož stimulací byl určen klidový motorický práh. Kromě stimulace levého DLPFC se také úspěšně zkouší rTMS stejné oblasti na opačné hemisféře, totiž pravého DLPFC (12, 13).

Mechanismus antidepresivního působení rTMS na animálních modelech

Mechanismus antidepresivního účinku není zcela jednoznačně objasněn. Na animálních modelech bylo pomocí plovacího testu zjištěno, že rTMS vede k podobným účinkům jako elektrokonvulzivní terapie (ECT) a ty jsou spojeny se změnami v hladině dopaminu, což by mohlo znamenat, že rTMS také ovlivňuje dopaminergní transmisí, zejména pak v hipokampu a nucleus accumbens (14). Dále se rovněž ukazuje, že rTMS normalizuje fungování osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (15). Na animálních modelech byly rovněž studovány změny v hladinách neurotransmiterů. Kromě zmíněného zvýšeného uvolňování dopaminu bylo sledováno i působení na serotonergní a noradrenergí systémy,

výsledky studií jsou však rozporuplné (14). Přesto lze říci, že i v případě ovlivnění hladin dalších neurotransmiterů je efekt rTMS podobný účinku ECT (15). Několik studií na animálních modelech také prokázalo neuroprotektivní účinek. Např. Müller s kolektivem v roce 2000 zaznamenal zvýšení hladiny mozkového neurotrofického faktoru (BDNF) v gyrus dentatus a dalších oblastech hipokampu (16), popsán byl i neuroprotektivní účinek rTMS proti oxidativnímu stresu (17) a také snížení efektu neurotoxinů na nigrostriální neurony u krys (18). Dosavadní výsledky tedy ukazují na možnost neuroprotektivního efektu rTMS podobně jako v případě antidepresiv a ECT, i když zatím ještě není jasný účinek stimulace na neurogenezi (15).

Mechanismus antidepresivního působení rTMS v klinických studiích

Většina klinických studií zkoumajících antidepresivní působení rTMS vychází z použití neuroobrazovacích metod, které jsou zaměřeny na změny průtoku krve mozkem, změny metabolismu neuronů a dále na změny aktivity neuronů; zkoumá se i působení stimulace na endokrinní systém.

Speer s kolektivem v roce 1999 zjistil, že prefrontální hypoperfúze před stimulací byla spojena s lepší odpovědí na rTMS o frekvenci 20 Hz (19). V jiné studii se zjistilo, že globální hypometabolismus je spojen s odpovědí na vysokofrekvenční rTMS a že také existuje trend ke zlepšení po nízkofrekvenční rTMS v případě globálního hypermetabolismu před stimulací (20). Rovněž Speer zaznamenal u depresivních pacientů po stimulaci o frekvenci 1 Hz pokles perfúze v některých oblastech mozku, zatímco po stimulaci o frekvenci 20 Hz zaznamenal zvýšení perfúze v místě stimulace a dále v limbických a paralimbických oblastech (21).

Co se týče aktivace neuronů, je prokázáno, že vysokofrekvenční stimulace zvyšuje kortikální excitabilitu (22), kdežto naopak nízkofrekvenční stimulace ji může snižovat (23). V poslední době byl také zjišťován neurofyzilogický efekt rTMS o různých frekvencích na kortikální inhibici u zdravých subjektů. Pro vyšší frekvence bylo prokázáno výraznější prodloužení inhibičních mechanismů spjatých s GABA-B receptory mediovanou neurotransmisí, což odpovídá zjištěním, že GABAergní neurotransmise bývá narušena u pacientů s depresí (1, 24). Existují předpoklady, že rTMS nepůsobí jednoduše jen normalizaci prefrontální hypoaktivity a že vysokofrekvenční stimulace zvyšuje a nízkofrekvenční snižuje kortikální aktivitu, ale

že skrze spojení z prefrontálního kortexu jsou ovlivněny i vzdálenější limbické a paralimbické oblasti. Je však potřeba nových studií, které by objasnily, které další oblasti mozku a jakým způsobem se podílejí na antidepresivním působení rTMS (15).

Studie a metaanalýzy zabývající se rTMS v léčbě deprese

Do roku 2008 bylo publikováno nejméně 75 studií zabývajících se účinností rTMS v léčbě rezistentní deprese a nejméně devět metaanalýz shrnujících výsledky jednotlivých studií (a to nejen prováděných na pacientech trpících rezistentní depresí). Např. Daskalakis tyto studie dělí do tří generací: do první generace náleží starší studie, které zkoumaly účinnost rTMS za použití maximálně deseti sezení, do druhé generace pak řadí studie s více jak deseti sezeními a do třetí generace pak studie využívající některé novější postupy, např. bilaterální rTMS (další parametry i design studií však může být různý) (1).

Studie 1. generace

Mezi studie, které Daskalakis řadí do 1. generace a které ukázaly pozitivní efekt vysokofrekvenční rTMS levého prefrontálního kortexu, náleží kupříkladu práce George a kolektivu z roku 1997 a Figiela a spolupracovníků z roku 1998 (25, 26).

Několik studií se také s pozitivními výsledky zabývalo nízkofrekvenční rTMS pravého prefrontálního kortexu, např. velká studie Kleina a kolektivu z roku 1999, do které bylo zařazeno 70 pacientů (12).

Ne všechny studie ale byly takto úspěšné. Např. Looová se spolupracovníky nenašla ve své studii z roku 1999 signifikantní rozdíl mezi aktivní a shamovou vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu a Berman s kolektivem v roce 2000 zaznamenal jen mírnou redukci závažnosti depresivních příznaků po desetidenní vysokofrekvenční stimulaci stejné oblasti (27, 28). Daskalakis tyto výsledky přičítá několika příčinám. Za prvé tomu, že většina pacientů ve zmíněných studiích byla na léčbu rezistentních, takže alespoň u některých mohla být přítomna komorbidita, která výsledek negativně ovlivnila; za druhé tomu, že stimulační parametry (frekvence, intenzita, délka trvání) se mezi studii lišily; za třetí tomu, že výsledky mohla ovlivnit i konkomitantní medikace, která byla v těchto studiích použita; a konečně za čtvrté chybějící konzistentní a přesné metodě k určení místa stimulace (1).

Studie 2. generace

Zvýšení počtu sezení z původně běžných deseti je logické, srovnáme-li účinnost dvoutýdenní ECT, která je zvláště u rezistentních depresí velmi často nedostatečná, s ECT prodlouženou na pět týdnů (1). Jednou z takovýchto studií byla i Fitzgeraldova a kolektivu z roku 2003, ve které bylo 60 pacientů s rezistentní depresí rozděleno do tří skupin. V jedné z nich byli pacienti léčeni aktivní vysokofrekvenční rTMS, ve druhé nízkofrekvenční rTMS a ve třetí podstupovali shamovou stimulaci. Během studie bylo zjištěno kontinuální zlepšování pacientů v obou aktivních větvích (13). Podobně pozitivní výsledky zaznamenal v další studii Avery s kolektivem, který srovnával skupinu pacientů s rezistentní depresí léčených po tři týdny vysokofrekvenční rTMS s kontrolní shamovou skupinou (29).

Studie 3. generace

Bilaterální rTMS se jeví jako slibná metoda vzhledem k tomu, že byla prokázána superiority bilaterální ECT nad unilaterální, a také díky tomu, že je účinná vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC i nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC. Zatím bylo učiněno pouze několik pokusů s využitím bilaterální stimulace. První pokusy o simultánní nebo sekvenční bilaterální stimulaci byly neúspěšné. Dle Daskalakis se tak stalo především ze dvou důvodů. Za prvé bilaterální rTMS nebyla srovnávána s unilaterální a shamovou na dostatečně velkých souborech a za druhé doba trvání těchto studií nepřekročila deset dnů (1). Fitzgerald a kolektiv v roce 2006 srovnávali sekvenční bilaterální rTMS se shamovou na celkem 50 pacientech po dobu šesti týdnů, tedy déle než v předchozích případech (22). Vzhledem k tomu, že v této studii nebyla v kontrolní skupině použita unilaterální rTMS, nelze zatím jednoznačně říci, zda je skutečně bilaterální stimulace účinnější než unilaterální rTMS ať už pravého nebo levého DLPFC.

Metaanalýzy

O účinnosti rTMS v léčbě deprese mohou nejlepší svědectví podat metaanalýzy, ve kterých jsou statisticky zpracovány výsledky z jednotlivých studií.

Jednu z prvních metaanalýz provedl McNamara s kolektivem v roce 2001. Z šestnácti zvažovaných studií, které byly do té doby publikovány, vyloučil osm, protože v nich chyběla randomizovaná kontrolní skupina, a jednu, protože jako kontrolní byla užita skupina pacientů léčených ECT. Ve zbývajících sedmi studiích byla v pěti případech aplikována vysokofrekvenční

rTMS levé hemisféry, v jednom nízkofrekvenční rTMS pravé hemisféry a v poslední vysoko- i nízkofrekvenční stimulace. Závěr této metaanalýzy zněl, že rTMS byla účinná v léčbě deprese (30).

Další metaanalýzu publikoval ve stejném roce se svým týmem Holtzheimer. Zařazeno do ní bylo dvanáct studií (z toho jedenáct studií využívajících stimulace levého DLPFC). Metaanalýza prokázala statisticky významný účinek rTMS, počet respondérů (těch, co dosáhli nejméně 50% redukce závažnosti depresivních příznaků na Hamiltonově stupnici pro posuzování deprese – HRSD) byl však nízký (13,7% ve srovnání se 7,9% v kontrolních shamových skupinách). Na závěr tedy autoři konstatovali, že aktivní rTMS je v léčbě deprese statisticky signifikantně účinnější než shamová stimulace, avšak klinický efekt je pouze mírný (31).

O rok později provedl Burt se spolupracovníky další metaanalýzu, kde zařazené studie rozdělil celkem do tří kategorií. Do první zařadil devět otevřených a nekontrolovaných studií, do druhé pak 23 studií kontrolovaných shamovou stimulací či případně jiným způsobem a konečně do třetí pak tři studie srovnávající rTMS s ECT. V případě otevřených studií zaznamenal statisticky významnou změnu. Nicméně klinický efekt byl poměrně mírný – průměrně došlo ke snížení závažnosti příznaků deprese hodnocených pomocí HRSD nebo Montgomeryho a Åsbergové stupnice pro posuzování deprese (MADRS) o 37,03%. V případě kontrolovaných studií došlo znovu ke statisticky významné změně, byť menší než v případě otevřených studií, kdežto klinický efekt byl opět hodnocen spíše jako mírný (redukce závažnosti depresivních symptomů o 23,82% ve srovnání se 7,30% u kontrol). Metaanalýza studií kontrolovaných ECT prokázala vyšší efekt ECT, i když rozdíl v procentuálním zlepšení byl pouze malý (54,47% ve srovnání s 47,13%) a v případě rTMS vyšší než u studií v prvních dvou kategoriích, což dle autorů bylo dáno delší dobou léčby než obvyklý jeden až dva týdny (2).

Ve stejném roce přišli s jinou metaanalýzou Kozel a George. Do ní zařadili celkem dvanáct randomizovaných, shamovou stimulací kontrolovaných studií levého prefrontálního kortexu s 230 subjekty. Na závěr autoři konstatovali, že jejich metaanalýza podporuje hypotézu, že rTMS levého prefrontálního kortexu představuje metodu volby pro akutní antidepresivní léčbu, která přináší nejen statisticky významný efekt, ale i měřitelné klinické zlepšení (32).

V roce 2003 uveřejnil Martin s kolektivem v Cochrane database metaanalýzu, která byla

k užití rTMS v léčbě deprese poměrně kritická. Zařadil do ní celkem čtrnáct randomizovaných studií, ve kterých byla srovnávána rTMS se shamovou stimulací. Po dvou týdnech léčby bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení po aktivní rTMS, které však po dvoutýdenním následném sledování již signifikantní nebylo. Martin celkově hodnotil kvalitu těchto studií jako nízkou s tím, že neprokazují účinnost rTMS v léčbě deprese (33).

O dva roky později zpracovala další metaanalýzu Couturierová. Vstupní kritéria byla poměrně přísná a zahrnovala mimo jiné i trvání rTMS pouze pět až deset dnů. Z devatenácti posuzovaných studií tak bylo do metaanalýzy zařazeno pouze šest z nich s celkovým počtem 91 subjektů. Autorka v této metaanalýze neprokázala statisticky signifikantně vyšší účinnost aktivní rTMS ve srovnání se shamovou stimulací (34). Za slabinu citované metaanalýzy však bývá považováno to, že vzhledem k nízkému počtu zařazených studií a subjektů je její síla nalézt signifikantní rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací velmi limitovaná (1).

V roce 2007 se Gross se spolupracovníky pokoušeli zjistit, zda recentní studie užívající nových parametrů stimulace mají větší klinický efekt. Srovnávali celkem pět studií s 274 pacienty se staršími studiemi, které do své metaanalýzy zahrnul Martin a ve kterých bylo zařazeno 324 pacientů. Dle autorů této metaanalýzy se opravdu potvrdilo, že novější studie prokazují větší antidepresivní efekt rTMS, a to zejména díky zlepšeným stimulačním parametrům a zařazení většího počtu pacientů (35).

O rok později byly publikovány dvě metaanalýzy. Do první z nich, která tiskem vyšla až v roce 2009, zařadil Schutter celkem třicet dvojité slepých, shamovou stimulací paralelně kontrolovaných studií s 1164 pacienty, které zkoumaly antidepresivní efekt vysokofrekvenční rTMS aplikované na oblast levého DLPFC. Zjištěný efekt rTMS vyjádřený statisticky byl hodnocen jako robustní a srovnatelný s běžnými antidepresivy (36).

Do druhé metaanalýzy z roku 2008 zařadil Lam se svými spolupracovníky celkem 24 randomizovaných, shamovou stimulací kontrolovaných studií na celkem 1 092 pacientech s rezistentní depresí (tj. takových, u kterých selhal alespoň jeden léčebný pokus). Metaanalýza prokázala, že aktivní rTMS byla ve srovnání se shamovou signifikantně účinnější (response bylo dosaženo u 25% pacientů ve srovnání s 9% a remise u 17% pacientů léčených aktivní rTMS ve srovnání s 6% léčenými shamovou rTMS).

Dle autorů metaanalýzy je rTMS účinná v terapii rezistentní deprese, ale je potřeba ještě provést další studie, než může být v této indikaci považována za metodu první volby (37).

Predikce účinnosti a délka trvání antidepresivního účinku rTMS

Ve snaze vybrat vhodné pacienty pro léčbu pomocí rTMS se někteří výzkumníci zabývali prediktory účinnosti této léčebné metody. Zmíněné prediktory lze rozdělit na faktory spojené s pacientem a faktory spojené s léčbou (38). Do první skupiny náleží trvání současné depresivní epizody, farmakorezistence a věk. Fregni a kolektiv popsali, že mladší pacienti a pacienti méně rezistentní k léčbě dosahovali lepších výsledků po terapii pomocí rTMS (39). Rovněž Brakemeier s kolektivem konstatovali, že na léčbu nejméně rezistentní pacienti a také pacienti s kratším trváním současné epizody vykazovali po rTMS největší zlepšení. Dále také zjistili, že větší benefit z léčby měli pacienti s narušeným spánkem (40). V recentní studii Lisanbyová se spolupracovníky prokázala na souboru pacientů o celkovém počtu 301, že nejsilnějším prediktorem pozitivního účinku rTMS je nízký počet selhání předchozích léčebných pokusů během současné depresivní epizody čili nižší rezistence na léčbu. K dalším pozitivně působícím faktorům mohou dle autorů patřit také kratší trvání současné epizody a chybějící komorbidita s úzkostnou poruchou (38).

K faktorům spojeným s léčbou náleží intenzita stimulace, frekvence, celkový počet administrovaných pulzů a trvání léčby čili počet sezení. S rostoucí vzdáleností od cívky k cílovému kortexu klesá intenzita stimulace zasahující mozek pacientů, což je negativně spojeno s antidepresivním účinkem rTMS (38). Vliv atrofie kortexu na vzdálenost od cívky může dle některých autorů přispívat k nižšímu efektu stimulace u starších pacientů (39, 41, 42). Je rovněž prokázáno, že regionální aktivita mozku bývá asociovaná s odlišnou odpovědí na vysokofrekvenční a nízkofrekvenční stimulaci (20).

Poměrně málo je ale dosud známo o délce trvání antidepresivního účinku rTMS a jeho reproducibilitě. V roce 2008 byla publikována studie, která se pokoušela doplnit tyto chybějící údaje. Na šestnácti pacientech bez medikace se zjistilo, že opakovaná stimulace u těch, kteří profitovali z první kúry rTMS, měla pozitivní efekt i při opakované aplikaci. Rovněž bylo konstatováno, že trvání antidepresivního účinku se sice lišilo pacient od pacienta, ale v průměru dosahovalo takřka pěti měsíců (43).

Uplatnění rTMS v klinické praxi

Transkraniální magnetická stimulace je poměrně novou metodou, která se používá v neurofyziologickém výzkumu, ale také v léčbě některých neuropsychiatrických poruch. K terapeutickým účelům se užívá zejména takzvaná repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Její výhodou je dobrá snášenlivost a při dodržení kontraindikací i bezpečnost. K nevýhodám patří menší dostupnost, daná poměrně vysokou pořizovací cenou přístrojového vybavení (dle informací autora vlastní v České republice vybavení pro rTMS tři psychiatrická pracoviště – dvě v Praze a jedno v Brně), dále nároky na personální zabezpečení provozu a také relativní časová náročnost terapie (jedno sezení trvá asi třicet minut).

Již byla provedena řada studií, které se zabývaly účinností rTMS v terapii deprese. Tyto studie byly také zpracovány v několika metaanalýzách, z nichž většina potvrdila statisticky signifikantní účinnost rTMS ve srovnání s kontrolními soubory a především novější metaanalýzy také dobrou klinickou účinnost této terapeutické metody, a to i u pacientů rezistentních na léčbu.

K prediktorům účinnosti rTMS náleží dle dosavadních výzkumů především nižší rezistence na léčbu, kratší trvání současné depresivní epizody a dle některých údajů i nižší věk pacientů a nepřítomnost komorbidní úzkostné poruchy. Doba trvání antidepresivního účinku po rTMS není přesně známa, ale lze ji zhruba odhadovat na několik měsíců. Z toho tedy vyplývá, že po skončení akutní léčby pomocí rTMS je nutná pokračovací terapie. O možnosti využití rTMS v pokračovací terapii nejsou dosud přesvědčivé důkazy.

Je třeba ještě dalších údajů, aby mohl být plně využit potenciál této léčebné metody v terapii depresivní poruchy a v psychiatrii obecně. Zatím se ukazuje, že by rTMS mohla být vhodná k léčbě depresivních nemocných, kteří nemohou (např. pro nežádoucí účinky) nebo z nějakého důvodu nechtějí užívat psychofarmaka, a dále u těch, kteří jsou na léčbu rezistentní; rovněž ji lze využít k augmentaci antidepresivní medikace, pokud ta sama o sobě není dostatečně účinná.

Závěr

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace představuje metodu volby v léčbě deprese, i když je třeba ještě dalších studií, které by pomohly optimalizovat stimulační parametry a vybrat pacienty, kteří by z této terapeutické metody měli největší prospěch.

Podpořeno výzkumným záměrem
Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR
(VZ MSM0021622404) a grantem IGA Ministerstva
zdravotnictví ČR č. 9890-4.

Literatura

1. Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 555–566.
2. Burt T, Lisanby H, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(1): 73–103.
3. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007; 37(3): 341–349.
4. Tuček J. Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti. *Psychiatr pro Praxi* 2002; 3: 121–123.
5. Kopeček M, Bareš M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. *Přehled publikovaných studií*. *Psychiatrie* 2004; 8(2): 117–132.
6. Rau A, Grossheinrich N, Palm O, et al. Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clin EEG Neurosci* 2007; 38(2): 105–115.
7. Příkryl R, Kučerová H. Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *J Psychopharmacol* 2005; 19(3): 313.
8. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49(7): 615–623.
9. Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3): 249.
10. Zwanzger P, Ella R, Keck M, et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(7): 602–603.
11. Bickford R, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20(1): 110–116.
12. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(4): 315–320.
13. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(10): 1002–1008.
14. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001; 35(4): 193–215.
15. Loo C. TMS in the treatment of major depressive disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, et al. (eds.). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford University Press 2008: 633–660.
16. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23(2): 205–215.
17. Post A, Müller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999; 11(9): 3247–3254.
18. Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, et al. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci Lett* 2005; 383(1–2): 77–81.

19. Speer AM, Kimbrell T, Wassermann E, et al. Baseline absolute blood flow measured with oxygen-15 PET predicts differential antidepressant response to 1 Hz versus 20 Hz rTMS. American Psychiatric Association Meeting 1999, New Research, abstract 191, 115.
20. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12): 1603–1613.
21. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(12): 1133–1141.
22. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 88–94.
23. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5): 1398–1403.
24. Daskalakis ZJ, Möller BM, Christensen BK, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006; 174(3): 403–412.
25. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1752–1756.
26. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsych Clin N* 1998; 10(1): 20–25.
27. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, et al. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6): 946–948.
28. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 332–337.
29. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59(2): 187–194.
30. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001; 31(7): 1141–1146.
31. Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bull* 2001; 35(4): 149–169.
32. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *Journal of Psychiatric Practice* 2002; 8(5): 270–275.
33. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: systematic review and metaanalysis. *Brit J Psychiatry* 2003; 182(6): 480–491.
34. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Neurosci* 2005; 30(2): 83–90.
35. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116(3): 165–173.
36. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65–75.
37. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 621–631.
38. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34(2): 522–534.
39. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(6): 641–654.
40. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, et al. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res* 2007; 41(5): 395–403.
41. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiat Res* 2004; 126(2): 123–133.
42. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(7): 930–937.
43. Demirtas-Tatlidede A, Pearlman C, Stern WM, et al. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6): 930–934.

MUDr. Bc. Libor Ustohal

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 602 00 Brno

lustohal@fnbrno.cz

