

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta



Habilitační práce

**METODY NEINVAZIVNÍ MOZKOVÉ STIMULACE (NIBS) V PSYCHIATRII:
OD EXPERIMENTÁLNÍHO VÝZKUMU KE KLINICKÉ APLIKACI**

Monika Klírová

Národní ústav duševního zdraví

2021

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Habilitační práce

**METODY NEINVAZIVNÍ MOZKOVÉ STIMULACE (NIBS) V PSYCHIATRII:
OD EXPERIMENTÁLNÍHO VÝZKUMU KE KLINICKÉ APLIKACI**

NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION METHODS IN PSYCHIATRY:
FROM EXPERIMENTAL RESEARCH TO CLINICAL APPLICATION

Obor: Psychiatrie

Autor: MUDr. Monika Klírová, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že habilitační práci jsem zpracovala samostatně a že jsem v ní uvedla všechny použité zdroje. Zároveň dávám svolení k tomu, aby tato práce byla archivována ve Středisku vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde využita ke studijním účelům, případně použita jako zdroj informací k přednáškové a publikační aktivitě.

V Praze, 16. 8. 2021

Monika Klírová

Podpis.....

Poděkování autora

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

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

Další dík patří primáři kliniky NUDZ prof. MUDr. Pavlovi Mohrovi, Ph.D., a vedoucímu VP6 NUDZ MUDr. Martinu Brunovskému Ph.D., kteří mi zajistili podmínky pro realizaci výzkumných projektů, jež jsou součástí této práce.

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

Obsah

1 Souhrn	8
2 Summary	9
3 Úvod	10
4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace	13
4.1 Technické parametry	15
4.1.1 Frekvence	15
4.1.2 Intenzita	18
4.1.3 Počet aplikovaných pulzů během rTMS relace a počet rTMS relací	20
4.1.4 Techniky pro zaměření oblasti stimulace	22
4.1.5 Volba oblasti pro rTMS aplikaci	25
4.1.6 Typy stimulačních cívek	28
4.1.7 RTMS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně specifickým podnětem	32
4.2 Individuální faktory	33
4.2.1 Individuální kortikální geometrie	33
4.2.2 Genetický polymorfismus	34
4.2.3 Stav mozku během stimulace	34
4.2.4 Diagnóza	34
4.2.5 Klinický průběh	35
4.2.6 Medikace	35
4.3 Bezpečnost	37
4.3.1 RTMS parametry a bezpečnost	37
4.3.2 Nežádoucí účinky	38
4.3.3 Kontraindikace	39
4.3.4 Zvláštní populace	39
4.3.4.1 Věk	39
4.3.4.2 Těhotenství	40
4.3.5 Bezpečnost zaměstnanců aplikujících rTMS	40

4.4	Klinická doporučení k rTMS pro jednotlivé diagnózy	40
4.4.1	Udržovací rTMS	44
	Literatura	44
5	Metody transkraniální elektrické stimulace	51
5.1	Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem	52
5.1.1	Technické parametry	56
5.1.1.1	<i>Intenzita</i>	56
5.1.1.2	<i>Typy elektrod</i>	56
5.1.1.3	<i>Počet elektrod</i>	58
5.1.1.4	<i>Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti</i>	59
5.1.1.5	<i>Nastavení neuromodulačního protokolu a délka protokolů</i>	61
5.1.1.6	<i>TDCS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně specifickým podnětem</i>	62
5.1.1.7	<i>Modifikace TDCS</i>	64
5.1.2	Individuální faktory	64
5.1.2.1	<i>Individuální kortikální geometrie</i>	65
5.1.2.2	<i>Genetický polymorfismus</i>	65
5.1.2.3	<i>Stav mozku během stimulace</i>	66
5.1.2.4	<i>Diagnóza</i>	66
5.1.2.5	<i>Klinický průběh a medikace</i>	68
5.1.3	Bezpečnost	68
5.1.3.1	<i>Nežádoucí účinky</i>	69
5.1.3.2	<i>Kontraindikace</i>	69
5.1.3.3	<i>Zvláštní populace</i>	72
5.1.4	Domácí aplikace	72
5.1.5	Klinická doporučení k tDCS pro jednotlivé diagnózy	72
5.1.5.1	Udržovací tDCS	77
	Literatura	77
5.2	Transkraniální stimulace střídavým proudem	83
5.2.1	Technické parametry	85
5.2.1.1	<i>Frekvence</i>	86
5.2.1.2	<i>Fáze</i>	86
5.2.1.3	<i>Intenzita</i>	87

5.2.1.4	<i>Typy elektrod</i>	87
5.2.1.5	<i>Počet elektrod</i>	88
5.2.1.6	<i>Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti</i>	88
5.2.1.7	<i>Nastavení neuromodulačního protokolu a délka protokolů</i>	89
5.2.1.8	<i>TACS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně specifickým podnětem</i>	90
5.2.1.9	<i>Modifikace tACS</i>	90
5.2.2	Individuální parametry	90
5.2.2.1	<i>Individuální EEG aktivita a kortikální geometrie</i>	91
5.2.2.2	<i>Genetický polymorfismus</i>	91
5.2.2.3	<i>Stav mozku během stimulace</i>	91
5.2.2.4	<i>Diagnóza</i>	92
5.2.3	Bezpečnost	97
5.2.3.1	<i>Nežádoucí účinky</i>	97
5.2.3.2	<i>Kontraindikace</i>	98
5.2.3.3	<i>Zvláštní populace</i>	99
	Literatura	99
5.3	Jiné tES metody	103
5.3.1	<i>Random noise stimulace</i>	103
5.3.2	<i>Transkraniální stimulace pulzním proudem</i>	103
	Literatura	103
6	Ostatní NIBS metody	105
6.1	<i>Transkraniální stimulace ultrazvukem</i>	105
6.2	<i>Transkraniální stimulace statickým magnetickým polem</i>	105
6.3	<i>Fotostimulace</i>	105
	Literatura	106
7	Závěr	107
8	Seznam publikací autorky	109
	Příloha – Vybrané práce autorky s komentářem	112

1 Souhrn

Neinvazivní metody mozkové stimulace (NIBS) v psychiatrii: od experimentálního výzkumu ke klinické aplikaci

V současnosti je řada psychiatrických poruch stále obtížně léčitelná. Stávající léčebné postupy v terapii psychiatrických poruch jsou mnohdy nedostačující a obnáší značné individuální a sociální náklady. Ačkoliv jsou jednotlivé psychiatrické poruchy specifické svými symptomy, jsou i ty značně heterogenní skupinou, což znesnadňuje vývoj a testování účinnosti potenciálních léčebných přístupů. Z těchto důvodů je zásadní formulace nových alternativních terapeutických strategií, které jsou založeny na porozumnění jejich základních mechanismů působení. Techniky neinvazivní stimulace mozku (NIBS) – zejména repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a její modifikace, například hluboká transkraniální magnetická stimulace (dTMS), theta burst stimulace (TBS), dále transkraniální elektrická stimulace (tES) zahrnující transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS), střídavým proudem (tACS) či pulzním proudem (tPCS) a tzv. transkraniální random noise stimulaci (tRNS) jsou potvrzeny jako bezpečné metody se širokou škálou účinků: od ovlivnění molekulárních dějů, přes modifikaci neuronálních sítí až k ovlivnění behaviorálních procesů a léčbu specifických symptomů u neuropsychiatrických onemocnění. Cílem této práce je spojit původní a klinický výzkum, systematický výzkum (review a metaanalýzy), perspektivy a stanoviska zaměřená na použití technik NIBS v terapii neuropsychiatrických poruch.

2 Summary

Non-invasive Methods of Brain Stimulation (NIBS) in Psychiatry: from Experimental Research to Clinical Application

At present, numerous psychiatric disorders still remain incurable, without effective treatment, incurring significant individual and social costs. Although psychiatric disorders are defined by the specific symptoms, their etiopathogenesis is very heterogeneous, which makes it difficult to develop and test the effectiveness and safety of potential treatment approaches. Therefore, it is crucial to formulate new alternative therapeutic strategies that are based on an understanding of their pathophysiological mechanisms. Techniques of non-invasive brain stimulation (NIBS), especially repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and its modifications, deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) and theta burst stimulation (TBS), or transcranial electrical stimulations (tES): transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), transcranial pulsed current stimulation (tPCS), or so-called transcranial random noise stimulation (tRNS), have been found as safe and effective methods. They induce a wide range of effects, from affecting molecular processes, through modulation of neural networks to influencing behavioral processes and treatment of specific neuropsychiatric symptoms. The aim of this work is to combine data from our original pre-clinical and clinical research and to put it into perspective with the review of published literature meta-analyzes and guidelines on the use of NIBS techniques in the therapy of neuropsychiatric disorders.

3 Úvod

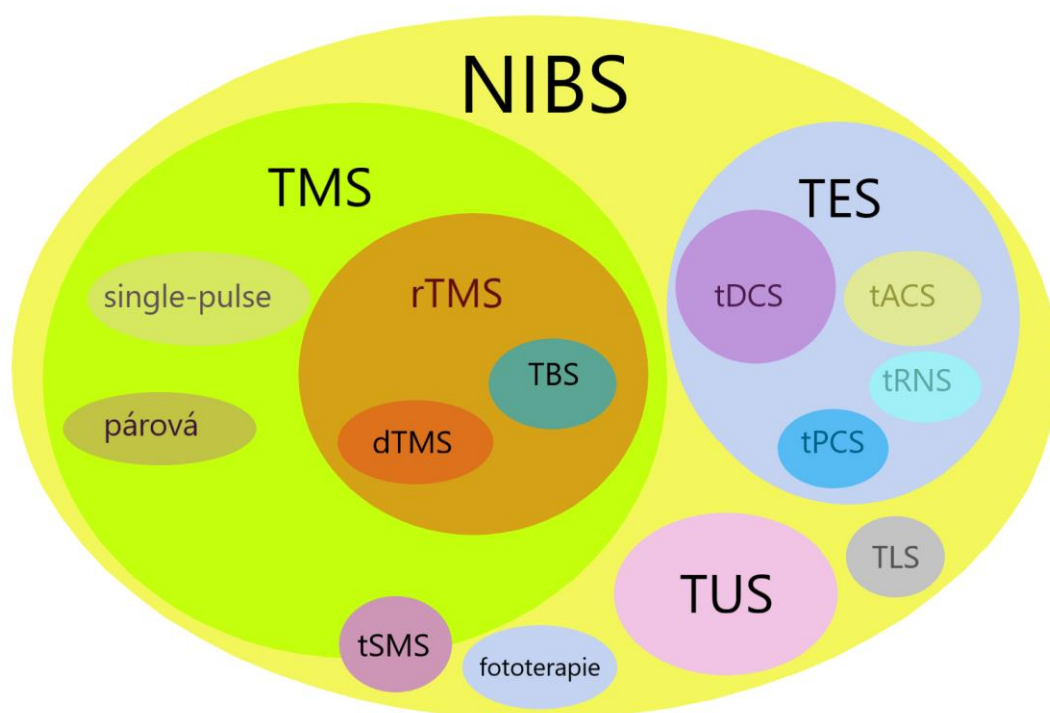
Metody neinvazivní stimulace mozku (NIBS) v poslední dekádě významně přispěly ke značným pokrokům ve výzkumu v oblasti neurověd. S využitím neurovizuálních metod se NIBS staly užitečným nástrojem pro porozumění kognitivním, emocionálním a behaviorálním procesům a mapování intrakortikálních vztahů. Značný vývoj zaznamenal výzkum NIBS v léčbě neuropsychiatrických diagnóz. Byly navrženy nové postupy pro terapii duševních onemocnění.

Práce postupně představuje základní NIBS metody (*obrázek 1*), které již našly klinické využití v psychiatrické léčbě, konkrétně repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci, transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem a transkraniální stimulaci střídavým proudem. Seznamuje se základními principy jmenovaných metod, mechanismy působení a parametry. Dále popisuje základní bezpečnostní pravidla pro jejich aplikaci (kontraindikace a nežádoucí účinky) a představuje klinická doporučení (indikace) pro aplikaci u konkrétních diagnóz.

Představovaná práce nezahrnuje elektrokonvulzivní terapii (ECT) a tzv. magnetic seizure terapii (MST), které jsou v širším pojetí některými autory rovněž řazeny mezi metody NIBS.

Součástí habilitační práce jsou autorčiny vybrané publikace (*Příloha*) s komentáři, které jsou do textu práce tematicky zasazeny. První publikace (originální výzkum) se věnuje studiu účinku tzv. prolongované theta burst stimulace na kortikální excitabilitu a vnímání bolesti ve výzkumu na zdravých dobrovolnících (Klířová et al. 2020). Druhá práce (originální výzkum) představuje inovativní léčebný přístup v podobě neuronavigované repetitivní transkraniální magnetické stimulace cílené na základě individuálního lokálního maxima změn regionální metabolické aktivity podle pozitronové emisní tomografie u schizofrenních pacientů s farmakorezistentními

Obrázek 1. *Metody neinvazivní mozkové stimulace (NIBS)*



NIBS – neinvazivní mozková stimulace, TMS – transkraniální magnetická stimulace, rTMS – repetitivní TMS, TBS – theta burst stimulace, dTMS – hluboká rTMS, TES – transkraniální elektrická stimulace, tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, tACS – transkraniální stimulace střídavým proudem, tRNS – transkraniální „random noise“ stimulace, tPCS – transkraniální stimulace pulzním proudem, tSMS – transkraniální stimulace statickým magnetickým polem, TUS – transkraniální stimulace ultrazvukem, TLS – transkraniální stimulace laserem

auditivními halucinacemi (Klirova et al. 2013). Třetí práce (přehledová) se věnuje účinku hluboké transkraniální magnetické stimulace ve výzkumu kognitivních funkcí u zdravé populace a v klinickém psychiatrickém výzkumu (Laskov a Klírová 2021). Jedná se o práci, která je společným dílem autorky jako školitele (korespondující autorka uvedeného článku) a její postgraduální studentky MUDr. Olgy Laskov. Čtvrtá práce autorky (kazuistika) dokumentuje anti-

depresivní účinek repetitivní transkraniální magnetické stimulace u těhotných žen (Klírova et al. 2008). Další vložený příspěvek (originální výzkum) je věnován léčbě kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií pomocí transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v kombinaci s kognitivním tréninkem. Příspěvek představuje výsledek autorčiny školitelské práce: vývěskové sdělení autorčiny pregraduální studentky na studentské vědecké konferenci 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Poslední komentovaný příspěvek (originální výzkum) představuje práci, která se zabývá vlivem vysokorozlišovací (6 Hz) transkraniální stimulace střídavým proudem cílené na oblast předního cingula (skrže mediální prefrontální kortex) na schopnost inhibice kontroly (Klířová et al. 2021). Vybrané autorčiny práce shrnují autorčinu více než patnáctiletou práci v neurostimulačním týmu, který se věnuje metodám NIBS a jejich využití ve výzkumu neurověd a psychiatrické léčbě.

Autorka plánuje vydat upravenou verzi této habilitační práce jako monografii, která by sloužila ke vzdělávání psychiatrů v oblasti metod NIBS.

4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

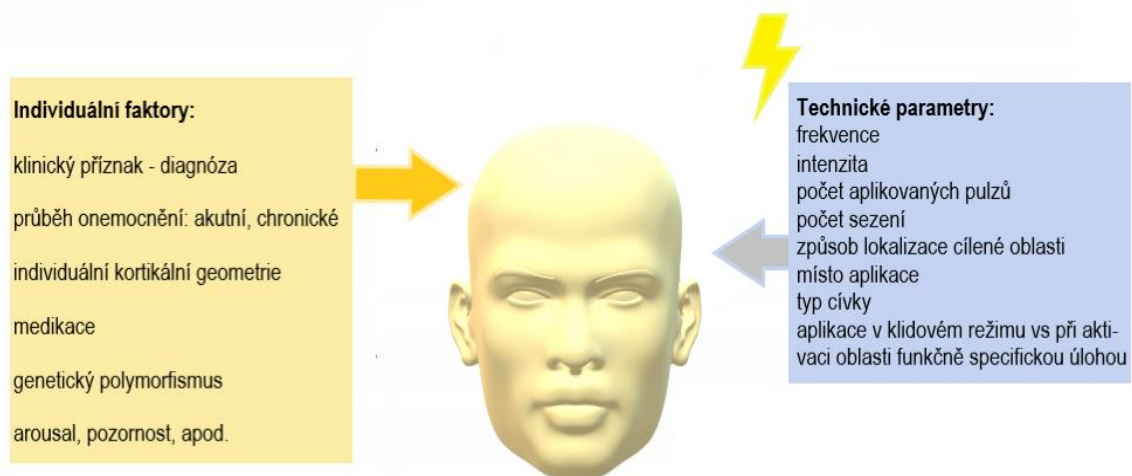
Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní neurostimulační metoda, která vychází z principu zákona elektromagnetické indukce (Faradayův zákon). Její aplikace spočívá v administraci krátkých pulzů silného magnetického pole na vybranou kortikální oblast, kde následně dochází k indukci sekundárních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

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

Využití jednopulzové a párové TMS je převážně v diagnostice a výzkumu kortikální inhibice a excitability, nebo jejich narušení. rTMS představuje léčebně využívanou modifikaci TMS,

kteřá našla své významné postavení v léčbě jak neurologických, tak psychiatrických a otorinolaryngologických (ORL) onemocnění (Lefaucheur et al. 2020). Od devadesátých let minulého století se rTMS využívá k terapii specifických psychiatrických poruch, často rezistentních na dosavadní léčbu psychofarmaky. Metoda našla své uplatnění v terapii deprese, některých úzkostných poruch, schizofrenie, Alzheimerovy choroby a v léčbě závislostí či cravingu. Jedná se o léčbu, která je pacienty dobře snášena a nevyžaduje žádnou specifickou přípravu. Neurobiologický a klinický efekt této metody je dán nejen technickými parametry rTMS, ale i individuálními parametry subjektu/pacienta (obrázek 2).

Obrázek 2. Faktory determinující variabilitu neurofyziologických a behaviorálních účinků rTMS



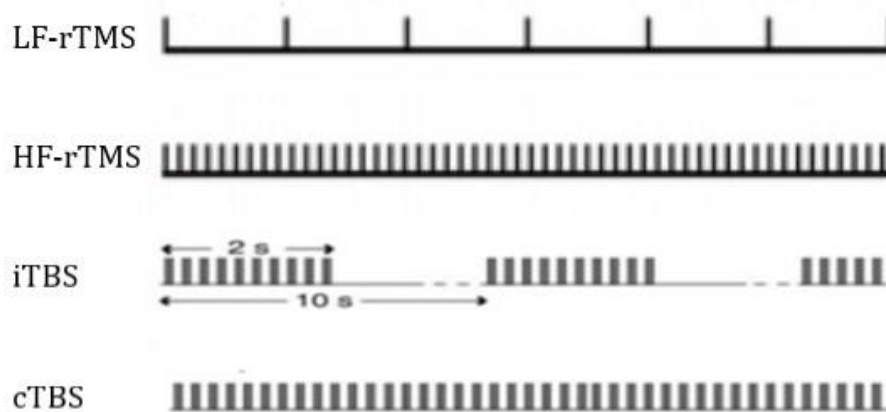
4.1 Technické parametry

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

4.1.1 Frekvence

Frekvence aplikovaných stimulů patří mezi rozhodující parametry stimulace. Z hlediska základního členění se pro rTMS s frekvencí ≤ 1 Hz se užívá název **nízkofrekvenční rTMS (LF-rTMS)**, pro stimulaci s frekvencí > 1 Hz (obvykle 5–20 Hz) je vyhrazen název **vysokofrekvenční rTMS (HF-rTMS)** (obrázek 3).

Obrázek 3. Přehled základních rTMS/TBS protokolů podle frekvence



rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, *LF-rTMS* – nízkofrekvenční rTMS, *HF-rTMS* – vysokofrekvenční rTMS, *TBS* – theta burst stimulace, *iTBS* – intermitentní TBS, *cTBS* – kontinuální TBS

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

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

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

Modifikaci HF-rTMS představuje tzv. **theta burst stimulace (TBS)**. TBS způsobuje výraznější změny kortikální excitability než změny navozené konvenčními rTMS protokoly (Gamboa et

al. 2010; Suppa et al. 2016). TBS nabízí možnost vyvolat změny kortikální excitability s výraznějším postmodulačním účinkem v regulaci kortikospinální excitability a synaptické plasticity s potenciálem optimalizovat klinické stimulační protokoly (Gamboa et al. 2010). Relace TBS se obvykle skládá z dávek tří pulzů při frekvenci 30 Hz, nebo 50 Hz opakovaných pětkrát za sekundu o celkovém počtu 600 pulzů. Existují dvě základní TBS paradigmat: **intermitentní TBS (iTBS)**, kde po dvousekundové TBS aplikaci následuje pauza o délce 8 s, a **kontinuální TBS (cTBS)**, kde je TBS aplikována nepřetržitě (*obrázek 3*). Zatímco iTBS facilite kortikální excitabilitu (Di Lazzaro et al. 2008; Huang et al. 2005; Suppa et al. 2016), cTBS ji naopak inhibuje (Di Lazzaro et al. 2005; Goldsworthy et al. 2012; Suppa et al. 2008; Wischnewski a Schutter 2015). TBS potvrdila svůj efekt jak v léčbě deprese, tak i například v léčbě neuropatické bolesti a podle nejnovějších doporučených postupů je pro tyto diagnózy stanovena jako léčba s důkazem účinku (Lefaucheur et al. 2020).

Je zajímavé, že **prolongovaná forma cTBS (pcTBS)** s užitím dvojnásobného počtu stimulů (1 200 pulzů) produkuje facilitační účinek podobný účinku iTBS. Naopak facilitační účinek iTBS se v prolongované podobě (piTBS) při dvojnásobném počtu stimulů během relace převádí na inhibiční (Gamboa et al. 2010). Kromě toho lze kortikální excitabilitu odlišně modulovat s ohledem na použitou frekvenci (30 Hz vs. 50 Hz), přičemž účinek TBS je závislý na čase (minuty po aplikaci TBS) a interindividuálních rozdílech mezi subjekty (Chung et al. 2016). Podrobněji se tímto tématem zabývá článek autorky (*Příloha, práce č. 1*), který potvrzuje vliv pcTBS na změnu klidového motorického prahu a motorických evokovaných potenciálů (MEP) ve dvojité slepé, randomizované studii se zkříženým designem na zdravých dobrovolnících (Klírová et al. 2020).

V posledních letech se moderní neurostimulační výzkum začal věnovat „**rytmické-NIBS**“. Při rytmické rTMS je stimulační frekvence volena na základě individuálního elektroencefalogra-

fického (EEG) rytmu, případně MEG aktivity v dané oblasti. S touto technikou je možné přispůsobit frekvenci externě aplikovaných magnetických pulzů skutečné frekvenci oscilační aktivity dané neurální populace, jde o tzv. ladění frekvence. Průběžné důkazy naznačují, že tímto způsobem mohou metody jako rTMS, transkraniální stimulace střídavým proudem či oscilační transkraniální stimulace stejnosměrným proudem ovlivňovat mozkové oscilace a podporovat přidružené funkce frekvenčně specifickým způsobem nejen v průběhu stimulace, ale i po jejím ukončení. Výzkum na zdravých dobrovolnících přináší slibné výsledky a naději této metody jako potenciálně užitečného klinického nástroje pro klinickou aplikaci (Veniero et al. 2015).

4.1.2 Intenzita

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

V klinické aplikaci je třeba brát v potaz, že individuální hodnota MT u pacientů může být ovlivněna druhem užívané medikace. Obecně léky působící přes GABA receptory (například benzodiazepiny, antiepileptika, centrální myorelaxancia) tlumí neuronální excitabilitu, naopak lithium, které má prokonvulzivní účinek neuronální excitabilitu zvyšuje. Pacienti užívající léky

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

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

4.1.3 Počet aplikovaných pulzů během rTMS relace a počet rTMS relací

Obecně platí, že v závislosti na počtu aplikovaných pulzů (délce stimulace) indukuje HF-rTMS dlouhodobý nárůst synaptického přenosu a LF-rTMS naopak přenos na synapsích oslabuje (Post a Keck 2001). Optimální počet pulzů je obvykle minimálně 1 000 za relaci nebo za den. Užití vyššího počtu pulzů během jedné relace zlepšuje efektivitu rTMS a zkracuje počet potřebných relací pro dosažení účinku. V případě TBS protokolů je minimální počet pulzů za jednu relaci 600 (Lefaucheur et al. 2014).

Pro léčbu deprese používají HF-rTMS protokoly obvykle s minimálním počtem 1 600 pulzů v jedné relaci, dTMS protokoly užívají obvykle minimálně 1 980 pulzů v jedné relaci. V léčbě schizofrenie, ať již jde o HF-rTMS pro léčbu negativních příznaků nebo o LF-rTMS v léčbě auditivních halucinací, se používá minimálně 1 000 pulzů za relaci (Lefaucheur et al. 2020).

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

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

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

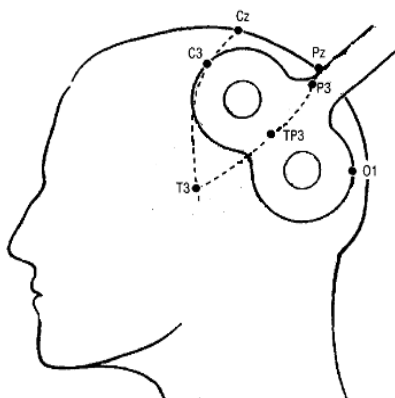
Doposud nebyla stanovena jasná doporučení pro **udržovací rTMS** léčbu jako prevence relapsu. V současnosti existuje pouze několik randomizovaných kontrolních studií (RCT), které sledovaly antidepresivní efekt udržovací rTMS u pacientů s depresí (Benadhira et al. 2017; Haesebaert et al. 2018; Philip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

4.1.4 Techniky pro zaměření oblasti stimulace

Standardní techniky pro zaměření cívky na vybranou kortikální oblast využívají k lokalizaci cívky jednak metodu funkční lokalizace, anatomické lokalizace a funkčně anatomické lokalizace. Původní metody **funkční lokalizace** hojně využívané pro rTMS v neurologických indikacích aplikovaly rTMS na oblasti, které vyvolávají vizuální nebo elektromyograficky (EMG) detekovatelnou odpověď. Typickým příkladem je stimulace oblasti motorického kortexu. Limitací lokalizace na základě EMG či vizuální odpovědi je však skutečnost, že ji lze aplikovat pouze při cílení na oblasti, které využívají okamžitě detekovatelnou odpověď, například motorický kortex. Tyto oblasti však nejsou pro psychiatrické indikace atraktivní. V současnosti se však čím dál více využívá přístup funkční lokalizace získané **kombinací (stereotaktické) neuro-navigace a funkčního zobrazování** na základě metod, jako je EEG, funkční magnetická rezonance (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET) či magnetoencefalografie (MEG). Tento přístup umožňuje jednak zlepšení přesnosti zaměření, účinnosti rTMS, ale také možnost lépe pochopit mechanismus působení.

Další ze standardních přístupů pro zaměření oblasti pro rTMS je tzv. **anatomická** lokalizace, kde se stimulační oblast lokalizuje na základě anatomicky definovaných orientačních bodů na hlavě. Nejčastěji se pro zaměření využívá anatomických bodů pro uložení EEG elektrod systému 10–20. Tento způsob lokalizace se využívá například v rTMS léčbě u auditivních halucinací (*obrázek 4*), kde se stimuluje levý temporoparietální kortex s umístěním středu cívky mezi levou P3 a T3 elektrodou (TP3) (Hoffman et al. 2005), nebo v případě zaměřování L-DLPFC, například v léčbě deprese, kde střed cívky přikládáme na místo pro uložení elektrody F3 (McClintock et al. 2017). Přestože tato metoda cílení zohledňuje anatomickou variabilitu lebky, nezohledňuje anatomickou variabilitu mozku, navíc zde chybí informace funkční.

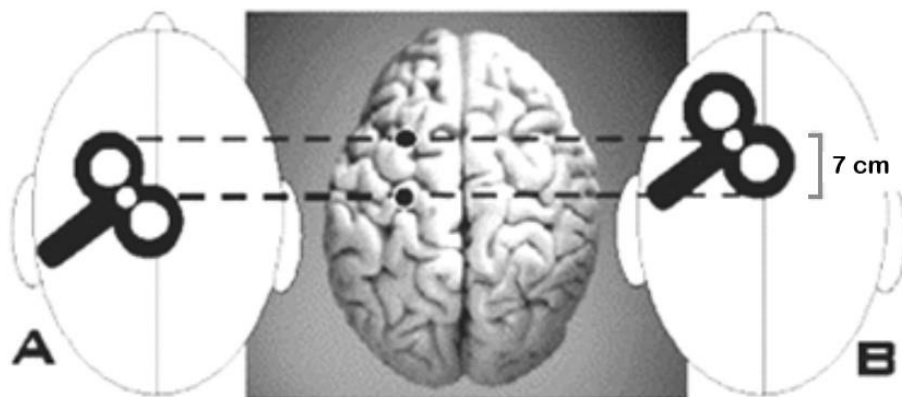
Obrázek 4. *Anatomická lokalizace: standardní postup při lokalizaci cívky při rTMS nad levý temporoparietální kortex*



Nejčastějším způsobem zaměřování oblasti pro rTMS u psychiatrických indikací je tzv. **funkčně anatomická lokalizace**, která využívá kombinace údajů o funkčně definované pozici nad motorickým kortexem (s odpovídající motorickou odpovědí) a anatomie povrchu hlavy. Příkladem je stimulace dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). K zacílení DLPFC metodou funkčně anatomické lokalizace se v současnosti doporučuje nastavení pozice cívky 7 cm („pravidlo 7 cm“) rostrálně od oblasti motorické inervace pro m. abductor pollicis brevis (obrázek 5). Původní postup tzv. pravidla 5 cm se v řadě nedávných studiích potvrdil jako anatomicky nesprávný, výsledná cílová oblast dosažená pomocí tohoto pravidla byla v řadě případů v oblasti premotorického kortexu spíše než v oblasti prefrontálního kortexu, konkrétně Brodmanovy oblasti (BA) 46 a 9 (Ahdab et al. 2010; Herwig et al. 2001). Přístup funkčně anatomické lokalizace však umožňuje zaměřit vybranou oblast pouze s lobární přesností. Hlavní nevýhodou této tohoto přístupu je, že nezohledňuje interindividuální anatomickou variabilitu lebky ani mozku.

Jednoznačně nejpresnější metodou zaměření oblasti stimulace je tzv. **stereotaktická neuro-navigace**. Uvedený přístup jasně prokázal přesnost vysoce převyšující metodu jak anatomické,

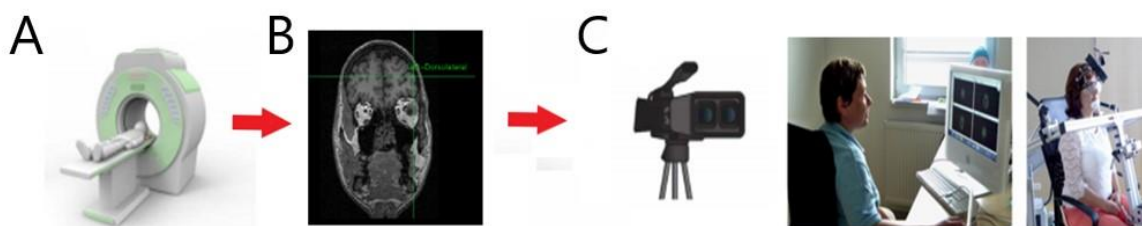
Obrázek 5. Funkčně anatomická lokalizace: standardní postup pro lokalizaci cívky při rTMS s projekcí na levý dorzolaterální prefrontální kortex (L-DLPFC)



A – určení oblasti motorické inervace m. abductor pollicis brevis pravé ruky při stimulaci levostranného motorického kortexu, B – následné nastavení pozice cívky 7 centimetrů rostrálně od oblasti motorické inervace pro m. abductor pollicis brevis odpovídající kortikální projekci L-DLPFC

tak funkčně anatomické lokalizace (Herwig et al. 2001). Stereotaktická neuronavigace umožňuje zacílit oblast ke stimulaci s vysokou přesností (rozmezí milimetrů), a zvyšuje tak efektivitu vlastní léčby. Tato metoda představuje průlomovou technologii nezbytnou pro patofyziologicky relevantní využití rTMS. Jedná se o vysoce stabilní a dobře reprodukovatelnou metodu s prokázanou vysokou neuroanatomickou přesností a tudíž s možností využití k přesné, topograficky cílené stimulaci. Stereotaktická neuronavigace je unikátní technologií, která umožňuje zacílit rTMS cívku na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku, nebo jejich kombinace. Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky zohledňuje neuronavigovaná rTMS subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku, a umožňuje tak individuální přístup k léčbě (Klirova et al. 2013) (obrázek 6). S pomocí neuronavigace na základě funkčního zobrazení bylo u řady diagnóz prokázáno zlepšení účinnosti rTMS léčby (Klirova et al. 2013; Paillère Martinot et al. 2010).

Obrázek 6. Zaměření oblasti pro rTMS na základě strukturální magnetické rezonance (MRI)



A – vyšetření strukturální magnetickou rezonancí (MRI), B – identifikace kortikálních hotspotových souřadnic na základě T1 strukturální MRI pomocí softwaru Frameless Stereotaxy, verze 1.5 (Rogue Research Inc., Montreal, Kanada), C – zaměření místa pro rTMS pomocí neuronavigačního systému BrainSight Frameless (Rogue Research Inc., Kanada)

4.1.5 Volba oblasti pro rTMS aplikaci

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

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

Většina kontrolovaných studií u **deprese** volila (za pomoci standardní metody lokalizace) HF-rTMS protokoly cílené na oblast L-DLPFC, LF-rTMS cílené na P-DLPFC či bilaterální stimulace **DLPFC**. U všech uvedených lokalit se potvrdil účinek léčby s tím, že rTMS cílená na L-DLPFC prokázala definitivní účinek, rTMS cílená na P-DLPFC a bilaterální DLPFC prokázaly pravděpodobný účinek (Lefaucheur et al. 2020).

Pro rTMS léčbu u deprese je třeba zohlednit rozdíl mezi **unipolární a bipolární depresí**. Tyto diagnózy se zásadně liší jak svými patofyziologickými mechanismy, tak v léčebném přístupu. Zatímco účinnost rTMS u unipolární deprese je jasně prokázána (Lefaucheur et al. 2020), existuje podstatně méně důkazů podporujících účinnost rTMS u bipolární deprese (BDE) (Nahas et al. 2003). Z dosavadních neurozobrazovacích nálezů vyplývá (Chen et al. 2011), že zaměřovaná oblast běžně používaná pro rTMS léčbu u unipolární deprese, konkrétně levý a pravý DLPFC, není tou nejlepší volbou pro léčbu BDE. U pacientů s BDE jsou naopak často zjišťovány abnormality v oblasti pravého **ventrolaterálního PFC (R-VLPFC)**.

Stimulační protokoly u **schizofrenie** využívají v případě léčby **auditivních halucinací** obvykle zaměření **levé temporoparietální juncce** (levá TPJ; TP3) pro LF-rTMS, v případě léčby **negativních symptomů** pak zaměření oblasti **L-DLPFC** pro HF-rTMS. V obou případech se však potvrdil pouze potenciální účinek těchto přístupů v léčbě uvedených symptomů. Uvedené důkazy o potenciálním účinku těchto přístupů nicméně vycházejí ze studií, které zaměřovaly místo pro rTMS aplikaci standardními technikami lokalizace, v případě léčby auditivních halucinací tedy technikou anatomické lokalizace. rTMS studie srovnávající standardní rTMS protokoly cílené na levou TPJ s neuronavigovanými protokoly s lokalizací cívky na základě individuální změny metabolismu v levé temporoparietální oblasti u auditivních halucinací potvrzují výraznější účinek neuronavigovaných rTMS protokolů, a nabízí tak možnost efektivnější léčby. Pro stanovení důkazu účinnosti pro navigovanou rTMS je však doposud malá evidence. V naší studii, která testovala účinek neuronavigované rTMS v léčbě farmakorezistentních auditivních halucinací, jsme zaměřovali místo pro rTMS aplikaci, tzv. hotspot, na základě stanovení individuálního lokálního maxima funkčních změn v levé temporoparietální oblasti podle ¹⁸fluor-deoxy-glukózového PET (¹⁸FDG PET) (Klírová et al. 2013). Hotspot byl lokalizován v oblasti horního temporálního gyru, mediálního temporálního gyru, supramarginálního a angulárního gyru. Efekt na léčbu auditivních halucinací byl hodnocen škálou Auditory Hallucination Rating

Scale. Výsledky studie potvrdily náš předpoklad výraznějšího efektu ^{18}FDG PET navigované rTMS ve srovnání se standardní rTMS cílenou pomocí anatomické lokalizace na oblast levé TPJ a „shamovou“ rTMS (*Příloha, práce č. 2*).

DLPFC je rovněž nejčastěji zkoumanou lokalitou v rTMS klinických studiích zaměřených na léčbu **závislostí**, včetně **cravingu** (na alkoholu, nikotinu, metamfetaminu, kokainu), **gamblingu**, **poruch příjmu potravy** (zde studie dokumentují efekt HF-rTMS cílené na **L-DLPFC**, evidence však není dostatečná pro stanovení doporučení) a léčbu úzkostných poruch (Lefaucheur et al. 2020).

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

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

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

V léčbě **poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (ADHD)** byl u dospělých jedinců testován efekt bilaterální HF-rTMS cílené na oblast DLPFC pomocí hluboké „deep“ rTMS (dTMS) aplikovanou H5 cívkou, dTMS zde však neprokázala signifikantní účinek na ústup ADHD příznaků (Paz et al. 2018).

V případě léčby **Alzheimerovy choroby a mírné kognitivní poruchy** byly v dosavadních kontrolovaných studiích voleny převážně HF-rTMS protokoly se zaměřením cívky na oblast L-DLPFC, P-DLPFC, precuneu nebo protokoly s „multiside“ rTMS (**P-DLPFC, Brocova oblast, Wernickeova oblast** střídavě se stimulací **L-DLPFC a parietálních somatosenzorických asociačních oblastí**). Podle současných doporučených postupů je „multiside“ rTMS stanovena jako léčba s potenciálním účinkem (Lefauecheur et al. 2020).

4.1.6 Typy stimulačních cívek

Rozmístění magnetického pole cívky závisí na jejím tvaru a směru elektrického proudu v cívce. Na rozdíl od elektrického pole proniká magnetické pole cívky biologickými tkáněmi snadněji. Proto proniká magnetická stimulace do hloubky lépe než stimulace elektrická. V důsledku pulz-

ního magnetického pole dochází při (r)TMS ke tvorbě elektrického proudu, který vzniká v objemu prostorového vodiče s nižší elektrickou vodivostí, tedy zejména v mozkomíšním moku a mozkové tkáni (Bareš et al. 2003).

Kruhové cívky (standardně o průměru 8–10 cm) indukují simulující proud, který má maximální intenzitu v kruhu pod cívkou, zasahují tedy poměrně velkou oblast kortexu (Bareš et al. 2003). Variantou těchto cívek jsou **kruhové cívky s velkým průměrem** a ještě výraznějším rozsahem. V klinické praxi mají nejčastější využití tzv. standardní **osmičkové cívky** – dvojitě cívky ve tvaru osmičky, ve kterých je vnitřní část cívky překřížena. V oblasti překřížení je pak intenzita stimulačního proudu znásobená, takže při dosažení MT je stimulována jen malá část kortexu pod středem cívky, což umožňuje relativně přesné zaměření cílené oblasti.

Topografický efekt rTMS závisí na síle magnetického pole, u standardních osmičkových cívek s magnetickým polem kolem 2T dochází k ovlivnění maximálně do cca 2 cm³ tkáně mozku pod cívkou (George 2001). Fokální stimulaci zajišťují rovněž **dvojitě kónické „double-cone“ cívky**, které jsou schopny oproti klasickým osmičkovým cívkám pronikat hlouběji do tkáně. V kontrolovaných studiích se standardně používají tzv. **shamové cívky** navržené pro dvojitě zaslepený výzkum. Tyto cívky mohou být podle výrobce různě designované, například mohou využívat pro shamovou stimulaci přídavných povrchových elektrod (přípevněných ke kůži na hlavě subjektu v oblasti stimulace) pro povrchovou elektrickou shamovou stimulaci, která navozuje obdobné sensorické vjemy jako aktivní rTMS (Klírová et al. 2020). Při tomto typu shamové (placebo) rTMS produkují elektrody povrchový proud synchronní s magnetickými pulzy a cívka s opačně orientovanými a současně stíněnými magnetickými pulzy (symetrický design cívky zabraňuje identifikaci aktivní vs. placebo strany) je umístěna na stejném místě jako během aktivní rTMS. Jiné shamové cívky fungují tak, že shamová (placebo) cívka vytváří magnetické pulzy o snížené intenzitě, která je natolik nízká, že nevyvolává změnu kortikální excitability. Stimulátory pro kontrolované studie se shamovou stimulací jsou obvykle konstruovány

tak, aby studijní subjekt i personál aplikující rTMS byl zaslepen. Subjektu je obvykle přidělen kód, který určí, zda subjekt absolvuje aktivní či shamový rTMS protokol.

Dalším faktorem ovlivňujícím efekt stimulace je způsob přiložení cívky. Nejčastější volíme přiložení cívky zepředu dozadu s orientací kolmo na stimulovanou oblast. Způsob uložení cívky ovlivňuje směr procházejícího proudu mozkovou tkání a má zásadní vliv na efekt procedury. Umístění cívky vůči anatomickému a histologickému uspořádání nervové struktury má zásadní vliv na to, jaká vlákna budou přednostně stimulována (Bareš et al. 2003).

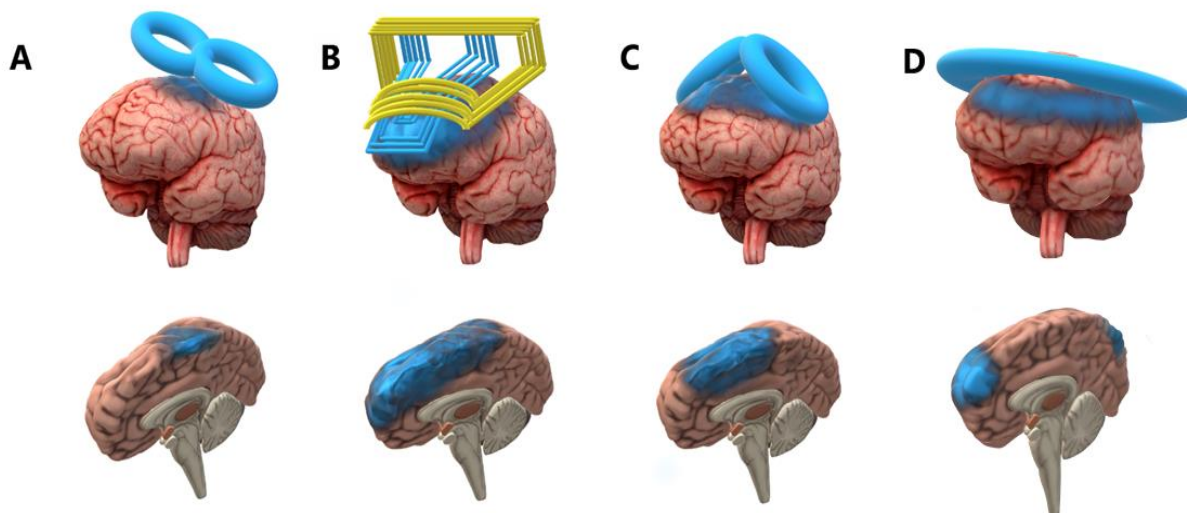
Využití nových technologií, jež představují například moderní typy cívek s vysokým průnikem magnetického pole do mozkové tkáně, například tzv. **Haut cívky (H-cívky)** či double-cone cívky, umožňuje zdokonalení metodického postupu rTMS ve výzkumné i klinické aplikaci s předpokladem, že hlubší stimulace povede ke zlepšení efektu rTMS léčby (Roth et al. 2002).

Nové cívky pro **hlubokou rTMS, tzv. deep rTMS (dTMS)** byly navrženy tak, aby stimulovaly hlubší kortikální vrstvy a efektivně dosáhly hloubky 4 cm bez výrazného nárůstu elektrických polí indukovaných v povrchových kortikálních oblastech (Roth et al. 2007). Některé z těchto cívek navíc mohou dosáhnout do hluboko umístěných regionů, například předního cingulárního kortexu (ACC) (Hayward et al. 2007). Ve srovnání s cívkou osmičkovou vytváří H-cívky součet elektrického pole z několika částí cívky umístěných na různých pozicích kolem specifické oblasti mozku s tím, že všechny části cívky vytváří proud ve stejném směru (*obrázek 7*).

V průběhu posledních let dTMS prokázala svou účinnost ve studiích při léčbě deprese a OCD, kde současně prokázala svůj účinek na zlepšení kognitivních funkcí (Laskov a Klírová 2021). Podle aktuálních Lefaucherových doporučených postupů pro rTMS (Lefaucheur et al., 2020) byla pro léčbu deprese stanovena HF-dTMS aplikovaná s použitím H1 cívky na PFC jako léčba důkazu A s definitivním účinkem.

Náš přehledový článek (Laskov a Klírová 2021), který se zabývá efektem dTMS na kognitivní funkce, podporuje efekt algoritmu pro klinickou aplikaci HF-dTMS o celkovém počtu 20 sezení

Obrázek 7. Typy stimulačních cívek určené pro repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS) a hlubokou transkraniální magnetickou stimulaci (dTMS)



*A – párová cívka „osmičková“; B – Hset cívka (H-cívka) – typ H1 s 3D vinutím
C – double cone cívka s cirkulárním vinutím, D – cirkulární cívka s velkým průměrem*

u pacientů s OCD, kde kromě klinického zlepšení došlo u pacientů ke zlepšení kognitivních funkcí, konkrétně v doménách kognitivní kontroly. Studie, které sledovaly účinek dTMS na kognitivní funkce u pacientů s depresivní poruchou, však ukazují nekonzistentní výsledky: od kognitivního zlepšení v otevřených studiích až po nulové zlepšení oproti falešnému dTMS v kontrolovaných studiích. Experimentální výzkum u zdravých dobrovolníků naznačuje vliv dTMS na zlepšení paměti a sebekontroly. Většina stávajících studií však významný vliv na zlepšení kognitivních funkcí neprokázala.

Poznámka: Uvedená práce (Příloha, práce č. 3) je výsledkem společné práce mé postgraduální studentky MUDr. Olgy Laskov a mne jako jejího školitele.

4.1.7 RTMS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně specifickým podnětem

V posledních letech přibývá studií s augmentací rTMS o souběžnou aktivaci neuronální sítě (asociované se stimulovanou oblastí) funkčně specifickým podnětem. Tyto studie se obvykle objevují v NIBS studiích zaměřených na posílení kognitivních a emočních procesů. Vycházejí z předpokladu, že je-li stimulovaná oblast spolu se svými asociačními oblastmi současně aktivovaná podnětovou úlohou, která souvisí s funkcí dané oblasti a jejích asociačních struktur, bude pak efekt rTMS výraznější než při samotné rTMS.

Augmentaci rTMS o funkčně specifický podnět rozdělujeme na tzv. online – při aktivaci v průběhu aplikace rTMS, či tzv. offline, která obvykle předchází vlastní stimulaci. Efekt tohoto kombinovaného přístupu se potvrdil nejen u rTMS studií na zdravé populaci, ale i v klinickém výzkumu, a to konkrétně v léčbě OCD, PTSD a Alzheimerovy choroby.

Ve dTMS studii na pacientech s OCD se potvrdil efekt HF-rTMS cílené na mPFC (včetně ACC) pomocí H7 cívky a augmentované o předchozí provokaci OCD symptomů na zmírnění OCD potíží a současně na zlepšení kognitivních schopností, konkrétně schopnosti inhibice kontroly (Carmi et al. 2018).

Výsledky dTMS studií s HF-dTMS v oblasti mPFC při souběžné provokaci symptomů expozicí traumatické události již nejsou tak konzistentní (Isserles et al. 2013; Isserles et al. 2021).

V léčbě Alzheimerovy demence a mírné kognitivní poruchy prokázala multiside-rTMS kombinovaná se souběžně probíhajícím s kognitivním tréninkem potenciální účinek na zlepšení kognitivních funkcí.

4.2 Individuální faktory

Individuální faktory mohou mít zásadní vliv nejen na vlastní účinek, ale i bezpečnost rTMS aplikace. Mezi individuální faktory řadíme jednak genetický polymorfismus, individuální kortikální geometrii a stav mozku během stimulace. V případě klinických aplikací je kromě diagnózy a konkrétních příznaků třeba též zohlednit průběh onemocnění a medikaci, kterou pacient užívá.

4.2.1 Individuální kortikální geometrie

Problém individuální kortikální geometrie se do značné míry vyřešil s využitím neuronavigační technologie, která s pomocí strukurálního vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) umožňuje zacílit hotspot pro rTMS s vysokou anatomickou přesností. V psychiatrických indikacích je nejčastější zaměřovanou oblastí pro rTMS oblast DLPFC, která představuje relativně rozsáhlou oblast zahrnující laterální část Brodmannovy arey (BA 9 a BA 46). Při zaměřování stimulačního místa technikou anatomické lokalizace (kde zaměřujeme vybranou oblast podle systému pro uložení EEG elektrod systému 10–20) či technikou funkčně anatomické lokalizace (nejobvyklejší postup) může však vzhledem k individuálním kortikálním abnormalitám, které zpravidla nemusí prokazovat patologii, docházet k nepřesnému zaměření oblasti stimulace, zvláště jednalo-li se o kortikální oblasti menšího rozsahu, než je DLPFC.

Další faktor ovlivňující správné zaměření pro rTMS představuje vzdálenost mezi stimulační cívkou a vybranou kortikální oblastí. Například u pacientů vyšší věkové kategorie, kde je do jisté míry kortikální atrofie přirozená a nemusí se nijak klinicky projevovat, nemusí být vybraná kortikální oblast stanovena na základě zaměření funkčně anatomickou či anatomickou lokalizací pro rTMS dostupná. Vzdálenost mezi povrchem cívkou a povrchem kortexu může přesahovat

2 cm, což znamená, že u klasické rTMS při aplikaci standardní osmičkovou cívkou s dosahem do 2 cm tak nemusí být zvolená kortikální oblast pro rTMS dostupná.

4.2.2 Genetický polymorfismus

Za hlavní účinek, který má za následek rTMS indukované neuroplastické změny, se považuje ovlivnění nesynaptických mechanismů včetně působení na tvorbu BDNF (Polanía et al. 2018). Polymorfismus genové exprese pro BDNF (neurotrofní faktor, o kterém se předpokládá, že ovlivňuje neuroplasticitu) je dalším faktorem, který pravděpodobně ovlivňuje efekt rTMS, zejména pak TBS. Ze studie Harveyho a jeho kolektivu vyplývá, že polymorfismus genové exprese pro BDNF dokáže nejen předpovídat reakci cTBS, ale také interagovat s intenzitou stimulace (Harvey et al. 2019).

4.2.3 Stav mozku během stimulace

Efekt rTMS je ovlivněn rovněž tím, zda se v průběhu rTMS stimulovaný nachází v klidovém stavu (rest), nebo je-li rTMS aplikována při souběžné aktivaci stimulované oblasti podnětovou úlohou, která souvisí s funkcí dané oblasti a jejích asociačních struktur. Toho využívají jak experimentální studie, často ve výzkumu rTMS u kognitivních funkcí, tak klinické studie zaměřené na terapii kognitivních funkcí nebo úzkostných poruch, kde podnětovou úlohou bývá emoční podnět, který aktivuje emocionální okruhy spojené s neurobiologií dané poruchy. Augmentaci rTMS o funkčně specifický podnět rozdělujeme na **online** – při aktivaci v průběhu rTMS aplikace, či **offline**, který obvykle předchází vlastní stimulaci.

4.2.4 Diagnóza

Viz kapitola 4.4 Klinická doporučení k rTMS pro jednotlivé diagnózy.

4.2.5 Klinický průběh

Efekt rTMS může být rovněž ovlivněn klinickým průběhem onemocnění. Výsledek rTMS léčby závisí na fázi onemocnění (první epizoda vs. chronický průběh onemocnění), léčbě (drug naive pacienti, pacienti, kteří jsou aktuálně bez medikace, pacienti na farmakoterapii) a dále na odpovědi na dosavadní a aktuální léčbu (respondéři vs. nonrespondéři) (Ustohal 2017). S ohledem na poslední doporučené postupy pro rTMS (Lefaucheur et al. 2020) je třeba u jednotlivých diagnóz, zvláště pak v terapii deprese, klást při indikaci pro rTMS důraz na konkrétní typ diagnózy. Účinek rTMS může být též ovlivněn typem dané poruchy, tedy diagnózou (unipolární deprese vs. bipolární deprese). Pokud jde o bipolární depresi, existuje pouze několik studií, a to s heterogenními výsledky – doporučení jsou nejednoznačná (Fitzgerald et al. 2016; Hu et al. 2016). V případě deprese s psychotickými příznaky, kde je jednou z léčebných modalit první volby využívána elektrokonvulzivní terapie (ECT), však nebyl účinek rTMS potvrzen (Lefaucheur et al. 2014).

4.2.6 Medikace

Od doby, kdy byla v USA v roce 2008 schválena rTMS pro léčbu rezistentní deprese, získává tato metoda stále širší klinické využití. Ačkoli původní studie potvrdily účinnost monoterapie rTMS u deprese (George et al. 2010; Levkovitz et al. 2015; O'Reardon et al. 2005), lékaři v klinické praxi obvykle podávají rTMS spíše jako augmentační terapii.

Klinické pokyny řeší současné užívání léků pouze z hlediska bezpečnosti. MT je obvykle stabilní, ale může být ovlivněn medikací nebo patologickými stavy (Camprodón a Pascual-Leone 2016). Opatrnost se doporučuje při podávání rTMS pacientům, kteří současně užívají psychostimulancia nebo jiné léky, které mohou snižovat MT (například lithium, které má prokonvulzivní účinek), nebo po snížení či vysazení léků s antikonvulzivním účinkem (například antiepi-

leptika a benzodiazepiny) (McClintock et al. 2017). Pacienti užívající psychofarmaka s anti-konvulzivním účinkem mají často vysoký MT a rTMS aplikace pak vyžaduje nastavit v protokolech vyšší stimulační intenzitu odvíjející se od individuálního MT. rTMS o vysokých intenzitách pak může být pacienty bolestivě vnímána a může vést k narušení jejich compliance. Proto je pro klinickou aplikaci vždy třeba zohlednit faktor medikace a zvážit, zda souběžné užívání léků s antikonvulzivním účinkem (nejčastěji benzodiazepiny) je opravdu namístě.

V současnosti chybí dostatečná evidence o klinických výsledcích rTMS ve vztahu k souběžnému užívání psychofarmak. Experimentální farmakologické TMS-EEG studie s jednopulzovou nebo párovou TMS však prokázaly účinky řady farmak na kortikální excitabilitu, konektivitu a plasticitu (Ziemann 2004). Vzhledem k tomu, že terapeutické účinky rTMS jsou považovány za důsledky LTP či LTD v daných neuronálních obvodech (Kobayashi et al. 2017; Ziemann 2004), lze předpokládat, že souběžné podávání psychofarmak může ovlivňovat klinický výsledek rTMS (Hunter et al. 2019).

Užívání benzodiazepinů je spojeno s menším zlepšením v počátku rTMS. Doplnkové analýzy navíc ukázaly, že širší skupina agonistů GABA, která zahrnovala **benzodiazepiny** (BDZ), byla spojena s horším šestitýdenním výsledkem (Hunter et al. 2019). Dosavadní výzkumy naznačují, že dlouhodobé užívání BDZ by mohlo mít tendenci snižovat zvýšení kortikální signalizace GABA, které je součástí klinického účinku rTMS.

Souběžné užívání **psychostimulancií** by naopak mohlo vést ke zlepšení výsledků rTMS léčby skrze ovlivnění neuronální plasticity prostřednictvím katecholaminergních agonistů, které pravděpodobně působí adrenergními cestami (Hunter et al. 2019).

Výzkumy s jednopulzovou a párovou TMS představují tuto metodu jako užitečný nástroj ve výzkumu patofyziologie a mechanismu působení léčby u pacientů s depresivní poruchou či schizofrenií.

Zvláštní důraz se v posledních letech klade na studium vlivu psychofarmak na kortikální inhibici, kterou lze definovat jako neurofyziologický mechanismus, jímž inhibiční GABAergní interneurony ovlivňují činnost ostatních neuronů (Ustohal 2017). Přibývá důkazů, že léčba anti-depresivů může vést k dočasnému zvýšení RMT a snížení intrakortikální facilitace (Manganotti et al. 2001; Minelli et al. 2010). Výzkumy dále potvrzují, že léčba antipsychotiky (klozapin, quetiapin, risperidon, paliperidon) vede k prodloužení tzv. cortical silent period (CSP), jednoho z parametrů kortikální inhibice (Concerto et al. 2013; Ustohal 2017).

4.3 Bezpečnost

rTMS je obecně dobře snášenou léčebnou metodou, přičemž časté nežádoucí účinky jako bolest hlavy a lokální bolest v místě stimulace jsou mírného charakteru. Závažné nežádoucí účinky, jako je epileptický záchvat, porucha sluchu nebo indukovaná mánie, jsou vzácné. Určité populace, včetně dospívajících, těhotných žen, starších pacientů a pacientů s kovovými/elektronickými implantáty, vyžadují pro indikaci a sledování průběhu rTMS léčby zvláštní pozornost.

4.3.1 rTMS parametry a bezpečnost

rTMS léčebné protokoly obsahují řadu různých parametrů, které mohou ovlivnit účinnost a bezpečnost léčby. Mezi tyto parametry patří zvolená intenzita (ve vztahu k individuálnímu MT), frekvence pulzů, doba trvání tzv. trainu a intertrainu během rTMS relace.

4.3.2 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější vedlejší účinky během rTMS aplikace patří lokální bolest v místě stimulace, **bolest hlavy** navozená zejména stimulací povrchových nervů nebo obličejových svalů, případně bolest krku související s dlouhodobým nepohodlím v průběhu stimulačního sezení. Bolesti hlavy lze zmírnit použitím jednoduché analgezie pomocí nesteroidních antiflogistik, bolestem krku lze částečně předejít správným polohováním pacienta v průběhu léčby.

Závažné nežádoucí účinky (například **epileptický záchvat**) mají obvykle nízkou incidenci a riziko je sníženo při dodržení odpovídajících bezpečnostních opatření. Celkově je výskyt záchvatů velmi nízký a je považován za ekvivalent výskytu spontánních záchvatů při léčbě anti-depresivy (Taylor et al. 2018). Přesto je nezbytné, aby byl ošetřující personál pro tento případ důsledně vyškolen a pracoviště bylo dostatečně vybaveno pro zvládnutí této situace. Zvýšené riziko pro záchvat představují pacienti s epilepsií, pacienti užívající návykové látky nebo pacienti užívající léky s prokonvulzivním účinkem.

V historii rTMS byl dokumentován jeden případ poškození sítnice při stimulaci DLPFC. Toto poškození bylo pravděpodobně zapříčiněno chybnou aplikací rTMS.

Během rTMS aplikace je obecně doporučována **ochrana sluchu**, a to jednak kvůli hlasitému cvakání, které vytváří rTMS pulzy, případně hluku způsobenému chlazením cívkou, zvláště u přístrojů, které jsou chlazeny vzduchem. Při použití přiměřené ochrany nebylo zaznamenáno po rTMS poškození sluchu.

Riziko rTMS **indukované (hypo)mánie** při souběžné léčbě stabilizátory nálady je u pacientů s bipolární poruchou dokumentováno obecně jako nízké. Za dobu existence rTMS bylo rovněž popsáno několik případů, u kterých se po rTMS rozvinuly psychotické příznaky. Doposud nebyl dokumentován nepříznivý vliv rTMS na kognici (Taylor et al. 2018).

4.3.3 Kontraindikace

rTMS je kontraindikováno u pacientů s **kovovými implantáty nebo elektronickými zařízeními** v důsledku indukce vířivých proudů ve vodivých látkách v blízkosti magnetického pole. Kochleární či kovové implantáty a implantovaná elektronická zařízení v těsném kontaktu s rTMS cívkou představují absolutní kontraindikaci. Doporučení pro bezpečnou vzdálenost mezi cívkou TMS a kovovými implantáty nebo implantovanými elektronickými zařízeními uvádějí vzdálenost alespoň 30 cm. Při zvažování léčby pacientů v tomto scénáři je obecně třeba postuovat s maximální opatrností.

4.3.4 Zvláštní populace

Před zahájením rTMS léčby je doporučováno pacienta důkladně vyšetřit s ohledem na možné kontraindikace. Zvláštní důraz je třeba klást u určitých skupin pacientů (těhotné ženy, pacienti s implantovanými elektronickými zařízeními a neurologičtí pacienti), kde je třeba pečlivě zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

4.3.4.1 Věk

Současné důkazy naznačují, že rTMS u starších pacientů je bezpečná a její antidepressivní účinek nemusí být nutně snížen. K dosažení smysluplného klinického přínosu u starších pacientů, zejména pak u pacientů s prefrontální atrofií, se obecně doporučuje volit vyšší stimulační parametry, konkrétně vyšší stimulační intenzitu a vyšší počet sezení. U osob mladších 18 let se ukazuje, že je rTMS rovněž dobře snášena, dokonce s menšími vedlejšími účinky v míře podobné těm, které jsou pozorovány v populaci dospělých (Taylor et al. 2018).

4.3.4.2 Těhotenství

Riziko rTMS je u těhotných žen v současnosti považováno za nízké (kvůli rychle se rozptylujícímu magnetickému poli a velké vzdálenosti plodu od stimulační cívky). Nedávná systematická review (Konstantinou et al. 2021; Konstantinou et al. 2020) poukazuje pouze na drobné vedlejší účinky u těhotných, nepříznivé účinky rTMS na plod nebyly hlášeny. rTMS se tak nabízí jako efektivní alternativní léčba deprese v těhotenství.

Antidepresivní efekt rTMS u těhotných žen popisuje kazuistika autorky (Klířová et al. 2008). Jedná se o jednu z prvních kazuistik, která byla na toto téma publikována (*Příloha, práce č. 4*).

4.3.5 Bezpečnost zaměstnanců aplikujících rTMS

Zatímco akutní expozice elektromagnetickému poli v průběhu rTMS je minimální, bezpečnost chronické expozice pro zaměstnance po mnoho let je nejasná. Osobám aplikujícím rTMS se obecně doporučuje vyhnout se expozici do 40 cm od cívky – léčba by měla být pozastavena, pokud je během léčby nutné cívku upravit. Pracovníci aplikující rTMS se mají během rTMS nacházet v ošetřovně, která je ideálně několik metrů od stimulační cívky.

4.4 Klinická doporučení k rTMS pro jednotlivé diagnózy

V roce 2020 byl v časopise *Clinical Neurophysiology* publikován konsenzuální dokument vytvořený skupinou evropských odborníků s aktualizovanými postupy pro léčebné použití repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), založený na důkazech (Lefaucheur et al. 2020). Zahrnuté studie publikované do roku 2018 byly rozděleny do čtyř tříd: RCT s kvalitní metodologií a jasným primárním výsledkem zahrnující ≥ 25 pacientů (**třída I**), 10–25 pacientů

(**třída II**), ostatní kontrolované studie s nižší metodologickou kvalitou či zařazením < 10 pacientů (**třída III**) a open-label studie, případně kazuistiky (**třída IV**).

Na základě důkazů účinnosti nebo neúčinnosti byla stanovena úroveň důkazu účinnosti pro danou klinickou diagnózu: **úroveň A** – „studie s **definitivním (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň dvě studie třídy I, nebo jednu studii třídy I a nejméně dvě studie třídy II; **úroveň B** – „studie s **pravděpodobným (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň dvě studie třídy II, nebo kombinaci studií třídy I a II a nejméně dvou studií třídy III; **úroveň C** – „studie s **potenciálním (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň dvě studie třídy III nebo jakoukoliv kombinaci dvou různých studií třídy I, II nebo III. Hodnocení bylo založeno na celkovém výsledku rozdílu mezi všemi studii vykazujícími jak pozitivní, tak negativní výsledky.

Toto doporučení bylo vydáno pro terapeutickou aplikaci rTMS u neurologických, ORL a psychiatrických diagnóz. Pro psychiatrické diagnózy bylo vydáno doporučení (*tabulka 1*).

Důkaz **úrovně A (definitivní účinnost)** byl stanoven pro aplikaci HF-rTMS pro terapii **deprese** aplikované na L-DLPFC pomocí tzv. osmičkové cívky a HF-rTMS aplikované na PFC pomocí dTMS s použitím H1 cívky.

Důkaz **úrovně B (pravděpodobná účinnost)** byl stanoven pro aplikaci LF-rTMS cílené na oblast P-DLPFC v léčbě **deprese**, dále HF-rTMS pro depresi u pacientů s Parkinsonovou chorobou, cTBS v oblasti P-DLPFC, bilaterální pravostrannou cTBS a levostrannou iTBS DLPFC u unipolární deprese a HF-rTMS cílenou na oblast P-DLPFC v léčbě **PTSD**.

Důkaz **úrovně C (potenciální účinnost)** se navrhuje pro léčbu **schizofrenie**, konkrétně léčbu **auditivních halucinací** pomocí LF-rTMS levého temporoparietálního kortexu a léčbu negativních symptomů pomocí HF-rTMS L-DLPFC; léčbu **nikotinové závislosti** a **cravingu** pomocí HF-rTMS cílené na oblast L-DLPFC ve srovnání antidepresivní účinností mezi LF-rTMS v oblasti P-DLPFC a HF-rTMS v oblasti L-DLPFC, ve srovnání antidepresivní účinností bilaterální a unilaterální rTMS v oblasti DLPFC; ve srovnání antidepresivního účinku samostatné rTMS

vs. rTMS kombinované s antidepresivní léčbou, pro „multiside“ HF-rTMS kombinovanou s kognitivním tréninkem v terapii **Alzheimerovy choroby** a LF-rTMS v oblasti P-DLPFC v terapii **OCD**.

Pro jiné indikace či pro jiné léčebné protokoly neexistuje „žádné doporučení“, což znamená, že neexistují dostatečné údaje pro vydání doporučení, ale nikoli důkazy o neexistenci účinku (přejato a upraveno z Lefaucheur et al. 2020).

Tabulka 1. Souhrn doporučení rTMS podle klinické indikace u psychiatrických diagnóz

Diagnóza	Frekvence rTMS	Typ cívký	Stimulovaná lokalita	Úroveň účinku	Účinnost
deprese	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	A	definitivní účinek
	HF-rTMS	H1	L-DLPFC	A	definitivní účinek
	LF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
unipolární deprese	TBS (cTBS + iTBS)	osmičková	bilaterální cTBS P-DLPFC a iTBS L-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
	cTBS	osmičková	P-DLPFC	C	potenciálně neúčinná
Deprese – srovnání účinku jednotlivých rTMS přístupů: <i>LF-rTMS P-DLPFC vs. HF-rTMS L-DLPFC bilaterální vs. unilaterální rTMS DLPFC rTMS u pacientů drug naíve vs. rTMS aplikovaná v kombinaci s AD</i>				C	potenciálně žádný rozdíl
PTSD	HF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
OCD	LF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	C	potenciální účinek
schizofrenie: auditivní halucinace	LF-rTMS	osmičková	L-TPC	C	potenciální účinek
schizofrenie: negativní symptomy	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	C	potenciální účinek
závislost a craving (nikotin)	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	C	potenciální účinek
Alzheimerova choroba	HF-rTMS kombinovaná s kognitivním tréninkem	osmičková	„multiside“ rTMS: rTMS cílena na P-DLPFC, Brocovu a Wernickeovu oblast střídavě s rTMS cílenou na L-DLPFC a parietální somatosenzorické asociační oblasti	C	potenciální účinek na zlepšení kognitivních funkcí, paměti a jazykové úrovně u pacientů v mírném počátečním stadiu nemoci

důkaz účinku léčby: úroveň A – definitivní (ne)účinnost, úroveň B – pravděpodobná (ne)účinnost, úroveň C – potenciální (ne)účinnost; AD – antidepressiva, PTSD – posttraumatická stresová porucha, OCD – obsedantně kompulzivní porucha, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, HF-rTMS – vysokofrekvenční rTMS, LF-rTMS – nízkofrekvenční rTMS, TBS – theta burst stimulace, cTBS – kontinuální theta burst stimulace; iTBS – intermitentní theta burst stimulace, L-DLPFC – levý dorzolaterální pre-frontální kortex, P-DLPFC – pravý dorzolaterální prefrontální kortex, L-TPC – levý temporo-parietální kortex (přejato a upraveno z Lefaucheur et al. 2020)

4.4.1 Udržovací rTMS

Doposud nebyla stanovena jasná doporučení pro udržovací rTMS léčbu. V současnosti existuje pouze několik RCT studií u pacientů s diagnózou deprese (Benadhira et al. 2017; Haesebaert et al. 2018). Dosavadní výzkumy u deprese naznačují, že je-li u pacientů dobrá odpověď na akutní rTMS, je pak i dobrá šance na odpověď při opakování rTMS. Jak indikace ke znovuzavedení série rTMS při zhoršení stavu (obvykle ve formě dvoutýdenní léčby), tak indikace k **udržovací rTMS v pokračovacím režimu (obvykle s postupně se snižující frekvencí: jednou týdně, jednou za dva týdny, jednou měsíčně)** většinou společně s farmakoterapií se jeví být přínosem (Hejzlar et al. 2018). Pro zařazení udržovací rTMS do doporučených postupů (stanovení důkazu léčby) a potvrzení dobré tolerance rTMS v rámci dlouhodobé udržovací léčby je však zapotřebí dalších studií, prováděných ideálně po dobu 5–10 let sledování (Lefaucheur et al. 2020).

Literatura

AHDAB, R., S. AYACHE, P. BRUGIÈRES, C. GOUJON, et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2010, 40(1), 27–36.

BAEKEN, C. Accelerated rTMS: a potential treatment to alleviate refractory depression. *Frontiers in Psychology*, 2018, 9, 2017.

BAEKEN, C., J.-P. LEFAUCHEUR and P. VAN SCHUERBEEK The impact of accelerated high frequency rTMS on brain neurochemicals in treatment-resistant depression: insights from 1H MR spectroscopy. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(9), 1664–1672.

BAREŠ, M., P. KAŇOVSKÝ a J. DUFEK. *Transkraniální magnetická stimulace*. 1. vyd. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2003. 267 s.

BELSHER, B. E., E. H. BEECH, M. K. REDDY, D. J. SMOLENSKI, et al. Advances in repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 2021, 138, 598–606.

BENADHIRA, R., F. THOMAS, N. BOUAZIZ, S. BRAHA, et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Research*, 2017, 258, 226–233.

BRUNONI, A. R., A. CHAIMANI, A. H. MOFFA, L. B. RAZZA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(2), 143–152.

CAMPRODON, J. A. a A. PASCUAL-LEONE Multimodal applications of transcranial magnetic stimulation for circuit-based psychiatry. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(4), 407–408.

CARMI, L., U. ALYAGON, N. BARNEA-YGAEL, J. ZOHAR, et al. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimulation*, 2018, 11(1), 158–165.

COHEN, H., Z. KAPLAN, M. KOTLER, I. KOUPERMAN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161(3), 515–524.

CONCERTO, C., G. LANZA, M. CANTONE, M. PENNISI, et al. Different patterns of cortical excitability in major depression and vascular depression: a transcranial magnetic stimulation study. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1), 1–10.

DI LAZZARO, V., F. PILATO, M. DILEONE, P. PROFICE, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 2008, 586(16), 3871–3879.

DI LAZZARO, V., F. PILATO, E. SATURNO, A. OLIVIERO, et al. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 2005, 565(3), 945–950.

FITZGERALD, P. B., K. HOY, S. MCQUEEN, S. HERRING, et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008, 28(1), 52–58.

FITZGERALD, P. B., K. E. HOY, D. ELLIOT, S. MCQUEEN, et al. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 198, 158–162.

- GAMBOA, O. L., A. ANTAL, V. MOLIADZE a W. PAULUS Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 2010, 204(2), 181–187.
- GEORGE, M. S. Summary and future directions of therapeutic brain stimulation: neurostimulation and neuropsychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior*, 2001, 2(3), S95–S100.
- GEORGE, M. S., S. H. LISANBY, D. AVERY, W. M. MCDONALD, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(5), 507–516.
- GOLDSWORTHY, M. R., J. B. PITCHER a M. C. RIDDING A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 2012, 123(11), 2256–2263.
- HADLEY, D., B. S. ANDERSON, J. J. BORCKARDT, A. ARANA, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *Journal of ECT*, 2011, 27(1), 18–25.
- HAESEBAERT, F., R. MOIRAND, A.-M. SCHOTT-PETHELAZ, J. BRUNELIN, et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2018, 19(1), 74–78.
- HARVEY, D. Y., L. DELORETTA, R. WURZMAN, D. SACCHETTI, et al. Proceedings# 64: BDNF Polymorphism Predicts Plasticity in Motor Cortex Following Continuous Theta Burst Stimulation. *Brain Stimulation*, 2019, 12(4), e157–e158.
- HAYWARD, G., M. A. MEHTA, C. HARMER, T. J. SPINKS, et al. Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H215O PET study. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 25(7), 2224–2233.
- HEJZLAR, M., T. NOVÁK, J. RENKA a M. BARES Neurostimulation methods (ECT, rTMS, tDCS) in the treatment of depression-continuation and maintenance treatment. *Psychiatrie*, 2018, 22(1), 15–21.
- HERWIG, U., F. PADBERG, J. UNGER, M. SPITZER, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry*, 2001, 50(1), 58–61.
- HOFFMAN, R. E., R. GUEORGUEVA, K. A. HAWKINS, M. VARANKO, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biological Psychiatry*, 2005, 58(2), 97–104.
- HU, S.-H., J.-B. LAI, D.-R. XU, H.-L. QI, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, noctrol study. *Scientific Reports*, 2016, 6(1), 1–7.
- HUANG, Y.-Z., M. J. EDWARDS, E. ROUNIS, K. P. BHATIA, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005, 45(2), 201–206.

- HUNTER, A. M., M. J. MINZENBERG, I. A. COOK, D. E. KRANTZ, et al. Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder. *Brain and Behavior*, 2019, 9(5), e01275.
- CHEN, C. H., J. SUCKLING, B. R. LENNOX, C. OOI, et al. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2011, 13(1), 1–15.
- CHUNG, S. W., A. T. HILL, N. C. ROGASCH, K. E. HOY, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, 63, 43–64.
- ISSERLES, M., A. Y. SHALEV, Y. ROTH, T. PERI, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study. *Brain Stimulation*, 2013, 6(3), 377–383.
- ISSERLES, M., A. TENDLER, Y. ROTH, A. BYSTRITSKY, et al. Deep transcranial magnetic stimulation combined with brief exposure for post-traumatic stress disorder – a prospective multisite randomized trial. *Biological Psychiatry*, 2021, May 04.
- KEDZIOR, K. K., L. GIERKE, H. M. GELLERSEN a M. T. BERLIM Cognitive function-ing and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: a systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 2016, 75, 107–115.
- KLÍROVÁ, M., HORÁČEK, J., NOVÁK, T., TINTĚRA, J., ŠKRDLANTOVÁ, L. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie*, 2006, 10(2), 114–118.
- KLÍROVÁ, M., M. HEJZLAR, L. KOSTÝLKOVÁ, P. MOHR, et al. Prolonged continuous theta burst stimulation of the motor cortex modulates cortical excitability but not pain perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2020, 14, 27.
- KLIROVA, M., J. HORACEK, T. NOVAK, J. CERMAK, et al. Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism (18 FGD PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2013, 263(6), 475–484.
- KLIROVA, M., T. NOVAK, M. KOPECEK, P. MOHR, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, 29(1), 69–70.
- KLÍROVÁ, M., V. VORÁČKOVÁ, J. HORÁČEK, P. MOHR, et al. Modulating Inhibitory control processes using individualized high definition theta transcranial alternating current stimulation (HD θ -tACS) of the anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15, 25.
- KOBAYASHI, B., I. A. COOK, A. M. HUNTER, M. J. MINZENBERG, et al. Can neurophysiologic measures serve as biomarkers for the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder? *International Review of Psychiatry*, 2017, 29(2), 98–114.

KONSTANTINOOU, G., J. HUI, A. ORTIZ, T. S. KASTER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 2021, May 04.

KONSTANTINOOU, G. N., S. N. VIGOD, S. MEHTA, Z. J. DASKALAKIS, et al. A systematic review of non-invasive neurostimulation for the treatment of depression during pregnancy. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 272, 259–268.

KOZEL, F. A., K. VAN TREES, V. LARSON, S. PHILLIPS, et al. One hertz versus ten hertz repetitive TMS treatment of PTSD: a randomized clinical trial. *Psychiatry Research*, 2019, 273, 153–162.

LASKOV, O. a M. KLÍROVÁ. Effects of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) on cognition. *Neuroscience Letters*, 2021, 775, 135906.

LEFAUCHEUR, J.-P., A. ALEMAN, C. BAEKEN, D. H. BENNINGER, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a up-date (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(2), 474–528.

LEFAUCHEUR, J.-P., N. ANDRÉ-OBADIA, A. ANTAL, S. S. AYACHE, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(11), 2150–2206.

LEVKOVITZ, Y., M. ISSERLES, F. PADBERG, S. H. LISANBY, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 2015, 14(1), 64–73.

MANGANOTTI, P., M. BORTOLOMASI, G. ZANETTE, T. PAWELZIK, et al. Intravenous clomipramine decreases excitability of human motor cortex. A study with paired magnetic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, 2001, 184(1), 27–32.

MANTOVANI, A., H. B. SIMPSON, B. A. FALLON, S. ROSSI, et al. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, 13(2), 217–227.

McCLINTOCK, S. M., I. M. RETI, L. L. CARPENTER, W. M. McDONALD, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2018, 79(1), 35+.

MINELLI, A., M. BORTOLOMASI, C. SCASSELLATI, B. SALVORO, et al. Effects of intravenous antidepressant drugs on the excitability of human motor cortex: a study with paired magnetic stimulation on depressed patients. *Brain Stimulation*, 2010, 3(1), 15–21.

NAHAS, Z., F. A. KOZEL, X. LI, B. ANDERSON, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, 2003, 5(1), 40–47.

NAM, D.-H., C.-U. PAE a J.-H. CHAE Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2013, 11(2), 96–102.

- NAUCZYCIEL, C., F. LE JEUNE, F. NAUDET, S. DOUABIN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Translational Psychiatry*, 2014, 4(9), e436–e436.
- O'REARDON, J. P., K. H. BLUMNER, A. D. PESHEK, R. R. PRADILLA, et al. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66(12), 1524–1528.
- OBERMAN, L., D. EDWARDS, M. ELDAIEF a A. PASCUAL-LEONE. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011, 28(1), 67–74.
- PAILLÈRE MARTINOT, M.-L., A. GALINOWSKI, D. RINGUENET, T. GALLARDA, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [18F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, 13(1), 45–59.
- PAZ, Y., K. FRIEDWALD, Y. LEVKOVITZ, A. ZANGEN, et al. Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): Negative results. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2018, 19(7), 561–566.
- PHILIP, N. S., D. L. DUNNER, S. M. DOWD, S. T. AARONSON, et al. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimulation*, 2016, 9(2), 251–257.
- POLANÍA, R., M. A. NITSCHKE a C. C. RUFF. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(2), 174–187.
- POST, A. a M. E. KECK. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *Journal of Psychiatric Research*, 2001, 35(4), 193–215.
- QIU, A., X. LI, Z. YANG, Z. LI, et al. The effects of combined application of transcranial magnetic stimulation and language training on children with language retardation. *Minerva Pediatrica*, 2016, October 28.
- RACHID, F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: a review. *Psychiatry Research*, 2018, 262, 363–372.
- RACHID, F. Accelerated transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with depression: a review. *Asian Journal of Psychiatry*, 2019, 40, 71–75.
- ROTH, Y., A. AMIR, Y. LEVKOVITZ a A. ZANGEN. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2007, 24(1), 31–38.
- ROTH, Y., A. ZANGEN a M. HALLETT. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2002, 19(4), 361–370.

- RUFFINI, C., M. LOCATELLI, A. LUCCA, F. BENEDETTI, et al. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 11(5), 226–230.
- SINGH, S., S. KUMAR, A. GUPTA, R. VERMA, et al. Effectiveness and predictors of response to 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of ECT*, 2019, 35(1), 61–66.
- SONMEZ, A. I., D. D. CAMSARI, A. L. NANDAKUMAR, J. L. V. VOORT, et al. Accelerated TMS for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 2019, 273, 770–781.
- SUPPA, A., Y.-Z. HUANG, K. FUNKE, M. RIDDING, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimulation*, 2016, 9(3), 323–335.
- SUPPA, A., E. ORTU, N. ZAFAR, F. DERIU, et al. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *Journal of Physiology*, 2008, 586(18), 4489–4500.
- TAYLOR, R., V. GALVEZ a C. LOO. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian Psychiatry*, 2018, 26(2), 189–192.
- USTOHAL, L. *Využití transkraniální magnetické stimulace ve výzkumu a terapii depresivní poruchy a schizofrenie*. Brno, 2017. 188 s. Habilitační práce. Masarykova univerzita. Lékařská fakulta. Psychiatrická klinika.
- VENIERO, D., A. VOSSEN, J. GROSS a G. THUT. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: level of control over oscillatory network activity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015, 9, 477.
- WATTS, B. V., B. LANDON, A. GROFT a Y. YOUNG-XU. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimulation*, 2012, 5(1), 38–43.
- WISCHNEWSKI, M. a D. J. SCHUTTER. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimulation*, 2015, 8(4), 685–692.
- ZIEMANN, U. TMS induced plasticity in human cortex. *Reviews in the Neurosciences*, 2004, 15(4), 253–266.

5 Metody transkraniální elektrické stimulace

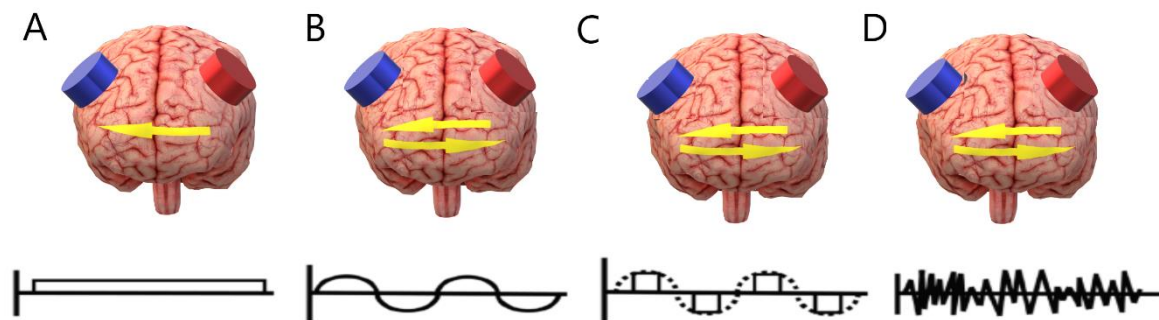
Dalším představitelem NIBS technik jsou metody transkraniální elektrické stimulace (tES). Tyto metody fungují na principu administrace slabého elektrického proudu na vybranou oblast mozku, ve které dochází následkem elektrické stimulace k modulaci kortikální excitability. Na rozdíl od rTMS, která dokáže neuronální aktivitu přímo indukovat (vede k vyvolání akčního potenciálu), je účinek tES postaven na modifikaci kortikální excitability bez přímého vyvolání akčních potenciálů v modulované oblasti. Z tohoto důvodu jsou metody tES nazývány častěji jako metody transkraniální „neuromodulace“ spíše než „neurostimulace“.

Obdobně jako (r)TMS nabízí metody tES využití ve výzkumu sensorických, motorických, kognitivních a behaviorálních funkcí a mapování neuronálních sítí s pomocí souběžného využití funkčních neurovizuálních metod. tES zahrnuje řadu různých metod, včetně **transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, transkraniální stimulace střídavým proudem, transkraniální stimulace pulzním proudem a transkraniální „random noise“ stimulace** (obrázek 8). Přestože jsou si jednotlivé tES metody podobné v tom, že jsou aplikovány prostřednictvím elektrod umístěných na pokožce hlavy, liší se zásadně nejen co do druhu elektrického proudu zvoleného pro neuromodulaci, ale hlavně co do mechanismu účinku na mozkovou tkáň a její neuronální aktivitu.

Inovativní přístup pro aplikaci tES v současné době představuje tzv. **vysokorozlišovací (HD) tES** fungující na principu **multielektrické tES (MTES)**. Tato technologie umožňuje optimalizovat potřebnou proudovou hustotu na cílenou oblast mozku a minimalizovat ji ve zbytku hlavy. Analýzy MTES prokázaly, že s použitím větší hustoty elektrod se zefektivňují parametry

zaostření, směrovosti a intenzity neuromodulace, která umožňuje průnik i do hlouběji umístěných mozkových struktur, jako je například přední cingulární kůra (ACC) (Alam et al. 2016; Dmochowski et al. 2011; Fernandez-Corazza et al. 2016).

Obrázek 8. *Metody transkraniální elektrické stimulace (TES)*



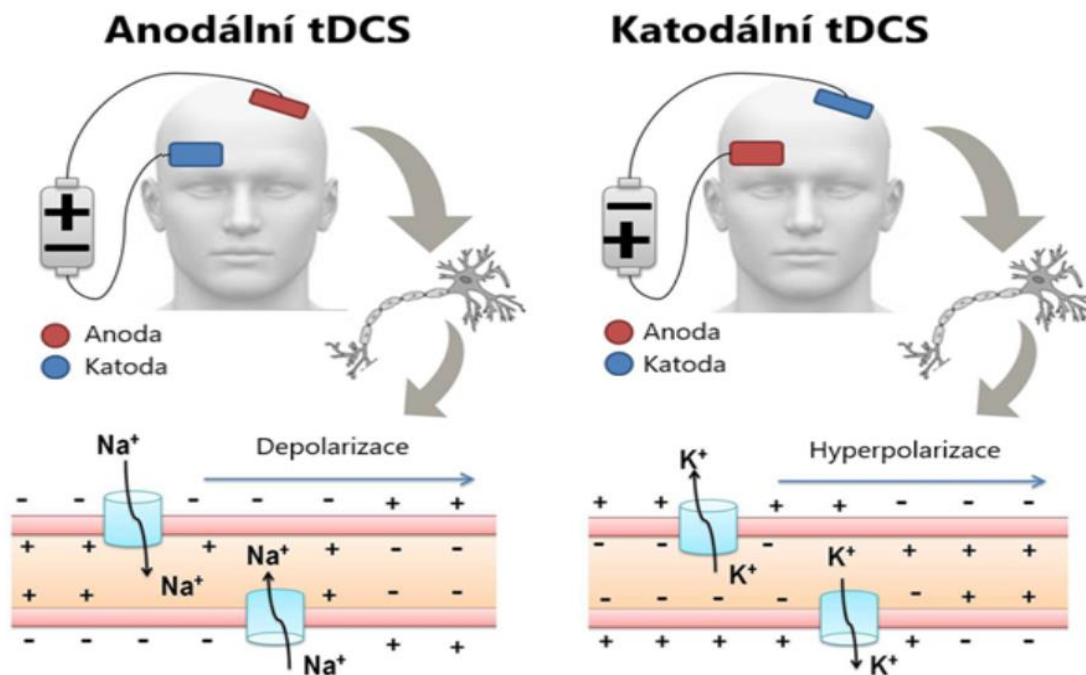
A – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), B – transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS), C – transkraniální stimulace pulzním proudem (tPCS), bifázický typ, D – transkraniální „random noise“ stimulace (tRNS); anoda (červeně), katoda/referenční elektroda (modře), šipka představuje tok proudu, dolní část obrázku představuje stimulační protokol podle typu elektrického proudu u jednotlivých TES

5.1 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Metoda transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) spočívá v administraci stejnosměrného proudu o velmi nízké intenzitě na mozkovou tkáň. Stejnosemřný proud, působící mezi dvěma a více elektrodami (anodou/anodami a katodou/katodami) umístěnými na hlavě, má za následek ovlivnění neuronální aktivity ve stimulované mozkové oblasti. Na rozdíl od rTMS, která dokáže přímo indukovat neuronální aktivitu, je účinek tDCS postaven na modifi-

kaci kortikální excitability bez přímého vyvolání potenciálů v cílové mozkové oblasti. V závislosti na směru průchodu elektrického proudu dochází v oblasti pod **anodou** při tDCS k posunu podprahové hodnoty klidového membránového potenciálu směrem k **depolarizaci**, v oblasti pod **katodou** naopak směrem k **hyperpolarizaci** (Bindman et al. 1962; Bindman et al. 1964; Purpura a McMurtry 1965). Na základě tohoto mechanismu rozlišujeme 2 základní typy tDCS: (1) **anodální** (kladnou) tDCS a (2) **katodální** (zápornou) tDCS (obrázek 9).

Obrázek 9. *Anodální a katodální transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) – účinek na polarizaci membrán*



Vlevo anodální tDCS primární motorické kůry (M1) s umístěním katody v kontralaterální supraorbitální oblasti. Anodální tDCS vede k depolarizaci neuronálních membrán a zvyšuje excitabilitu v M1 oblasti. Vpravo ilustrace katodální tDCS s umístěním katody nad oblastí M1 a umístěním anody nad kontralaterální supraorbitální oblasti. Katodální tDCS hyperpolarizuje neuronální membránu a snižuje excitabilitu v M1 oblasti. Typ neuromodulace určuje modulační účinek tDCS. (Převzato a upraveno podle: Rozisky et al. 2016)

Při anodální tDCS dochází ke zvýšení kortikální excitability v oblasti neuromodulace, zatímco katodální tDCS vede k jejímu snížení (Nitsche a Paulus 2000). **Dlouhodobý (postmodulační) účinek**, který je do jisté míry úměrný délce trvání tDCS aplikace, spočívá v navození změn neuronální **synaptické plasticity**, a to skrze ovlivnění Ca^{2+} -dependentních NMDA a AMPA receptorů (*obrázek 10*), ale rovněž i ovlivnění GABA a její interakce s glutamátergním systémem. Tyto změny jsou zprostředkované tDCS mechanismy **LTP** (při **anodální** tDCS), nebo naopak **LTD** (při **katodální** tDCS), které jsou indukované zejména působením na tvorbu BDNF (Fritsch et al. 2010). LTD vazbu mezi neurony zesiluje, zatímco LTP tuto vazbu oslabuje (Lefaucheur et al. 2017).

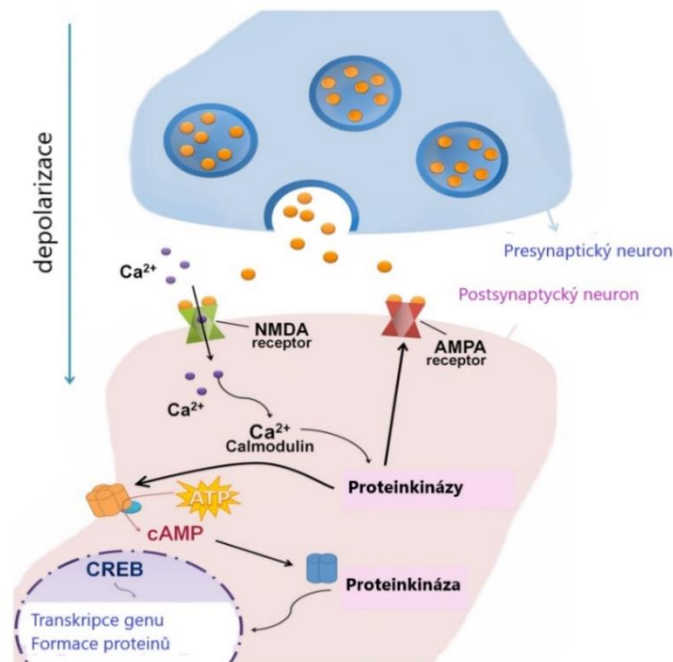
Novější výzkumy rovněž prokazují význam tDCS skrze jeho **non-synaptické působení** na axonální úrovni, při kterém dochází ke změnám na úrovni membránových molekul (Ardolino et al. 2005). Neuronové sítě reagují na tDCS ještě citlivěji než jednotlivé neurony (Francis et al. 2003) a tDCS tak může interferovat s funkční konektivitou, synchronizací a oscilací činnosti v různých kortikálních a subkortikálních sítích (Lefaucheur et al. 2017; Polanía et al. 2018).

V souvislosti s léčbou stavů po ischemickém iktu se rovněž uvažuje o mechanismu tDCS v ovlivnění procesů buněčné apoptózy skrze regulaci influxu Ca^{2+} . Jako další možný účinek tDCS se udává non-neuronální působení stejnosměrného proudu na endoteliální buňky a lymfocyty. Tento účinek může hrát důležitou úlohu tDCS při léčbě u různých neuropsychiatrických onemocnění, například u Alzheimerovy choroby. Z nedávných výzkumů vyplývá, že tDCS má rovněž vliv na modulaci gliových buněk, například astrocytů a mikroglíí (Lefaucheur et al., 2017).

V poslední dekádě nachází tDCS své uplatnění v léčbě neurologických a psychiatrických onemocnění. Doporučené postupy stanovily pro psychiatrické indikace účinek této metody například v léčbě deprese a závislostí. U neurologických diagnóz se jeví být tDCS úspěšná například

pro léčbu fibromyalgie (Lefauecheur et al. 2017). Neurobiologický a klinický efekt tDCS je, obdobně jako při rTMS, ovlivněn technickými parametry a individuálními parametry.

Obrázek 10. Anodální transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS)



Mechanismus dlouhodobé potenciace vyvolané anodální tDCS. Schematické znázornění účinků anodální tDCS na synapse povrchových neuronů v cílové kortikální oblasti. Anodální tDCS depolarizuje neuronální membránu a glutamát je uvolňován presynaptickým neuronem. Glutamát se váže na receptory NMDA a AMPA, dochází ke zvýšení intracelulárního vápníku (Ca^{2+}) v postsynaptickém neuronu, který následně aktivuje proteinkinázy, konkrétně Ca^{2+} /kalmodulin--dependentní kinázy. Proteinkinázy dále moduluji neuronální signální dráhy vedoucí k transkripci, translaci a inzerci nových glutamátových receptorů (Pang et al. 2010). V dlouhodobém mechanismu Ca^{2+} /kalmodulin-dependentní kinázy aktivují transkripční faktor (CREB), který zprostředkovává genovou transkripci a tvorbu nových bílkovin. (Převzato a upraveno podle: Rozisky et al. 2016)

5.1.1 Technické parametry

Nejdůležitější technické parametry, které ovlivňují výsledek neuromodulace, představují jednak užitá intenzita stejnosměrného proudu, délka stimulačního protokolu, celkový počet tDCS aplikací, typy elektrod (velikost, tvar) a jejich počet, uložení (lokalizace) elektrod a rovněž druh tDCS protokolu s ohledem na stav mozku během neuromodulace (klidový vs. aktivovaný specifickým podnětem).

5.1.1.1 Intenzita

TDCS protokoly užívají obvykle stejnosměrný proud o intenzitě v rozmezí **0,5–2 mA**. Aktuální bezpečnostní kritéria stanovují pro bezpečnou aplikaci hranici 2 mA, nicméně existují i protokoly, které potvrdily bezpečnou aplikaci o vyšších intenzitách (Iyer et al. 2005). Obecný předpoklad, že se zvýšením intenzity a délky tDCS protokolu dochází k nárůstu účinku, však nelze považovat za platné pravidlo. Vztah mezi intenzitou proudu a účinkem tDCS nemusí být vždy lineární. Ve skutečnosti zvyšující se intenzita tDCS může vést k posunu změn kortikální excitability. Zdvojnásobením intenzity proudu z 1 mA na 2 mA může dojít k převrácení účinku z inhibiční (katodální) na excitační (anodální) tDCS (Batsikadze et al. 2013). Indukované elektrické pole se navíc se zvyšující intenzitou šíří hlouběji do mozkové tkáně, což může mít za následek neočekávané ovlivnění dalších neuronálních sítí a tedy i neurobiologického a klinického účinku (Lefaucheur 2012).

5.1.1.2 Typy elektrod

Dalšími faktory, které mohou mít vliv na výsledek tDCS, jsou velikost (plocha) elektrod, jejich tvar a materiál. Zdá se, že i malé variace elektrod mohou silně ovlivnit „difuze“ proudu a geometrii indukovaného proudu elektrického pole do mozku (Faria et al. 2011; Miranda et al. 2006; Saturnino et al. 2015). Z toho důvodu se klinické účinky tDCS mohou výrazně lišit – různé pa-

rametry elektrod mohou být současně vysvětlením pro značně variabilní výsledky jednotlivých tDCS studií (Lefaucheur et al. 2017). Výběr vhodného tDCS protokolu je tedy třeba volit na základě navrhovaných stimulačních protokolů s identickými technickými parametry tDCS, ideálně volit stejné zařízení tDCS s identickou velikostí a tvarem elektrod, zvláště jde-li o klinickou aplikaci (obrázek 11).

Obrázek 11. Typy přístrojů pro transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS)



A – HD-tDCS stimulátor s programovací stanicí a čtvercovými elektrodami od firmy Newronica, B – Sooma-tDCS stimulátor s kruhovými elektrodami od firmy Sooma, C - BrainDriver tDCS zařízení s kruhovými elektrodami od firmy BrainDriver (převzato a upraveno z www.medicalexpo.com; www.soomamedical.com; www.tdcs.com)

Rozměry elektrod jsou obvykle mezi 25 a 35 cm², tvar elektrod je nečastěji čtvercový, obdélníkový či kruhový. Menší elektrody zajišťují fokálnější působení, naopak elektrody o větším rozměru se volí při tDCS aplikacích, kde není přesné zaměření oblasti pro neuromodulaci potřebné. Pro správnou fixaci elektrod na hlavě se obvykle používají elastické síťovinové čepice, neoprenové čepice nebo gumové pásky.

Drobné elektrody o velikosti 1 cm² s vyšší proudovou hustotou se používají při tzv. vysokorozlišovací (HD) MTES, která umožňuje optimalizovat potřebnou proudovou hustotu na cílenou kortikální oblast mozku s minimalizací proudové hustoty v přilehlých oblastech (Klířová et al.

2021). MTES však zvyšuje riziko „shuntingu“, tj. přenosu elektrického proudu po pokožce mezi jednotlivými elektrodami, který pak snižuje účinek neuromodulace na mozkové struktury. Proto je během MTES třeba klást důraz na to, aby kůže v oblastech mezi elektrodami byla co nejméně vodivá (riziko pro tento jev představuje pot na kůži, či pacienti s alopecíí).

5.1.1.3 Počet elektrod

Stejnoseměrný proud je aplikován za pomoci dvou či více povrchových elektrod, které jsou obvykle potaženy gumou nebo celulózovou houbičkou navlhčenou ve vodivém (fyziologickém) roztoku a potřeny vodivým gelem pro zajištění lepší vodivosti. Elektrody jsou následně připojeny k tDCS stimulátoru. Pokud je tDCS cílena na jednu kortikální oblast, používají se pro aplikaci **dvě elektrody** (anoda a katoda). Pokud je tDCS cílena plošněji či je cílem zaměřit více oblastí, volí se obecně protokoly s větším počtem elektrod, například dvě anody a jedna až dvě katody. Systém více než dvou elektrod se používá například v léčebných protokolech pro terapii schizofrenie, kde s pomocí anodálních elektrod, které jsou umístěné nad oblastí L-DLPFC a katod umístěných v temporoparietální oblasti ovlivňujeme souběžně negativní příznaky (L-DLPFC) a současně auditivní halucinace (temporoparietální oblast).

Použití **většího množství elektrod** na principu **MTES** pak nabízí tzv. **vysokorozlišovací tDCS** (HD-tDCS), která umožňuje optimalizovat potřebnou proudovou hustotu na cílenou oblast mozku a minimalizovat ji ve zbytku hlavy. Tato metoda je nejčastěji aplikována s pomocí kompaktních elektrod uspořádaných do pole se středovou elektrodou, která je obklopena „prstencem“ elektrod opačné polarity. Tato konstrukce má za úkol zaměřit kortex pro neuromodulaci specificky na oblast ohraničenou prstencem (Bikson et al. 2019). Variací MTES je tzv. geodesický transkraniální elektrický neuromodulační systém (kapitola 5.1.1.4 Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti).

5.1.1.4 Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti

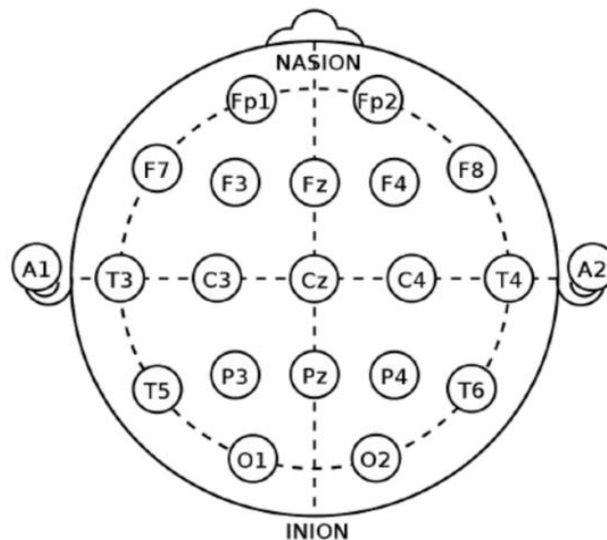
Všechny tES metody včetně tDCS fungují na principu elektrického obvodu. Elektrický proud se šíří od pozitivně nabitě anody přes mozkovou tkáň, kterou opouští směrem k negativně nabitě katodě. Termíny „**anodální**“ a „**katodální**“ tDCS odrážejí zamýšlený výsledek neuromodulace konkrétní elektrodou, která je umístěna v oblasti, u které očekáváme výsledek stimulace (Bikson et al. 2019). Například v případě terapie deprese při montáži elektrod s umístěním anody nad L-DLPFC a katody nad pravým OFC je míněno termínem „anodální tDCS v oblasti L-DLPFC“, že očekávaným výsledkem neuromodulace bude ovlivnění L-DLPFC. Termínem „**unilaterální**“ tDCS je míněno umístění elektrod nad jednou hemisférou. „**Bilaterální**“ nebo též „**bihemisférická**“ neuromodulace se používá v případě, že jsou elektrody na hlavě umístěny symetricky tak, aby záměrně vytvářely aktivaci v jedné oblasti a inhibici v její kontralaterální oblasti (na druhé hemisféře).

Umístění elektrod v experimentálních studiích bývá navrženo na základě výběru oblasti, která je specifická pro sledovanou funkci, v případě klinické aplikace je pak indikováno podle patofyziologického podkladu konkrétního onemocnění. K určení lokalizace elektrod se nejčastěji využívá anatomických bodů pro uložení EEG elektrod systému 10–20 (*obrázek 12*). Další možností je využití navigačního softwaru na základě MRI, který nabízí vyšší míru přesnosti. Tento přístup se obvykle volí při HD-tDCS.

Inovativní přístup MTES pro přesné zaměření cílové oblasti nabízí tzv. **geodesický tTranskraniální elektrický neuromodulační systém (GTEN)** (EGI, Eugene, OR, United States). Jedná se o neinvazivní neuromodulační zařízení s **256** hybridními **neuromodulačními elektrodami**, které umožňují na základě individuální MRI a tzv. **systému geodetické fotogrammetrie (GPS)** (EGI, Eugene, OR, United States) zaměřit cílovou oblast mozku s vysokou přesností a současně též zacílit mozkové oblasti, jež jsou standardními neuromodulačními metodami obtížně zaměřitelné (Klířová et al. 2021) (*obrázek 13*). Tato technologie navíc nabízí možnost aplikace

MTES, stanovenou na základě identifikace definovaného zdroje individuální EEG aktivity za současné monitorace EEG.

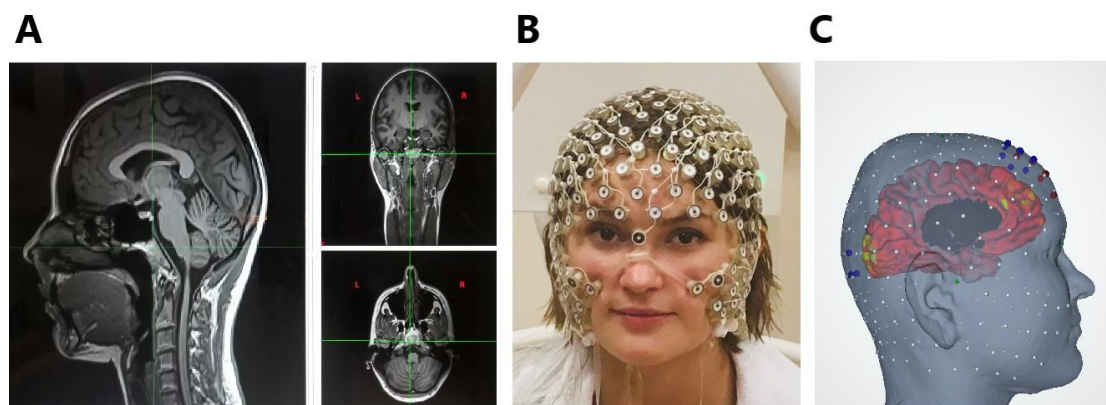
Obrázek 12. *Systém 10–20 pro umístění elektroencefalografických (EEG) elektrod*



(Převzato z www.ers-education.org)

Inovativní přístup MTES pro přesné zaměření cílové oblasti nabízí tzv. **geodesický transkraniální elektrický neuromodulační systém (GTEN)** (EGI, Eugene, OR, United States). Jedná se o neinvazivní neuromodulační zařízení s **256** hybridními **neuromodulačními elektrodami**, které umožňují na základě individuální MRI a tzv. **systému geodetické fotogrammetrie (GPS)** (EGI, Eugene, OR, United States) zaměřit cílovou oblast mozku s vysokou přesností a současně též zacílit mozkové oblasti, jež jsou standardními neuromodulačními metodami obtížně zaměřitelné (Klířová et al. 2021) (obrázek 13). Tato technologie navíc nabízí možnost aplikace MTES, stanovenou na základě identifikace definovaného zdroje individuální EEG aktivity za současné monitorace EEG.

Obrázek 13. *Geodesický transkraniální elektrický neuromodulační systém (GTEN)*



Na základě koregistrace individuální magnetické rezonance (A) a identifikace polohy elektrod systémem geodetické fotogrammetrie (GPS) na hlavě subjektu (B) je vytvořen individuální hlavový model (C), podle kterého jsou následně vybrány vhodné neuromodulační elektrody pro zaměření cílové oblasti pro neuromodulaci.

5.1.1.5 Nastavení neuromodulačního protokolu a délka protokolů

Trvání stimulace bývá někdy definováno jako časové období od zahájení do konce toku proudu. To může zahrnovat období náběhu „ramp-up“ a doběhu „ramp-down“ amplitudy (obvykle v rozpětí 15–30 sekund), která se používají jako nástroj ke zlepšení snášenlivosti protokolu (Bikson et al. 2019), nebo se jedná o dobu potřebnou pro dosažení požadované intenzity proudu (Mares et al. 2019). Obvykle se však definice trvání neuromodulace omezuje na časový úsek, kdy je tDCS či jiná tES aplikace na cílové amplitudě (například 2 mA). Doba aplikace je obvykle 10–30 minut. Pro klinickou aplikaci je obvykle volen minimální počet 10 tDCS relací. Studie u deprese potvrzují, že prodloužení období léčby (například na 6 týdnů) vede k výraznějším klinickým účinkům (Loo et al. 2012).

5.1.1.6 tDCS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně

specifickým podnětem

Obdobně jako u rTMS testovala řada tDCS experimentálních studií, obzvláště ve výzkumu kognitivních funkcí, neuromodulaci při souběžné aktivaci neuronální sítě spojené se stimulovanou oblastí funkčně specifickým podnětem. Nedávné metaanalýzy zaměřené na účinek tDCS u **zdravých dobrovolníků** (Dedoncker et al. 2016; Hill et al. 2016) prokázaly potenciální účinek na kognitivní funkce u anodální tDCS cíleného na L-DLPFC (F3), který předcházela kognitivní úloze/tréninku. TDCS aplikovaná s více relacemi (obvykle 10 aplikací) **v kombinaci s kognitivním tréninkem** potvrdila příznivý vliv na pozornost a pracovní paměť, a to jak bezprostředně (výsledek samotného tréninku), tak i při následném sledování s odstupem jednoho měsíce (Martin et al. 2013b). Ve srovnání se samostatně použitým tDCS potvrdil kombinovaný přístup tDCS a kognitivní tréninku zlepšení výkonu jak v testech pozornosti, tak pracovní paměti.

Efekt tohoto kombinovaného přístupu se potvrdil nejen ve studiích u zdravé populace, ale i v klinických studiích **u pacientů se schizofrenií**. Evidence však není doposud dostatečná pro stanovení této léčby v rámci klinických doporučení.

U pacientů se schizofrenií přináší prozatím tDCS studie (bez kombinace s kognitivním tréninkem, tj. kognitivní rehabilitací) zaměřené na kognitivní deficit u schizofrenie (zejména v doméne pracovní paměti) nekonzistentní výsledky, a to od výrazného účinku aktivní tDCS (Smith et al. 2015) k absenci rozdílu od placebo (Gomes et al. 2018). Místo zlepšení kognitivních funkcí tato zjištění spíše naznačují, že samotná tDCS (bez kognitivní rehabilitace) pravděpodobně zmírňuje negativní symptomy. Doposud tři RCT s různými parametry hodnotily přínos intervence v podobě kognitivní rehabilitace kombinované s aplikací tDCS. Malá pilotní studie (N = 10) potvrdila zlepšení ve škále Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) a v kognitivní baterii

MATRICES po 16týdenní kognitivní rehabilitaci, která byla od třetího týdne léčby augmentována o souběžnou „online“ anodální tDCS cílenou na oblast F3 ve frekvenci dvakrát týdně o celkovém počtu 28 tDCS relací (Nienow et al. 2016). Další pětidenní tDCS studie (N = 9) s intenzifikovanou tDCS však přínos kognitivního tréninku augmentovaného o tDCS nepotvrdila (Shiozawa et al. 2016). Dosud největší studie (N = 49) s kognitivním tréninkem kombinovaným s „offline“ tDCS (tDCS předchází či je jako v tomto případě aplikována s časovým odstupem po proběhlém kognitivním tréninku) potvrdila signifikantní dlouhodobější účinek tDCS na zlepšení pracovní paměti ve srovnání s placebem (Orlov et al. 2017).

Poznámka: V našem nedávném výzkumu na pacientech se schizofrenií (N = 20), kde jsme aplikovali pětidenní intenzifikovanou tDCS léčbu v kombinaci s kognitivním tréninkem v rámci randomizované, shamovou tDCS kontrolované studie s paralelním designem, jsme na našich datech signifikantní vliv uvedeného léčebného přístupu neprokázali. Tato práce představuje výsledek mého školitelského vedení pregraduální studentky Niny Biačkové za spolupráce našeho neurostimulačního týmu, zejména Mgr. Veroniky Voráčkové, Ph.D., z Národního ústavu duševního zdraví (Příloha, práce č. 5).

Další diagnóza, u které byl testován kombinovaný léčebný přístup s pomocí tDCS a kognitivní rehabilitace, prozatím s negativními výsledky, je **Alzheimerova choroba** (Cotelli et al. 2014). Přestože jsou dosavadní výsledky několika málo klinických studií u psychiatrických diagnóz nejednoznačné, nebo jsou výsledky těchto studií negativní, má význam uvažovat o tDCS vzhledem k mechanismu jejího působení jako o doplňkové léčbě při kognitivní rehabilitaci, která by mohla přispět ke zlepšení nebo zrychlení účinnosti léčby. Pro podrobnější a spolehlivější závěry týkající se účinku tohoto kombinovaného přístupu je však zapotřebí více RCT realizovaných na větších kohortách pacientů.

5.1.1.7 Modifikace tDCS

K modifikacím tDCS se řadí jednak metody tES, které využívají kombinace tDCS a transkraniální stimulace střídavým či pulzním proudem. Jednou z těchto metod je tzv. **oscilační transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (o-tDCS)**. Jde o formu tES využívající stimulaci stejnosměrným proudem, kde je amplituda stimulu pravidelně modulována, ale zůstává monofázická (polarita stimulace není nikdy invertována) a kde elektrické pole přetrvává po celou dobu neuromodulace se záměrem produkovat prahovou neuromodulaci. o-tDCS a její varianty běžně používají elektrodové montáže upravené z tDCS. **Pomalá oscilační tDCS (so-tDCS)** obvykle označuje signál s frekvencí < 1 Hz. **Transkraniální sinusová stimulace stejnosměrným proudem (ts-DCS)** je forma o-tDCS, kde má proud tvar amplitudy. so-tDCS je vlastně nízkofrekvenční modifikací o-tDCS nebo ts-DCS. Při o-tDCS se očekává, že navozuje změny neuronální aktivity jak částečně trvalou fází vlastní neuromodulace, tak částečně změnou proudu. Protože je o-tDCS vlastně kombinací tDCS a transkraniální stimulace pulzním proudem (tPCS), je tato metoda některými autory přiřazována do kategorie tPCS (Bikson et al. 2019). U ts-DCS se jedná o kombinaci tDCS a transkraniální stimulace střídavým proudem.

5.1.2 Individuální faktory

Kromě technických parametrů hrají v účinku tDCS svou roli i faktory individuální, které mohou významně ovlivnit výsledek tDCS. Mezi tyto faktory řadíme například individuální kortikální geometrii, genetický polymorfismus a stav mozku během stimulace, u klinických aplikací pak navíc faktory, jako je diagnóza, průběh onemocnění a souběžná medikace.

5.1.2.1 Individuální kortikální geometrie

Řešení individuálních rozdílů v kortikální geometrii přináší zaměření neuromodulačních elektrod **s pomocí neuronavigace** (na základě individuální MRI), které umožňuje vyšší míru přesnosti elektrodové montáže.

Další možnost řešení individuálních rozdílů v kortikální geometrii nabízí inovativní technologie **GTEN**, která umožňuje přesné zaměření oblasti pro neuromodulaci. Na základě koregistrace individuální MRI a identifikace polohy neuromodulačních elektrod pomocí systému geodetické fotogrammetrie (GPS) je vytvořen počítačový hlavový model znázorňující distribuci intenzity elektrického pole v jednotlivých kortikálních oblastech. Tento model je vytvořen s ohledem na odlišnou vodivost různých mozkových tkání (Alam et al. 2016; Nikolin et al. 2015). Na základě modelu individuální kortikální distribuce proudu jsou následně vybrány vhodné neuromodulační elektrody pro zaměření cílové oblasti k neuromodulaci.

Méně nákladnou variantu řešení individuální kortikální geometrie představuje **výpočetní model COMETS2** (Computational NeuroEngineering Laboratory, Hanyang University, Korea), který umožňuje ve výpočetním prostředí Matlab modelovat kortikální distribuci elektrického proudu (Mareš et al. 2019).

5.1.2.2 Genetický polymorfismus

Současný výzkum naznačuje, že polymorfismus genové exprese pro **BDNF** může ovlivňovat výsledek tDCS (Polanía et al. 2018). Tento fakt potvrdily experimentální tDCS studie, které sledovaly vliv BDNF polymorfismu na kortikální plasticitu u zdravých dobrovolníků (Antal et al. 2010) a starších dospělých (Puri et al. 2015). Potvrzuje se, že BDNF polymorfismus ovlivňuje výsledek tDCS nejen u zdravé populace při testování účinku na exekutivní funkce, konkrétně paměť (Cocco et al. 2018), ale má rovněž vliv na klinický výsledek tDCS u specifických diagnóz, například afázie (Fridriksson et al. 2018).

5.1.2.3 Stav mozku během stimulace

Efekt tDCS je taktéž závislý na stavu mozku během neuromodulace. Současné výzkumy naznačují, že **souběžná aktivace** neuromodulované oblasti **funkčně specifickou úlohou** augmentuje efekt neuromodulace. Nedávný výzkum rovněž potvrzuje pozitivní vliv tDCS a so-tDCS aplikovaných v průběhu **spánku na konsolidaci paměti** (Marshall et al. 2006; Marshall et al. 2004).

5.1.2.4 Diagnóza

Klinická doporučení tDCS pro jednotlivé diagnózy (Lefaucheur et al. 2017; Fregni et al. 2021) jsou popsána v kapitole 5.1.5 a uvedena v tabulce 2 (strana 75) a tabulce 3 (strana 76). Dostatečná evidence pro stanovení léčebného doporučení pro tDCS se různí podle jednotlivých doporučených postupů. Lefaucheuovy postupy (Lefaucheur et al. 2017) potvrzují účinek tDCS pouze pro léčbu nerezistentní deprese a léčbu cravingu u závislosti na návykových látkách, konkrétně u závislosti na alkoholu, kokainu a nikotinu. Poslední na důkazech založená doporučení rozšířila tato doporučení o léčbu schizofrenie, konkrétně o doporučení pro léčbu auditivních halucinací a léčbu OCD (Fregni et al. 2021).

Montáž elektrod se při léčbě jednotlivých diagnóz odvíjí od neurobiologie dané poruchy či symptomu. Například u deprese, kde je potvrzena hypoaktivita L-DLPFC, je anodální tDCS cílena právě na tuto oblast. Dosavadní studie prokázaly u **nerezistentní deprese** účinek **anodální tDCS** s anodou nad **L-DLPFC** při umístění **katody** nad **pravým OFC** a s parametry o intenzitě 2 mA, délce sezení minimálně 20 minut a minimálním počtu 10 tDCS relací. Pro léčbu rezistentní deprese nebyl (podle Lefauecheurových postupů) efekt tDCS potvrzen.

V terapii **závislostí** spojených s **cravingem**, kde je narušen proces regulace a inhibice kontroly, na které se podílí DLPFC, potvrdila **bihemisférická tDCS DLPFC** účinek na zlepšení abstinence (snížení počtu relapsů) a zlepšení kvality života u pacientů se závislostí na alkoholu a dá-

le na snížení cravingu u pacientů se závislosti na kokainu a nikotinu (Batista et al. 2015; Klauss et al. 2014).

V případě **schizofrenie**, u které je prokázána hypoaktivita DLPFC v rámci **negativních symptomů** a naopak zvýšená aktivita v levém temporoparietálním kortexu při **auditivních halucinacích**, přináší slibné výsledky na snížení míry těchto příznaků protokoly s unilaterální tDCS s **anodou** nad **L-DLPFC** a **katodou** nad levou **temporoparietální junkcí**, s parametry o intenzitě 2 mA, délce sezení 20 minut a celkovém počtu 10 tDCS relací (Brunelin et al. 2012; Fröhlich et al. 2016). V případě izolované negativní symptomatiky přinesl slibné výsledky protokol bihemisférické tDCS v oblasti DLPFC s anodou vlevo s identickým natavením programu jako při unilaterální tDCS (intenzita 2 mA, 20 minut/relace, 10 relací) (Gomes et al. 2015). V případě léčby **kognitivního deficitu** u schizofrenie potvrzuje kvantitativní přehled tDCS aplikace na DLPFC (Mervis et al. 2017) **mírné až střední účinky** po **anodální F3** tDCS na modifikaci pozornosti (Smith et al. 2015), změnu rychlosti zpracování informací (Palm et al. 2016), na zlepšení vizuálně prostorové orientace po anodální tDCS zadního parietálního kortexu vpravo (Bolognini et al. 2010) a anodální F3 (Palm et al. 2016) a na zlepšení pracovní paměti po anodální F3 (Smith et al. 2015) a bilaterální stimulaci FP1 / FP2 (Dunn et al. 2016).

V případě **OCD**, kde je potvrzeno narušení kortiko-striato-thalamo-kortikální dráhy, přináší slibné výsledky **anodální** stimulace cílené na **pre-SMA** na základě hypotézy, že striatální hyperaktivita u OCD je výsledkem nedostatečné pre-SMA inhibice (Fregni et al. 2021).

Pro léčbu **Alzheimerovy choroby** není doposud **dostatečná evidence** pro stanovení léčebných doporučení (Lefaucheur et al. 2017). Nicméně, slibné výsledky přináší shamovou tDCS kontrolovaná studie s dlouhodobou tDCS aplikací, která ve srovnání se shamovou tDCS potvrdila účinek **šestiměsíční bihemisférické tDCS DLPFC (na bázi denní aplikace)** na zvýšení regionálního mozkového metabolismu glukózy (FDG-PET) v levé temporální oblasti při současném

zlepšení kognice, konkrétně signifikantním zlepšení skóre v testu Mini-Mental State Examination (MMSE) a v Bostonském testu pojmenování (Im et al. 2019).

5.1.2.5 Klinický průběh a medikace

Další faktor ovlivňující výsledek tDCS je klinický průběh dané poruchy. Obdobně jako u rTMS závisí efekt tDCS na fázi onemocnění (první epizoda vs. chronický průběh), na léčbě (drug naive pacienti; pacienti nemedikovaní; pacienti na farmakoterapii) a dále na odpovědi na dosavadní a aktuální léčbu (respondéři vs. nonrespondéři). Z toho důvodu je třeba u jednotlivých diagnóz klást při indikaci pro tDCS důraz na průběh onemocnění.

V případě diagnózy deprese se konkrétně prokázalo, že účinek tDCS se odvíjí od typu dané poruchy (nerezistentní deprese vs. rezistentní deprese). Studie navíc potvrdily vliv tDCS účinku v závislosti na farmakologické léčbě: negativní vliv na výsledek tDCS mělo užívání BDZ (Brunoni et al. 2013) a stabilizátorů nálady (Charvet et al. 2015), zatímco užívání antidepresiv, zvláště z kategorie inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), mělo na účinek tDCS vliv pozitivní (Brunoni et al. 2013). Vliv antipsychotik nebyl na výsledný účinek tDCS prozatím prokázán (Brunoni et al. 2013).

5.1.3 Bezpečnost

tDCS je obecně bezpečnou a dobře snášenou léčebnou metodou, přičemž vedlejší účinky v průběhu aplikace, jako je bolest hlavy, pálení nebo zarudnutí kůže v oblasti umístění neuro-modulačních elektrod, jsou obvykle mírné. Kožní léze, popáleniny či kontaktní dermatitida jsou při správném způsobu aplikace (Woods et al. 2016) a dodržování pravidel bezpečnosti relativně vzácné. tDCS o intenzitě 1–2 mA se jeví bezpečná i při dlouhodobé aplikaci.

5.1.3.1 Nežádoucí účinky

Na základě dosavadních důkazů byly vzácně hlášeny závažné nežádoucí účinky v rámci standardních tDCS protokolů. U pacientů jak s unipolární, tak bipolární depresí se může výjimečně objevit mánie nebo hypomanie indukovaná tDCS. Ačkoli existuje jedna zpráva o vyvolání epileptického záchvatu, příčinná souvislost je nejasná (Matsumoto a Ugawa 2017). Z méně závažných nežádoucích účinků se mohou objevit kožní léze, jako jsou léze podobné popáleninám, nebo kontaktní dermatitida.

V reakci na tDCS aplikaci se však mohou objevit mírné dočasné vedlejší účinky, například bolesti hlavy, nepříjemné kožní pocity v oblasti umístění elektrod, mírná únava, zarudnutí kůže pod elektrodovou vložkou, potíže s koncentrací, přechodné změny nálady a nevolnost (Brunoni et al. 2011; Poreisz et al. 2007). Nejčastěji uváděným vedlejším účinkem je kožní vjem v podobě pálení či brnění při začátku tDCS aplikace, který má však v průběhu tDCS relace (jakmile se proud stabilizuje) tendenci ustupovat (Poreisz et al. 2007).

Pro sledování potenciálních nežádoucích a vedlejších účinků tDCS (Brunoni et al. 2011) byl navržen „Dotazník vedlejších účinků tDCS“, který se doporučuje provádět pro měření závažnosti jakýchkoliv příznaků. Variantu tohoto dotazníku představuje „Dotazník vedlejších účinků souvisejících s transkraniální elektrickou stimulací (tES)“ (Antal et al. 2017), který lze využít nejen pro sledování vedlejších účinků navozených tDCS, ale i jinými metodami tES (*obrázek 14*).

5.1.3.2 Kontraindikace

Podle příručky pro implementaci tDCS (Thair et al. 2017) jsou vylučovací kritéria pro zařazení do tDCS studií následující: přítomnost dredů, kožní onemocnění v oblasti hlavy (lupénka, ekzém) (Loo et al. 2011; Shiozawa et al. 2013), přítomnost kovových implantátů (například chi-

urgické spony), které by mohly měnit tok proudu (Datta et al. 2010), přítomnost intrakraniálních elektrod nebo kardiostimulátoru, vážné poranění hlavy v oblasti místa stimulace, které

Obrázek 14. Dotazník vedlejších účinků souvisejících s transkraniální elektrickou stimulací (tES)

Participantovo jméno:	
Kód particianta:	Pořadí relace:

Vyplní participant

1) Pociťoval/a jste během elektrické stimulace jakékoliv nepohodlí? Zajímá nás Vaše zhodnocení následujících prožitků: svědění, bolest, teplo (horko), kovová (železná) chuť, únava (snížená pozornost), či jiné.

Označte prosím míru intenzity Vašeho diskomfortu dle následující škály:

- | | |
|---------|--|
| žádný | Uváděný pocit jsem nepociťoval/a. |
| mírný | Uváděný pocit jsem pociťoval/a mírně. |
| střední | Pociťoval/a jsem uváděný pocit. |
| silný | Uváděný pocit jsem pociťoval/a do značné míry. |

Během stimulačního bloku jsem cítil/a tyto pocity v intenzitě:

	žádné	mírné	střední	silné
svědění	žádné	mírné	střední	silné
bolest	žádné	mírné	střední	silné
pálení	žádné	mírné	střední	silné
teplo / horko	žádné	mírné	střední	silné
kovová / železná chuť	žádné	mírné	střední	silné
únava / snížená pozornost	žádné	mírné	střední	silné
záblesky světla	žádné	mírné	střední	silné
pulzování světla / pruhy	žádné	mírné	střední	silné
závrať (dizzines)	žádné	mírné	střední	silné
brnění	žádné	mírné	střední	silné
jiné	žádné	mírné	střední	silné

2) Pokud jste uvedený pocit cítil/a, uveďte prosím detaily:

pocit: _____

Kdy pocit začal?	<input type="checkbox"/> na počátku <input type="checkbox"/> asi uprostřed <input type="checkbox"/> ke konci stimulace
Jak dlouho pocit trval?	<input type="checkbox"/> pouze zpočátku <input type="checkbox"/> přestalo to během prvního bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během druhého bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během třetího bloku <input type="checkbox"/> přestalo to až na konci stimulace
Umístění pocitu:	<input type="checkbox"/> rozptýlené

	<input type="checkbox"/> lokalizované (ukážte prosím na své hlavě, kde přibližně jste pocit cítil/a: (výzkumník zapíše elektrody): _____ <input type="checkbox"/> jinde (například na tváři)
--	---

pocit: _____

Kdy pocit začal?	<input type="checkbox"/> na počátku <input type="checkbox"/> asi uprostřed <input type="checkbox"/> ke konci stimulace
Jak dlouho pocit trval?	<input type="checkbox"/> pouze zpočátku <input type="checkbox"/> přestalo to během prvního bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během druhého bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během třetího bloku <input type="checkbox"/> přestalo to až na konci stimulace
Umístění pocitu:	<input type="checkbox"/> rozptýlené <input type="checkbox"/> lokalizované (ukážte prosím na své hlavě, kde přibližně jste pocit cítil/a: (výzkumník zapíše elektrody): _____ <input type="checkbox"/> jinde (například na tváři)

pocit: _____

Kdy pocit začal?	<input type="checkbox"/> na počátku <input type="checkbox"/> asi uprostřed <input type="checkbox"/> ke konci stimulace
Jak dlouho pocit trval?	<input type="checkbox"/> pouze zpočátku <input type="checkbox"/> přestalo to během prvního bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během druhého bloku <input type="checkbox"/> přestalo to během třetího bloku <input type="checkbox"/> přestalo to až na konci stimulace
Umístění pocitu:	<input type="checkbox"/> rozptýlené <input type="checkbox"/> lokalizované (ukážte prosím na své hlavě, kde přibližně jste pocit cítil/a: (výzkumník zapíše elektrody): _____ <input type="checkbox"/> jinde (například na tváři)

3) Myslíte, že jste na tomto sezení měl aktivní (reálnou) stimulaci, nebo placebo stimulaci?

- reálnou placebo nevím

(Vytvořeno podle „Dotazníku vedlejších účinků tDCS“ (Antal et al. 2017) a přeloženo Ing. Onřejem Bečevem z Národního ústavu duševního zdraví)

5.1.3.2 Kontraindikace

Podle příručky pro implementaci tDCS (Thair et al. 2017) jsou vylučovací kritéria pro zařazení do tDCS studií následující: přítomnost dredů, kožní onemocnění v oblasti hlavy (lupénka, ekzém) (Loo et al. 2011; Shiozawa et al. 2013), přítomnost kovových implantátů (například chirurgické spony), které by mohly měnit tok proudu (Datta et al. 2010), přítomnost intrakraniálních elektrod nebo kardiostimulátoru, vážné poranění hlavy v oblasti místa stimulace, které by

mohlo ovlivnit změnu toku proudu, epileptický záchvat v anamnéze (tDCS může ovlivnit záchvatový práh) (Nitsche et al. 2008), migréna (Poreisz et al. 2007) a těhotenství.

5.1.3.3 Zvláštní populace

Současné důkazy naznačují, že tDCS je dobře snášena jak u dětí, tak starších pacientů (Matsumoto a Ugawa 2017). Relativní kontraindikaci představuje těhotenství, doposud však nebylo zjištěno, že by tDCS aplikace u těhotných žen vedla k poškození plodu (Vigod et al. 2014).

5.1.4 Domácí aplikace

Díky snadné obsluze a nízkým pořizovacím nákladům nabízí tDCS možnost aplikace v domácím prostředí. Aplikace tDCS v domácím prostředí však nese možné riziko zneužití při nesprávné indikaci nebo riziko nadužívání tDCS. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům je třeba při domácí aplikaci dbát zvláštní opatrnosti a důkladně zaškolen pacienta, případně rodinného příslušníka nebo ošetřující personál v obsluze zařízení (Lefaucheur et al. 2017; Nitsche et al. 2008). Další výzkum by se měl zaměřit na domácí léčbu z různých hledisek, tj. bezpečnost, technické monitorování, reprodukovatelnost, proveditelnost kombinovaných intervencí a systematické hodnocení účinnosti v RCT (Palm et al. 2018). Dálkově a pod dohledem řízená tDCS pro domácí aplikaci představuje do budoucna slibný přístup pro široké použití NIBS v klinické aplikaci.

5.1.5 Klinická doporučení k tDCS pro jednotlivé diagnózy

Doposud byla vydána dvě stanoviska s doporučeními na důkazech založenými postupy pro léčebné použití tDCS. První dokument byl publikován v roce 2017 v časopise *Clinical Neurophysiology* (Lefaucheur et al. 2017), druhý byl publikován v letošním roce v časopise *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Fregni et al. 2021).

Lefauchurovy postupy pro tDCS

V Lefauchurových postupech pro tDCS (Lefaucheur et al. 2017) byly zahrnuté studie publikované do roku 2016 rozděleny do čtyř tříd: RCT s kvalitní metodologií a jasným primárním výsledkem zahrnující ≥ 25 pacientů (**třída I**), nebo 10–25 pacientů (**třída II**), ostatní kontrolované studie s nižší metodologickou kvalitou a zařazením < 10 pacientů (**třída III**), open-label studie a případně kazuistiky (**třída IV**).

Na základě důkazů o účinnosti nebo neúčinnosti byla stanovena úroveň „**důkazu účinku**“ pro danou klinickou diagnózu: **úroveň A** – „studie s **definitivním (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň dvě studie třídy I, nebo jednu studii třídy I a nejméně dvě studie třídy II; **úroveň B** – „studie s **pravděpodobným (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň jednu studii třídy I a jednu studii třídy II, alespoň dvě studie třídy II, nebo kombinaci alespoň jedné studie třídy II a nejméně dvou studií třídy III; **úroveň C** – „studie s **potenciálním (ne)účinkem**“ vyžadovala alespoň jednu studii třídy I a jednu studii třídy II, nebo minimálně dvě studie třídy III. Zařazené studie byly omezeny na studie s protokoly s opakovanými tDCS relacemi. Hodnocení bylo založeno na celkovém výsledku rozdílu mezi všemi studii vykazujícími jak pozitivní, tak negativní výsledky. Pro konkrétní indikace (diagnóza, klinické příznaky) byla stanovena doporučení pro tDCS protokoly s jasně stanovenou montáží elektrod (identické umístění anody a katody) bez ohledu na intenzitu stimulace (1–2 mA) nebo dobu trvání a počet relací.

Doporučení bylo vydáno pro terapeutickou aplikaci tDCS u neurologických, ORL a psychiatrických diagnóz. Pro psychiatrické diagnózy bylo vydáno následující doporučení:

Doposud **nebylo** dosaženo **doporučení úrovně A (definitivní účinek)** pro jakoukoli klinickou indikaci. Doporučení **úrovně B (pravděpodobný účinek)** se navrhuje pro anodální tDCS L-DLPFC (s pravou orbitofrontální katodou) u **nerezistentní deprese** a pro anodální tDCS P-DLPFC (s katodou nad L-DLPFC) u **závislosti a cravingu**. Doporučení **úrovně C (potenciální účinek)** nebylo stanovenou pro žádnou psychiatrickou diagnózu. Naopak doporučení

úrovně B (pravděpodobný neúčinek) s absencí antidepresivního účinku se navrhuje pro anodální tDCS L-DLPFC (s pravou orbitofrontální katodou) u **farmakorezistentní deprese**. Za všech ostatních podmínek neexistuje „žádné doporučení“, což znamená, že neexistují dostatečné údaje pro vydání doporučení, ale nikoli důkazy o neexistenci účinku (*tabulka 2*) (přejato a upraveno z Lefaucheur et al. 2017).

Fregniho postupy pro tDCS

Fregniho postupy pro tDCS (Fregni et al. 2021) rozdělily studie publikované do roku 2019 do čtyř tříd: RCT s aktivní větví zahrnující ≥ 25 pacientů (**třída I**) a < 25 pacientů (**třída II**); kontrolované studie s nižší metodologickou kvalitou, například studie se zkříženým designem (**třída III**); open-label studie a kazuistiky (**třída IV**).

Pro stanovení úrovně důkazu byly použity studie třídy I–III. Úroveň „**důkazu účinku**“ pro danou klinickou diagnózu byla stanovena tak, že pokud měla studie třídy I. pozitivní výsledek, ale byly zde současně studie třídy II a třídy III s výsledkem negativním, výsledek studie třídy I potlačil dvě další studie a úroveň důkazu pak byla spíše na **úrovni B** – „studie s **pravděpodobným (ne)účinkem** než **úrovni A** – „studie s **definitivním (ne)účinkem**“. Pro poskytnutí nejlepší úrovně dostupných důkazů stačila tedy jedna studie třídy I, aby se doporučila úroveň důkazů B. Pro konkrétní indikace (diagnóza, klinické příznaky) byla stanovena doporučení pro tDCS protokoly se stanovenou oblastí pro umístění elektrody, u které je očekáván výsledek neuromodulace, tedy podle typu tDCS (anodální, katodální).

Doporučení bylo vydáno pro terapeutickou aplikaci tDCS u neurologických a psychiatrických diagnóz. Pro léčbu psychiatrických diagnóz bylo vydáno následující doporučení:

Doporučení úrovně A (definitivní účinek) bylo stanoveno pro anodální tDCS L-DLPFC pro diagnózu **deprese**. Doporučení **úrovně B (pravděpodobný účinek)** se navrhuje pro léčbu au-

ditivních halucinací u schizofrenie pomocí anodální tDCS L-DLPFC s umístěním katody tem-
 ptemporoparietálně vlevo a pro léčbu **alkoholové závislosti a cravingu** s bihemisferickou
 tDCS DLPFC (anodální tDCS P-DLPFC). Doporučení **úrovně C (potenciální účinek)** bylo
 stanoveno pro léčbu OCD pomocí anodální tDCS v oblasti pre-SMA (*tabulka 3*) (přejato a
 upraveno z Fregni et al. 2021).

*Tabulka 2. Souhrn doporučení tDCS podle klinické indikace u psychiatrických diagnóz
 (podle Lefaucheuových doporučených postupů pro tDCS)*

Diagnóza	Typ tDCS	Umístění elektrod		Úroveň účinku	Účinnost
		anoda	katoda		
–	–	–	–	A	definitivní účinek
deprese: nerezistentní na léčbu AD	anodální	L-DLPFC (F3)	P-OFC (FP2)	B	pravděpodobný účinek
deprese: rezistentní na léčbu AD	anodální	L-DLPFC (F3)	P-OFC (FP2)	B	pravděpodobně neúčinná
	bihemisférická	L-DLPFC (F3)	P-DLPFC (F4)	–	není dostatečná evidence
schizofrenie: sluchové halucinace negativní symptom	Anodální	L-DLPFC (F3; F3-TP1)	L-TPC (TP3) nebo P-OFC (FP2; FP2-F8)	–	není dostatečná evidence
Alzheim- rova choroba	Anodální	L-DLPFC (F3) nebo L-TC (T3)	Pravý delto- ideus nebo P-OFC (FP2)	–	není dostatečná evidence
závislost a craving (alkohol, drogy, nikotin)	bihemisférická	P-DLPFC (F4)	L-DLPFC (F3)	B	pravděpodobný účinek
	Anodální	L-DLPFC (F3)	P-OFC (FP2) nebo rameno	–	není dostatečná evidence
–	–	–	–	C	potenciální účinek

důkaz účinku léčby: úroveň A – definitivní (ne)účinnost, úroveň B – pravděpodobná (ne)účinnost, úroveň C – potenciální (ne)účinnost; AD – antidepressiva; tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; L-DLPFC – levý dorzolaterální prefrontální kortex; P-DLPFC – pravý dorzolaterální prefrontální kortex; P-OFC – pravý orbitofrontální kortex; L-TPC – levý temporoparietální kortex; L-TC – levý temporální kortex; F3, F4, FP2, TP3, T3, F3-TP1, FP2-F8 značí umístění elektrod podle systému rozmístění elektroencefalografických (EEG) elektrod 10/20

Tabulka 3. Souhrn doporučení tDCS podle klinické indikace u psychiatrických diagnóz (podle Fregniho doporučených postupů pro tDCS)

Diagnóza	Typ tDCS	Oblast*	Úroveň účinku	Účinnost
deprese	anodální	L-DLPFC	A	definitivní účinek
obsedantně kompulzivní porucha	anodální	pre-SMA	C	potenciální účinek
schizofrenie: auditivní halucinace; pozitivní a negativní symptomy	anodální	L-DLPFC (s L-TPC katodou)	B	pravděpodobný účinek na redukcí auditivních halucinací
závislost a craving: alkohol	anodální	P-DLPFC (s L-DLPFC katodou)	B	pravděpodobný účinek na redukcí relapsů a cravingu
závislost a craving: kokain, crack, metamfetamin	–	–	–	není dostatečná evidence

*důkaz účinku léčby: úroveň A – definitivní (ne)účinnost, úroveň B – pravděpodobná (ne)účinnost, úroveň C – potenciální (ne)účinnost; tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, L-DLPFC – levý dorzolaterální prefrontální kortex, P-DLPFC – pravý dorzolaterální prefrontální kortex, pre-SMA – pre-supplementární motorická oblast, L-TPC – levý temporoparietální kortex; * oblast umístění elektrody, u které očekáváme výsledek neuromodulace, tedy podle typu tDCS (anodální, katodální)*

5.1.5.1 Udržovací tDCS

Díky nedostatečné evidenci nebyla doporučení pro udržovací tDCS stanovena. Nicméně po aplikaci akutní léčby se uvádí, že **udržovací tDCS v pokračovacím režimu** (obvykle jednou týdně nebo jednou za dva týdny) je jak bezpečná, tak vhodná pro udržení dosaženého zlepšení a prevenci relapsu deprese (Martin et al. 2013a).

Přínos dlouhodobé tDCS aplikace na zlepšení kognitivních funkcí potvrdila šestiměsíční tDCS studie na bázi denní aplikace na pacientech s Alzheimerovou chorobou, která současně potvrdila bezpečnost dlouhodobého léčebného protokolu i v populaci pacientů ve vyšším věku (Im et al. 2019).

Literatura

ALAM, M., D. Q. TRUONG, N. KHADKA a M. BIKSON. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Physics in Medicine & Biology*, 2016, 61(12), 4506–4521.

ANTAL, A., L. CHAIEB, V. MOLIADZE, K. MONTE-SILVA, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimulation*, 2010, 3(4), 230–237.

ANTAL, A., I. ALEKSEICHUK, M. BIKSON, J. BROCKMÖLLER, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(9), 1774–1809.

ARDOLINO, G., B. BOSSI, S. BARBIERI and A. PRIORI. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *Journal of Physiology*, 2005, 568(2), 653–663.

BATISTA, E. K., J. KLAUSS, F. FREGNI, M. A. NITSCHKE, et al. A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, 18(12), pyv066.

BATSIKADZE, G., V. MOLIADZE, W. PAULUS, M. F. KUO, et al. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *Journal of Physiology*, 2013, 591(7), 1987–2000.

BIKSON, M., Z. ESMAEILPOUR, D. ADAIR, G. KRONBERG, et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, 2019, 12(6), 1349–1366.

BINDMAN, L. J., O. LIPPOLD a J. REDFEARN. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 1962, 196 (4854), 584–585.

BINDMAN, L. J., O. LIPPOLD a J. REDFEARN. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology*, 1964, 172(3), 369–382.

BOLOGNINI, N., F. FREGNI, C. CASATI, E. OLGATI, et al. Brain polarization of parietal cortex augments training-induced improvement of visual exploratory and attentional skills. *Brain Research*, 2010, 1349, 76–89.

BRUNELIN, J., M. MONDINO, L. GASSAB, F. HAESEBAERT, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2012, 169(7), 719–724.

BRUNONI, A. R., J. AMADERA, B. BERBEL, M. S. VOLZ, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14(8), 1133–1145.

BRUNONI, A. R., R. FERRUCCI, M. BORTOLOMASI, E. SCELZO, et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *European Psychiatry*, 2013, 28(6), 356–361.

COCCO, S., M. V. PODDA and C. GRASSI. Role of BDNF signaling in memory enhancement induced by transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12, 427.

COTELLI, M., R. MANENTI, M. BRAMBILLA, M. PETESI, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6, 38.

DATTA, A., M. BIKSON and F. FREGNI. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *Neuroimage*, 2010, 52(4), 1268–1278.

DEDONCKER, J., A. R. BRUNONI, C. BAEKEN a M.-A. VANDERHASSELT. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimulation*, 2016, 9(4), 501–517.

DMOCHOWSKI, J. P., A. DATTA, M. BIKSON, Y. SU, et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of Neural Engineering*, 2011, 8(4), 046011.

DUNN, W., Y. RASSOVSKY, J. K. WYNN, A. D. WU, et al. Modulation of neurophysiological auditory processing measures by bilateral transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2016, 174(1–3), 189–191.

- FARIA, P., M. HALLETT a P. C. MIRANDA. A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of Neural Engineering*, 2011, 8(6), 066017.
- FERNANDEZ-CORAZZA, M., S. TUROVETS, P. LUU, E. ANDERSON, et al. Transcranial electrical neuromodulation based on the reciprocity principle. *Frontiers in Psychiatry*, 2016, 7, 87.
- FRANCIS, J. T., B. J. GLUCKMAN a S. J. SCHIFF. Sensitivity of neurons to weak electric fields. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23(19), 7255–7261.
- FREGNI, F., M. M. EL-HAGRASSY, K. PACHECO-BARRIOS, S. CARVALHO, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2021, 24(4), 256–313.
- FRIDRIKSSON, J., J. ELM, B. C. STARK, A. BASILAKOS, et al. BDNF genotype and tDCS interaction in aphasia treatment. *Brain Stimulation*, 2018, 11(6), 1276–1281.
- FRITSCH, B., J. REIS, K. MARTINOWICH, H. M. SCHAMBRA, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 2010, 66(2), 198–204.
- FRÖHLICH, F., T. N. BURRELLO, J. M. MELLIN, A. L. CORDLE, et al. Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, 2016, 33(1), 54–60.
- GOMES, J., A. TREVIZOL, D. DUCOS, A. GADELHA, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2018, 12, 20–28.
- GOMES, J. S., P. SHIOZAWA, Á. M. DIAS, D. V. DUCOS, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex anodal tDCS effects on negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimulation*, 2015, 8(5), 989–991.
- HILL, A. T., P. B. FITZGERALD a K. E. HOY. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory: a systematic review and meta-analysis of findings from healthy and neuropsychiatric populations. *Brain Stimulation*, 2016, 9(2), 197–208.
- CHARVET, L. E., M. KASSCHAU, A. DATTA, H. KNOTKOVA, et al. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: guidelines for technology and protocols. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2015, 9, 26.
- IM, J. J., H. JEONG, M. BIKSON, A. J. WOODS, et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 2019, 12(5), 1222–1228.
- IYER, M., U. MATTU, J. GRAFMAN, M. LOMAREV, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 2005, 64(5), 872–875.
- KLAUSS, J., L. C. PENIDO PINHEIRO, B. L. SILVA MERLO, G. D. A. CORREIA SANTOS, et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS

in patients with alcohol dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, 17(11), 1793–1803.

KLÍROVÁ, M., V. VORÁČKOVÁ, J. HORÁČEK, P. MOHR, et al. Modulating inhibitory control processes using individualized high definition theta transcranial alternating current stimulation (HD θ -tACS) of the anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15, 25.

LEFAUCHEUR, J.-P. Neurophysiology of cortical stimulation. *International Review of Neurobiology*, 2012, 107, 57–85.

LEFAUCHEUR, J.-P., A. ANTAL, S. S. AYACHE, D. H. BENNINGER, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(1), 56–92.

LOO, C., D. MARTIN, A. ALONZO, S. GANDEVIA, et al. Avoiding skin burns with transcranial direct current stimulation: preliminary considerations. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14(3), 425–426.

LOO, C. K., A. ALONZO, D. MARTIN, P. B. MITCHELL, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 2012, 200(1), 52–59.

MARES, T., J. ALBRECHT, J. BUDAY, S. CERESNAKOVA, et al. Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 2019, 82(1), 37–47.

MARSHALL, L., H. HELGADÓTTIR, M. MÖLLE a J. BORN. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 2006, 444(7119), 610–613.

MARSHALL, L., M. MÖLLE, M. HALLSCHMID a J. BORN. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(44), 9985–9992.

MARTIN, D. M., A. ALONZO, K.-A. HO, M. PLAYER, et al. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2013a, 144(3), 274–278.

MARTIN, D. M., R. LIU, A. ALONZO, M. GREEN, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2013b, 16(9), 1927–1936.

MATSUMOTO, H. a Y. UGAWA. Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2017, 2, 19–25.

MERVIS, J. E., R. J. CAPIZZI, E. BORODA a A. W. MACDONALD III. Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017, 11, 44.

MIRANDA, P. C., M. LOMAREV a M. HALLETT. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117(7), 1623–1629.

- NIENOW, T. M., A. W. MACDONALD 3RD a K. O. LIM. TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: a proof of concept pilot study. *Schizophrenia Research*, 2016, 172(1–3), 218–219.
- NIKOLIN, S., C. K. LOO, S. BAI, S. DOKOS, et al. Focalised stimulation using high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to investigate declarative verbal learning and memory functioning. *Neuroimage*, 2015, 117, 11–19.
- NITSCHKE, M. A., L. G. COHEN, E. M. WASSERMANN, A. PRIORI, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulation*, 2008, 1(3), 206–223.
- NITSCHKE, M. A. a W. PAULUS Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 2000, 527(3), 633–639.
- ORLOV, N. D., D. K. TRACY, D. JOYCE, S. PATEL, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: a controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimulation*, 2017, 10(3), 560–566.
- PALM, U., D. KEESER, A. HASAN, M. J. KUPKA, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophrenia Bulletin*, 2016, 42(5), 1253–1261.
- PALM, U., U. KUMPF, N. BEHLER, L. WULF, et al. Home use, remotely supervised, and remotely controlled transcranial direct current stimulation: a systematic review of the available evidence. *Neuromodulation*, 2018, 21(4), 323–333.
- PANG, Z. P., P. CAO, W. XU a T. C. SÜDHOF Calmodulin controls synaptic strength via pre-synaptic activation of calmodulin kinase II. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(11), 4132–4142.
- POLANÍA, R., M. A. NITSCHKE a C. C. RUFF Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(2), 174–187.
- POREISZ, C., K. BOROS, A. ANTAL a W. PAULUS Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 2007, 72(4–6), 208–214.
- PURI, R., M. R. HINDER, H. FUJIYAMA, R. GOMEZ, et al. Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015, 7, 107.
- PURPURA, D. P. a J. G. MCMURTRY. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 1965, 28(1), 166–185.
- ROZISKY, J. P., et al. Transcranial direct current stimulation and neuroplasticity. In: ROGERS, L. *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Emerging Uses, Safety and Neurobiological Effects*. Nova Science Publishers, Incorporated, 2016. ISBN 1634843711.
- SATURNINO, G. B., A. ANTUNES a A. THIELSCHER. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *Neuroimage*, 2015, 120, 25–35.

SHIOZAWA, P., M. E. DA SILVA, R. RAZA, R. R. UCHIDA, et al. Safety of repeated transcranial direct current stimulation in impaired skin: a case report. *Journal of ECT*, 2013, 29(2), 147–148.

SHIOZAWA, P., J. S. GOMES, D. V. DUCOS, H. T. AKIBA, et al. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the prefrontal cortex combined with cognitive training for treating schizophrenia: a sham-controlled randomized clinical trial. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 2016, 38(3), 175–177.

SMITH, R. C., S. BOULES, S. MATTIUZ, M. YOUSSEF, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 2015, 168(1–2), 260–266.

THAIR, H., A. L. HOLLOWAY, R. NEWPORT a A. D. SMITH Transcranial direct current stimulation (tDCS): a beginner's guide for design and implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11, 641.

VIGOD, S., C.-L. DENNIS, Z. DASKALAKIS, K. MURPHY, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15(1), 366.

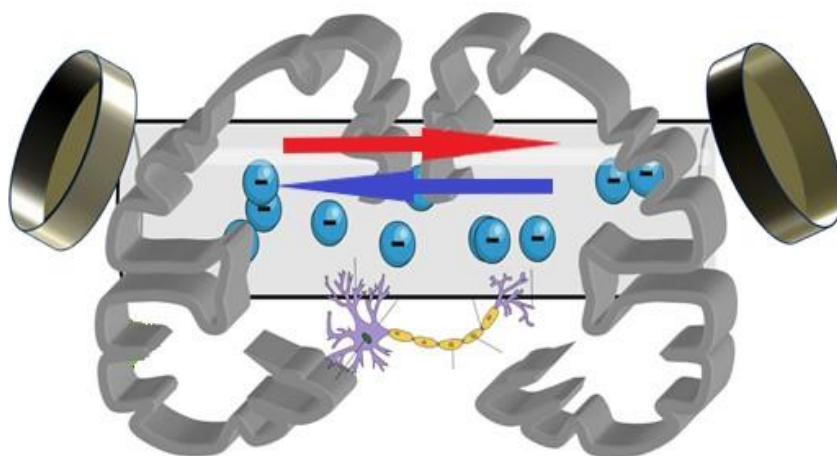
WOODS, A. J., A. ANTAL, M. BIKSON, P. S. BOGGIO, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(2), 1031–1048.

5.2 Transkraniální stimulace střídavým proudem

Transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS) je neinvazivní neuromodulační metoda fungující na principu modulace endogenních oscilací vedoucí k frekvenčně specifickým změnám aktivity v cílené oblasti. Střídavý proud působí mezi dvěma a více elektrodami umístěnými na hlavě stimulovaného a vede ke specifickým změnám neuronální aktivity ve stimulované oblasti mozku. Za hlavní mechanismus účinku tACS se považuje přímé ovlivnění endogenních oscilací frekvencí užití stimulace a přetrvávající účinek na mozkovou oscilační aktivitu.

Endogenní mozkové oscilace, které lze detekovat pomocí EEG či MEG, jsou spojeny s různými mozkovými funkcemi a stavy (Elyamany et al. 2020). Výzkumy potvrzují, že propojení jednotlivých mozkových oblastí na úrovni neuronálních sítí má souvislost se synchronizací endogenních mozkových oscilací v těchto oblastech (Bonfond et al. 2017; Fries 2005). TACS představuje užitečný nástroj, který lze využít k propojení, nebo naopak přerušení těchto sítí skrze synchronizaci nebo desynchronizaci jejich oscilací. TACS má na endogenní oscilace nejen bez-

Obrázek 15. *Transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS)*



prostřední „online“ účinek (během vlastní modulace), ale i účinek post-modulační, tj. „offline“ účinek. Toho lze využít k ovlivnění narušených mozkových oscilací a neuronálních sítí u neuro-psychiatrických onemocnění (Elyamany et al. 2020).

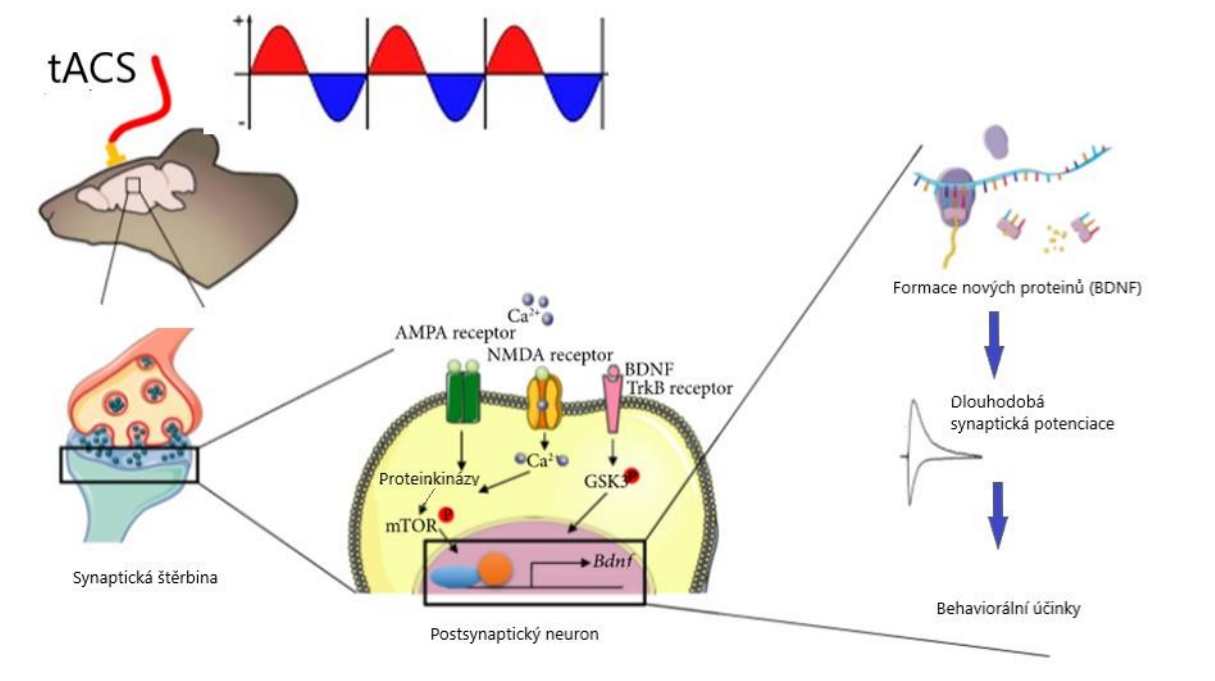
Na neuronální úrovni navozuje střídavý proud oscilační změny membránového potenciálu směrem k depolarizaci nebo hyperpolarizaci, které však nejsou natolik dostatečné, aby mohly vést k přímému vyvolání akčního potenciálu jako při rTMS (Vöröslakos et al. 2018). Účinek tACS je závislý nejen na amplitudě a frekvenci proudu, ale i orientaci penetračního proudu a jednotlivých neuronů (Radman et al. 2009).

Mechanismy neuronálního působení tACS ovlivňují následně aktivitu neuronálních sítí způsobem: (1) **stochastické rezonance**, kdy jednotlivé neurony lišící se svou okamžitou pravděpodobností generování akčních potenciálů stochasticky reagují na polarizaci nebo na hyperpolarizaci navozenou tACS, (2) **rytmické rezonance**, kdy je frekvence endogenních oscilací identická s frekvencí tACS, tj. tACS proudová vlna naráží na endogenní oscilace ve stejné fázi), (3) **časování špiček „spikes“**, to je zde regulováno interakcí mezi vnějším proudem (tACS) a vnitřními proudy, které mohou synergicky působit na excitaci stejné skupiny neuronů během každého cyklu modulace, (4) **strhávání sítě**, kde externí rytmický systém (tACS) ovlivňuje jiný přirozeně se vyskytující a nutí ho sledovat svou vlastní oscilační frekvenci a (5) zavedení **nových oscilací** při tACS o silné intenzitě (Liu et al. 2018).

Předpokládá se, že tACS aplikovaný v rozmezí EEG pásma převážně strhává nebo synchronizuje neuronální síť, což vyvolává změny v probíhající oscilační mozkové aktivitě. Nicméně, tACS aplikovaná v pásmu kHz pravděpodobně neinterferuje s oscilační aktivitou, ale cílí na membránovou excitabilitu neuronů selektivněji. Předpokládá se, že dočasná modifikace synapsí, které jsou vystaveny rychle se měnícímu elektrickému poli, mění související biochemické mechanismy, jako je akumulace Ca^{2+} v postsynaptických nervových zakončeních, což vede ke

krátkodobým účinkům synaptické plasticity (Citri a Malenka, 2008). Dlouhodobý mechanismus účinku tACS skrze zvýšení nebo snížení neurální synchronizace souvisí pravděpodobně s navozením změn na úrovni **LTP** (zvýšením neurální synchronizace), nebo naopak **LTD** (snížením neurální synchronizace) (Elyamany et al. 2020).

Obrázek 16. Předpokládaný mechanismus působení transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS) na neuronální úrovni (převzato z Cavaleiro et al. 2020 a upraveno pro mechanismus tACS)



5.2.1 Technické parametry

Volba optimálních neuromodulačních parametrů je pro správnou tACS aplikaci zcela zásadní. Mezi hlavní technické parametry, které ovlivňují účinek tACS řadíme frekvenci, intenzitu a fázi neuromodulace. Důležitou roli hraje též velikost elektrod, jejich počet a umístění, tj. montáž elektrod, včetně způsobu zaměření elektrod na cílenou oblast.

5.2.1.1 Frekvence

Účinky tACS aplikované v rozsahu EEG pásma se mohou výrazně lišit v závislosti na očekávané frekvenci. Volbu optimální frekvence je vhodné nastavit s ohledem na parametry, které testujeme (individuální frekvence endogenních oscilací ve vybrané oblasti pro neuromodulaci, optimální frekvence odpovídající frekvenci spojené s funkcí, kterou testujeme při aktivaci této funkce v dané oblasti, apod.). tACS lze použít v širokém frekvenčním rozsahu: v současnosti jsou k dispozici údaje o užití až 5 kHz pro studie neuroplasticity (Chaieb et al. 2011). TACS aplikovaná na konvenčních EEG frekvencích (0,1–80 Hz) je schopna interagovat s probíhajícími endogenními kortikálními rytmy. TACS aplikovaná mimo konvenční frekvenční rozsah EEG, například s frekvencemi 140 Hz a v rozsahu nízkých kHz (1–5 kHz) naopak zvyšuje excitabilitu podobným způsobem jako anodální tDCS při použití intenzity 1 mA (Chaieb et al., 2011). Frekvence je možné i kombinovat. Tak je tomu například při transkraniální „random noise“ stimulaci (tRNS) (kapitola 5.3.1 Random noise stimulace), která je v podstatě modifikací tACS fungující na principu náhodně se měnících frekvencí ve spektru mezi 0,1 Hz a 640 Hz (Moliadze et al. 2008). Další modifikace tACS představují ts-tDCS a její pomalovlnou variantu so-tDCS charakteru sinusového proudu (kapitola 5.1.1.7 Modifikace tDCS), které jsou obvykle řazeny pod metody tDCS. ts-tDCS představuje modifikaci kombinující tACS s offsetem stejnosměrného proudu (DC offset) a so-tDCS kombinuje tDCS se souběžnou aplikací pomalovlného pulzního nebo sinusového střídavého proudu (0,75 Hz).

5.2.1.2 Fáze

Endogenní mozkové oscilace jsou kromě frekvence charakterizovány také svou fází. Současné výzkumy navrhují, že v aktivních neuronálních sítích mohou slabá elektrická pole vyvolat malé, ale koherentní změny rychlosti výboje a načasování neuronů, které lze zvětšit dynamickou aktivitou sítě (Radman et al. 2007; Reato et al. 2010). Například aplikace theta frekvenční tACS

(Θ -tACS) o frekvenci 6 Hz v oblasti levého frontálního a parietálního kortexu ve fázi vedla u zdravých dobrovolníků ke zlepšení kognitivního výkonu, zatímco Θ -tACS mimo fázi vedla k opačnému efektu (Polanía et al. 2012).

5.2.1.3 Intenzita

Účinek tACS je rovněž závislý na použité intenzitě proudu. Přesná souvislost je prozatím předmětem zkoumání. Například studie s 140 Hz tACS a tRNS potvrdila následující závislost na intenzitě: zatímco intenzity 0,2 mA, 0,6 mA a 0,8 mA nevyvolaly žádný účinek, intenzita 0,4 mA měla ráz inhibiční (Moliadze et al. 2012). Dalším příkladem jsou dvě tACS studie s užitím frekvence v rozsahu EEG pásma. TACS studie cílená na primární motorický kortex (M1) s užitím proudu o nízké intenzitě (0,4 mA) prokázala trend směrem k inhibici MEP, který byl patrný pouze při frekvenci 10 Hz (Antal et al. 2008). tACS indukovaná inhibice MEP byla následně potvrzena studií s užitím vyšší proudové intenzity (Moliadze et al. 2012) i v jiných frekvencích (mezi 5 a 40 Hz), při kterých však původní tACS studie (Antal et al. 2008) s užitím nižší intenzity proudu nepotvrdila svůj účinek.

5.2.1.4 Typy elektrod

Pro tACS se používají elektrody, které jsou identické s elektrodami pro tDCS. Na rozdíl od tDCS, kde mají elektrody fixní polaritu, při tACS elektrody svou polaritu mění. U dvojfázových pulzů se někdy doporučuje specifikovat polaritu, například počáteční fáze pulzu. Nicméně, je-li tvar vlny symetrický, může být polarita ignorována, protože elektrody jsou v tomto smyslu zaměnitelné. Pokud je křivka asymetrická, měla by být její polarita specifikována vzhledem ke konkrétním elektrodám (Bikson et al. 2019).

5.2.1.5 Počet elektrod

Obdobně jako při tDCS je při tACS proud aplikován za pomoci dvou či více povrchových elektrod, obvykle potažených gumou nebo celulózovou houbičkou navlhčenou ve vodivém roztoku, které jsou potřeny vodivým gelem. Elektrody jsou následně připojeny k tACS stimulátoru. Pokud je tACS cílena na jednu kortikální oblast, používají se obvykle pro aplikaci **dvě elektrody**. Pokud je tACS cílena plošněji či je cílem zaměřit více oblastí ke stimulaci, volí se buď elektrody o větší velikosti, nebo protokoly s větším počtem elektrod. Použití **většího množství elektrod (MTES)** nabízí tzv. **vysokorozlišovací tES (HD-tES)** s variantou vysokorozlišovací tACS (HD-tACS) (kapitola 5.1.1.4 Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti). Inovativní technologie GTEN s **256 hybridními neuromodulačními elektrodami**, umožňuje vybrat vhodné elektrody pro zaměření tACS na cílovou oblast na základě výpočetního modelování proudové hustoty ve zvolené oblasti získaného koregistrací individuální MRI a GPS (Klířová et al. 2021).

5.2.1.6 Montáž elektrod a lokalizace cílové oblasti

Umístění elektrod pro zaměření cílové oblasti pro neuromodulaci bývá navrženo s ohledem na endogenní oscilační aktivitu oblasti/oblastí a rovněž funkci, kterou chceme ovlivnit. V případě klinické aplikace je tACS cíleno na základě patofyziologického podkladu konkrétní poruchy, tedy konkrétně na oblasti s narušenou endogenní oscilací s cílem ovlivnění neuronálních sítí, jež jsou pro daný příznak či poruchu příznačné (Elyamany et al. 2020). K určení lokalizace elektrod se obdobně jako při tDCS využívá nejčastěji anatomických bodů pro uložení EEG elektrod systému 10–20 (*obrázek 12*). Využití zaměření cílové oblasti pro neuromodulaci na základě výpočetních modelů, nejlépe za současné koregistrace EEG či MEG, představuje unikátní technologii pro optimalizaci neuromodulačních parametrů, ideálně na základě identifikace definovaného zdroje individuální EEG aktivity.

Tématem optimálního zaměření neuromodulace pomocí HD-tACS se zabývá článek autorky (*Příloha, práce č. 6*), který si kladl za cíl objasnit úlohu theta (Θ) aktivity v oblasti zadní části ACC (dACC) v procesu inhibice kontroly pomocí HD Θ -tACS (6 Hz) cílené na oblast dACC skrze mPFC. Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie se zkříženým designem hodnotila u zdravých dobrovolníků vliv HD Θ -tACS na změnu inhibice kontroly a schopností zpracování konfliktních informací. Individualizovaná HD Θ -tACS cílená (na základě výpočetního modelování proudové hustoty získané koregistrací individuální MRI a GPS pomocí technologie GTEN) s co nejvyšší specificitou na oblast dACC srovnávala vliv uvedeného neuromodulačního protokolu na schopnost inhibice kontroly s neindividualizovanou tACS cílenou na oblast mediálního frontálního kortexu (mFC) nespecificky a se shamovou tACS aplikovanou v neaktivní podobě na oblast mFC. Neuromodulační elektrody pro zaměření dACC individualizovaným protokolem byly zvoleny na základě výpočetního modelování proudové hustoty tak, aby proudová hustota byla co nejspecifičtější distribuována v oblasti dACC. Jednotlivé neuromodulační protokoly byly aplikovány ve třech nezávislých sezeních oddělených minimálně sedmidenní wash-out periodou. Bezprostředně před a po ukončení jednotlivých neuromodulačních protokolů byli dobrovolníci testováni neuropsychologickou baterií zaměřenou na zpracování konfliktní informace a schopnosti inhibice kontroly (Stroop, Continuous Performance Test, Simon Task, Stop Signal Test). TACS specificky cílená na oblast dACC vedla k významnému zlepšení v procesu inhibice kontroly, zatímco ani shamová tACS, ani tACS zaměřovaná nespecificky na mFC neprokázaly vliv na změnu inhibice kontroly (Klírová et al. 2021).

5.2.1.7 Nastavení neuromodulačního protokolu a délka protokolů

Definice trvání neuromodulace je obdobná definici pro délku trvání relací tDCS. Kromě délky relace je též vhodné nastavit adaptační období náběhu „ramp-up“ a dobehu amplitudy „ramp-down“ (Bikson et al. 2019). Doba aplikace jedné relace je obvykle 20 minut, klinické studie

operují až s délkou relace 40 minut. Pilotní klinické tACS studie zahrnují počet tACS relací v rozmezí 1–20 relací (Elyamany et al. 2020).

5.2.1.8 TACS augmentovaná o souběžnou aktivaci neuronální sítě funkčně specifickým podnětem

Vzhledem k tomu, že endogenní mozkové oscilace jsou často specifické pro konkrétní mozkové funkce a stavy (Elyamany et al. 2020), má význam tuto aktivitu ovlivňovat během aktivace neuronálních sítí podnětem, který je pro tyto funkce a stavy specifický. Využití tACS při aktivaci funkčně specifickou úlohou umožňuje posílení synchronizace endogenních mozkových oscilací v modulovaných oblastech a neuronálních sítí s nimi spojených. Tzv. „online“ tACS aktivace funkčně specifickou úlohou má tedy pro tACS aplikaci zásadní význam.

5.2.1.9 Modifikace tACS

Modifikaci tACS představuje tzv. tRNS (kapitola 5.3.1 Random noise stimulace), eventuálně ts-tDCS (kapitola 5.1.1.7 Modifikace tDCS).

5.2.2 Individuální parametry

Obdobně jako u ostatních NIBS metod, hrají v účinku tACS významnou roli též individuální faktory. Hlavní individuální faktory představují individuální EEG aktivita, individuální kortikální geometrie, stav mozku během neuromodulace a vzhledem k účinku tACS na dlouhodobou synaptickou potenciaci pravděpodobně též genetický polymorfismus BDNF. U klinických aplikací je třeba zohlednit diagnózu, a ačkoliv zde chybí dostatečná evidence, dá se též očekávat, že účinek tACS je ovlivněn též průběhem onemocnění a souběžnou medikací.

5.2.2.1 Individuální EEG aktivita a kortikální geometrie

U tACS studií zaměřených na modulaci specifické oblasti přináší obdobně jako u tDCS řešení problémů individuální kortikální geometrie zaměření vybrané oblasti s pomocí neuronavigace, užití výpočetních modelů COMETS2 nebo zaměření pomocí technologie GTEN (kapitola 5.1.2.1 Individuální kortikální geometrie), která kromě stanovení optimální montáže elektrod na základě výpočetního modelu distribuce intenzity elektrického pole pro jednotlivé kortikální oblasti nabízí navíc možnost souběžné koregistrace EEG pro optimální montáž elektrod stanovenou na základě identifikace definovaného zdroje individuální EEG aktivity.

5.2.2.2 Genetický polymorfismus

Předpokládá se, že účinek NIBS metod, včetně tACS, je ovlivněn polymorfismem genové exprese pro **BDNF** (Polanía et al. 2018), který hraje důležitou roli v mechanismu LTP. Evidence u tACS studií však prozatím chybí.

5.2.2.3 Stav mozku během stimulace

Z dosavadních NIBS studií vyplývá, že různé fyziologické stavy mohou ovlivnit účinek neurostimulace/modulace (kapitoly 4.2.3 a 5.1.2.3 Stav mozku během stimulace). Předpokládá se, že postmodulační účinky tACS závisí na intenzitě endogenních oscilací. Nedávná studie potvrdila, že různé fyziologické stavy, konkrétně stav při otevřených a zavřených očích (různá EEG aktivita) mají různý vliv na zvýšení EEG oscilací při okcipitální tACS (Neuling et al. 2013). Taktéž studie s modifikovanou transkraniální stimulací pulzním proudem, tzv. so-tDCS (kapitola 5.1.1.7 Modifikace tDCS) aplikovanou v průběhu spánku potvrdila pozitivní účinek na konsolidaci paměti (Marshall et al. 2006). Předpokládá se, že souběžná aktivace neuromodulované oblasti funkčně specifickou úlohou, která aktivuje specifickou mozkovou aktivitu v dané oblasti má zásadní vliv na efekt neuromodulace.

5.2.2.4 Diagnóza

V současné době existuje řada studií, které potvrzují efekt tACS na modulaci kognitivních funkcí u zdravých dobrovolníků. Výzkum se postupně začíná zaměřovat na využití tACS v léčebné aplikaci u neurologických a psychiatrických diagnóz, kde tACS nabízí potenciální využití pro normalizaci patologických mozkových oscilací. Doposud byly publikovány klinické studie zaměřující se na následující psychiatrické diagnózy: deprese, schizofrenie, OCD, ADHD, poruchy spojené s užíváním návykových látek a demence (Alzheimerova choroba a mírná kognitivní porucha). Parametry a účinek jednotlivých tACS studií či kazuistik u psychiatrických diagnóz jsou podrobněji rozvedeny v *tabulce 4*.

Výzkum tACS u deprese potvrzuje vliv bifrontální alfa (α) frekvenční tACS (α -tACS) na normalizaci α aktivity (Alexander et al. 2019). Studie na schizofrenních pacientech naznačují, že α -tACS jako augmentační léčba pomáhá zmírnit bludy (Sreeraj et al. 2020) a je schopna normalizovat narušenou α aktivitu korelující se zmírněním auditivních halucinací (Ahn et al. 2019; Force et al. 2021). Frontální Θ -tACS se jeví jako slibný terapeutický prostředek ke zlepšení celkových klinických příznaků schizofrenie (Kallel et al. 2016). OCD výzkum naznačuje zmírnění příznaků po aplikaci frontální gamma tACS (γ -tACS). Studie u ADHD s tACS synchronizovanou s individuálním vrcholem P300 oscilací prokázala nárůst amplitudy P300, který byl doprovázen zlepšením ve výkonu inhibice kontroly (Dallmer-Zerbe et al. 2020). Frontální α -tACS potvrdila vliv na zlepšení ve výkonu inhibice kontroly ve studii na pacientech s cravingem (Daughters et al. 2020). Frontální γ -tACS potvrdila svůj potenciál jako diagnostický nástroj u Alzheimerovy choroby a mírné kognitivní poruchy a prokázala postmodulační účinek na zlepšení kognitivních funkcí jak při aplikaci samostatně, tak při kombinaci tACS s kognitivním tréninkem (Benussi et al. 2021; Moussavi et al. 2021; Naro et al. 2016). Kazuistiky potvrzují bezpečnost tACS u těhotných (Wilkening et al. 2019).

Tabulka 4. Přehled klinických prací s transkraniální stimulací střídavým proudem

Diagnóza	Studie	Typ studie	Počet pac.	tACS			Umístění elektrod		Účinnost
				frekvence (Hz)	intenzita (mA)	počet relací (délka relace)	anoda / katoda	katoda / anoda – referenční	
deprese	Alexander et al. 2019	dvojitě slepá, randomizovaná	32	10 (α) 40 (γ) sham	1 (F3; F4) 2 (Cz)	5 (40 min)	F3; F4	Cz	bez signifikantního efektu, při dvoutýdenním follow-up zjištěna redukce α aktivity vlevo frontálně po α -tACS a trend ke zlepšení
	Wilkening et al. 2019	kazuistika těhotné ženy	1	40 (γ) s DC offset	2	9 (20 min) 1× týdně	F3	F4	signifikantní efekt na konci tACS a po dvoutýdenním follow-up
	Riddle et al. 2020	kazuistika	1	40 (γ)	2 (F3; F4) 4 (Cz)	12 (40 min) 1× týdně	F3; F4	Cz	remise příznaků po 12 týdnech
	Haller et al. 2020	série kazuistik	6	40 (γ)		20 (2× 10 min denně), nebo 10 (1× 20 min denně)	F3	F4	redukce v HDRT 85 %, BDI 78 % při tACS 2× denně; redukce v HDRT 62 %, BDI 24 % při tACS 1× denně
	Wang et al. 2020	shamovou tACS kontrolovaná studie s drug-naivními pacienty	30	77,5	celkem 15 mA	20 (40 min denně)	Fp1; Fpz; Fp2	levý a pravý mastoid.	remise 14/15 u aktivní tACS, 5/15 u shamové tACS; remise 10/15 u aktivní tACS, 3/15 u shamové tACS po čtyřtýdenním follow-up
OCD	Klimke et al. 2016	série kazuistik	7	40 (γ)	0,650	3 (20 min)	Fp1 FP2 <i>bilater.</i>	T3 T4	52% redukce ve škále Y-BOCS; signifikantní klinický efekt

Diagnóza	Studie	Typ studie	Počet pac.	tACS			Umístění elektrod		Účinnost
				frekvence (Hz)	intenzita (mA)	počet relací (délka relace)	anoda / katoda	katoda / anoda – referenční	
schizofrenie	Hoy et al. 2016	zaslepená (single-blind), randomizovaná	11	40 (γ)	-1 až 1	3 (20 min)	F3	Fp2	bez signifikantního efektu γ -tACS
	Kallel et al. 2016	série kazuistik	3	4,5 (θ)	2	20 (20 min) 4 týdny	F3	F4	zmírnění negativních symptomů a celkového skóru psychopatologie, zlepšení náhledu na onemocnění
	Mellin et al. 2018	dvojitě slepá, randomizovaná, kontrolovaná	22	10 (α) Sham	1 / elektroda	10 (20 min 2× denně po dobu 5 dní)	F3 T3	Fp1 P3	bez signifikantního efektu α -tACS
	Sreeraj et al. 2019	kazuistika	1	5 (θ) 40 (γ)	2 u θ -tACS 1 u γ -tACS	2 (20 min) 1. sezení: θ -tACS 2. sezení: γ -tACS	F3	P3	zlepšení v duální 2-back úloze (pracovní paměť) při θ -tACS, beze změn při γ -tACS
	Ahn et al. 2019	dvojitě slepá, randomizovaná, kontrolovaná	22	10 (α), tDCS, nebo sham	2	10 (20 min 2× denně po dobu 5 dní)	F3	Fp1	zlepšení funkční konektivity a posílení α oscilací po α -tACS – zlepšení korelovalo s redukcí auditivních halucinací
	Force et al. 2021	kazuistika	1	10 (α)	2	20 (40 min)	F3	P3	redukce auditivních halucinací

Diagnóza	Studie	Typ studie	Počet pac.	tACS			Umístění elektrod		Účinnost
				frekvence (Hz)	intenzita (mA)	počet relací (délka relace)	anoda / katoda	katoda / anoda – referenční	
ADHD	Dallmer-Zerbe et al. 2020	zaslepená (single-blind), randomizovaná	18	synchronně s individuálním vrcholem P300 oscil.	vysokorozlišovací	1 (20 min)	elektrody s uložení centrálně, parietálně a temporálně		zvýšení amplitudy P300 u aktivní stimulace doprovázené zlepšením v inhibici kontroly
poruchy spojené užíváním návykových látek	Daughters et al. 2020	dvojitě slepá, randomizovaná, kontrolovaná	30	10 (α) 40 (γ) sham	3	2 (40 min celkem)	F3; F4	Cz	signifikantní zlepšení v inhibici kontroly po α -tACS vůči shamové tACS
demence: Alzheimerova (AD), mírná kognitivní porucha (MCI)	Naro et al. 2020	longitudinální série kazuistik	35 (AD) 25 (MCI) 27 (HV)	40–120 postupné zvyšování frekvence o 20 Hz à den	4	5 (10 min)	elektrody uloženy v oblasti M1 vlevo, v PMA, SMA, DLPFC, nebo DMPFC		signifikantní nárůst γ oscilací a klinické zlepšení u MCI; tACS predikovalo progresi z MCI k AD

Diagnóza	Studie	Typ studie	Počet pac.	tACS			Umístění elektrod		Účinnost
				frekvence (Hz)	intenzita (mA)	počet relací (délka relace)	anoda / katoda	katoda / anoda – referenční	
demence: Alzheimerova (AD), mírná kognitivní porucha (MCI)	Benussi et al. 2021	dvojitě slepá, randomizovaná, kontrolovaná	20 MCI-AD	40 (γ) sham	2	1 (60 min)	Pz	levý deltoid	signifikantní zlepšení v paměťových testech spolu s obnovením intrakortikální konektivity po tACS
	Moussavi et al. 2021	Otevřená	28 MCI-AD	40 (γ) + KT pouze KT	2	20 (30 min)	F3	FP2	signifikantní zlepšení kognitivních funkcí po aplikaci tACS u obou skupin, follow-up sledování (po 1 měsíci) vedlo k signifikantnímu zlepšení u skupin tACS + KT

OCD – obsedantně kompulzivní porucha; *ADHD* – porucha pozornosti s hyperaktivitou; *tACS* – transkraniální stimulace střídavým proudem; α – alfa; γ – gamma; θ – theta; α -tACS – alfa frekvenční tACS; γ -tACS – gamma frekvenční tACS; *sham* – shamová tACS; *KT* – kognitivní trénink; *MADRS* – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; *BDI* – Beckův depresivní inventář; *HDRT* – Hamiltonova škála deprese, *Y-BOCS* – Yaleova-Brownova škála obsesí a kompulzí

Přes omezené množství klinických studií zaměřených na efekt tACS pro jednotlivé psychiatrické diagnózy a symptomy naznačuje současný výzkum potenciál této metody pro klinickou léčbu. Reaktivita mozkových okruhů na neuromodulační protokoly by navíc mohla sloužit jako možný diagnostický nástroj pro stanovení prognózy onemocnění, například u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (Elyamany et al. 2020). Dosavadní evidence RCT pro tACS však není dostatečná ke stanovení doporučení tACS jako léčebné a diagnostické metody.

5.2.3 Bezpečnost

Z dosavadních výzkumů vyplývá, že tACS je obecně bezpečnou a dobře snášenou metodou, přičemž vedlejší účinky jsou obvykle mírné. Zdá se, že tACS má relativně dobrý bezpečnostní profil a představuje bezpečnou metodu i pro intenzifikovanou aplikaci (dvakrát denně) nebo pro aplikaci neuromodulační relace po dlouhou dobu bez obav z klinického zhoršení (Matsumoto a Ugawa 2017).

5.2.3.1 Nežádoucí účinky

Na základě dosavadních důkazů nebyly doposud hlášeny závažné nežádoucí účinky indukované tACS. Ačkoli existuje jedna zpráva o vyvolání epileptického záchvatu u pacientky s farmakorezistentní myoklonickou epilepsií, příčinná souvislost je nejasná (San-Juan et al. 2015). Mohou se však objevit mírné dočasné vedlejší účinky v průběhu aplikace, jako jsou fosfény, bolesti hlavy, pocity pálení nebo brnění v oblasti umístění neuromodulačních elektrod, mírná únava, potíže s koncentrací a změny emotivity (Klířová et al. 2021).

Pálení, svědění či brnění kůže v místě přiložených elektrod je častým vedlejším účinkem pozorovaným v průběhu tACS, často při užití tACS o vyšší frekvenci a intenzitě. Uvedené příznaky bývají nejvíce patrné při začátku tACS.

Dalším pozorovaným vedlejším příznakem jsou fosfény, tj. záblesky v zorném poli, které jsou nejčastěji pozorovány během tASC o frekvenci 10–20 Hz, při užití frekvencí vyšších (40 Hz) jsou pozorovány ojediněle (Matsumoto a Ugawa 2017). Fosfény může navodit jak neuromodulace okcipitálního kortexu, tak modulace prefrontálního kortexu, při které je montáž elektrod blízko sítnice.

Při použití montáže elektrod okcipitálně, kde se předpokládá souvislost vlivu tACS se souběžnou vestibulární neuromodulací, se výjimečně mohou objevit i závratě.

Dalším příznakem, který se udává v souvislosti s tACS aplikací, je bolest hlavy, která se může objevit u tACS relací delšího trvání (Laczó et al. 2012; Nekhendzy et al. 2010).

TACS vyvolává na rozdíl od tDCS méně závažné a méně přetrvávající nežádoucí účinky (například popáleniny kůže a dermatitida) (Fertonani et al. 2015; Matsumoto a Ugawa 2017). Dotsavadní studie potvrdily, že všechny vedlejší účinky navozené tACS byly pouze přechodného rázu (Elyamany et al. 2020). Pro sledování potenciálních nežádoucích a vedlejších účinků se (obdobně jako u tDCS) doporučuje pro tACS aplikaci hodnotit míru vedlejších účinků dotazníkem (Dotazník vedlejších účinků souvisejících s transkraniální elektrickou stimulací) (Antal et al. 2017) (*obrázek 14*).

5.2.3.2 Kontraindikace

Kontraindikace pro tACS se vzhledem k mechanismu působení (užití elektrického proudu) do značné části odvíjí od kontraindikací pro tDCS aplikaci a tES aplikace obecně. Vylučovací kritéria pro zařazení do studií s tACS tedy představují přítomnost dredů, kožní onemocnění v oblasti hlavy (lupénka, ekzém) (Loo et al. 2011; Shiozawa et al. 2013), přítomnost kovových implantátů (například chirurgické spony), které by mohly měnit tok proudu (Datta et al. 2010), přítomnost intrakraniálních elektrod nebo kardiostimulátoru, vážné poranění hlavy v oblasti mí-

sta stimulace, které by mohlo ovlivnit změnu toku proudu, epileptický záchvat v anamnéze (Nitsche et al. 2008), migréna (Poreisz et al. 2007) a těhotenství.

5.2.3.3 Zvláštní populace

Současné důkazy naznačují, že tACS je dobře snášena i u starších pacientů (Benussi et al. 2021; Moussavi et al. 2021; Naro et al. 2016) a zdá se, že je bezpečná i u těhotných (Wilkening et al. 2019). Evidence bezpečnosti aplikace této relativně mladé metody u těhotných žen však není stále dostatečná, proto v současnosti představuje tACS pro těhotenství relativní kontraindikaci.

Literatura

AHN, S., J. M. MELLIN, S. ALAGAPAN, M. L. ALEXANDER, et al. Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation. *Neuroimage*, 2019, 186, 126–136.

ALEXANDER, M. L., S. ALAGAPAN, C. E. LUGO, J. M. MELLIN, et al. Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD). *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1), 1–12.

ANTAL, A., I. ALEKSEICHUK, M. BIKSON, J. BROCKMÖLLER, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(9), 1774–1809.

ANTAL, A., K. BOROS, C. POREISZ, L. CHAIEB, et al. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, 2008, 1(2), 97–105.

BENUSSI, A., V. CANTONI, M. S. COTELLI, M. COTELLI, et al. Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimulation*, 2021, 14(3), 531–540.

BIKSON, M., Z. ESMAEILPOUR, D. ADAIR, G. KRONBERG, et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, 2019, 12(6), 1349–1366.

BONNEFOND, M., S. KASTNER a O. JENSEN. Communication between brain areas based on nested oscillations. *Eneuro*, 2017, 4(2), e0153.

CAVALEIRO, C., J. MARTINS, J. GONÇALVES a M. CASTELO-BRANCO. Memory and cognition-related neuroplasticity enhancement by transcranial direct current stimulation in rodents: a systematic review. *Neural Plasticity*, 2020, 4795267.

DALLMER-ZERBE, I., F. POPP, A. P. LAM, A. PHILIPSEN, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS) as a tool to modulate P300 amplitude in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preliminary findings. *Brain Topography*, 2020, 33(2), 191–207.

DATTA, A., M. BIKSON a F. FREGNI. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *Neuroimage*, 2010, 52(4), 1268–1278.

DAUGHTERS, S. B., Y. Y. JENNIFER, R. D. PHILLIPS, R. M. CARELLI, et al. Alpha-tACS effect on inhibitory control and feasibility of administration in community outpatient substance use treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 2020, 213, 108132.

ELYAMANY, O., G. LEICHT, C. S. HERRMANN a C. MULERT. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2020, 271(1), 135–156.

FERTONANI, A., C. FERRARI a C. MINIUSSI. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(11), 2181–2188.

FORCE, R. B., J. RIDDLE, L. F. JARSKOG a F. FRÖHLICH. A case study of the feasibility of weekly tACS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Brain Stimulation*, 2021, 14(2), 361–363.

FRIES, P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 2005, 9(10), 474–480.

HALLER, N., F. SENNER, A. R. BRUNONI, F. PADBERG, et al. Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2020, 130, 31–34.

HOY, K. E., D. WHITTY, N. BAILEY a P. B. FITZGERALD. Preliminary investigation of the effects of γ -tACS on working memory in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 2016, 123(10), 1205–1212.

CHAIEB, L., A. ANTAL a W. PAULUS. Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2011, 29(3), 167–175.

KALLEL, L., M. MONDINO a J. BRUNELIN. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series. *Journal of Neural Transmission*, 2016, 123(10), 1213–1217.

KALLEL, L., M. MONDINO a J. BRUNELIN. tACS in patients with resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series. *Brain Stimulation*, 2019, 12(2), 392.

KLIMKE, A., M. A. NITSCHKE, K. MAURER a U. VOSS. Case report: successful treatment of therapy-resistant OCD with application of transcranial alternating current stimulation (tACS). *Brain Stimulation*, 2016, 9(3), 463–465.

KLÍROVÁ, M., V. VORÁČKOVÁ, J. HORÁČEK, P. MOHR, et al. Modulating inhibitory control processes using individualized high definition theta transcranial alternating current sti-

mulation (HD θ -tACS) of the anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15, 25.

LACZÓ, B., A. ANTAL, R. NIEBERGALL, S. TREUE, et al. Transcranial alternating stimulation in a high gamma frequency range applied over V1 improves contrast perception but does not modulate spatial attention. *Brain Stimulation*, 2012, 5(4), 484–491.

LIU, A., M. VÖRÖSLAKOS, G. KRONBERG, S. HENIN, et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, 2018, 9(1), 1–12.

LOO, C., D. MARTIN, A. ALONZO, S. GANDEVIA, et al. Avoiding skin burns with transcranial direct current stimulation: preliminary considerations. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14(3), 425–426.

MARSHALL, L., H. HELGADÓTTIR, M. MÖLLE a J. BORN. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 2006, 444(7119), 610–613.

MATSUMOTO, H. a Y. UGAWA. Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2017, 2, 19–25.

MELLIN, J. M., S. ALAGAPAN, C. LUSTENBERGER, C. E. LUGO, et al. Randomized trial of transcranial alternating current stimulation for treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, 2018, 51, 25–33.

MOLIADZE, V., D. ATALAY, A. ANTAL a W. PAULUS. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulation*, 2012, 5(4), 505–511.

MOLIADZE, V., L. CHAIEB, D. TERNEY, A. ANTAL, et al. Effects of random noise stimulation (tRNS) on the cortical excitability. *Klinische Neurophysiologie*, 2008, 39(01), A74.

MOUSSAVI, Z., K. KIMURA, L. KEHLER, C. DE OLIVEIRA FRANCISCO, et al. A Novel program to improve cognitive function in individuals with dementia using transcranial alternating current stimulation (tACS) and tutored cognitive exercises. *Frontiers in Aging*, 2021, 2, 3.

NARO, A., F. CORALLO, S. DE SALVO, A. MARRA, et al. Promising role of neuromodulation in predicting the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 53(4), 1375–1388.

NEKHENDZY, V., H. LEMMENS, M. TINGLE, M. NEKHENDZY, et al. The analgesic and antihyperalgesic effects of transcranial electrostimulation with combined direct and alternating current in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 2010, 111(5), 1301–1307.

NEULING, T., S. RACH AND a C. S. HERRMANN. Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7, 161.

NITSCHKE, M. A., L. G. COHEN, E. M. WASSERMANN, A. PRIORI, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulation*, 2008, 1(3), 206–223.

- POLANÍA, R., M. A. NITSCHKE, C. KORMAN, G. BATSIKADZE, et al. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Current Biology*, 2012, 22(14), 1314–1318.
- POREISZ, C., K. BOROS, A. ANTAL a W. PAULUS. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 2007, 72 (4–6), 208–214.
- RADMAN, T., R. L. RAMOS, J. C. BRUMBERG a M. BIKSON. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulation*, 2009, 2(4), 215–228.
- RADMAN, T., Y. SU, J. H. AN, L. C. PARRA, et al. Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(11), 3030–3036.
- REATO, D., A. RAHMAN, M. BIKSON and L. C. PARRA. Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(45), 15067–15079.
- RIDDLE, J., D. R. RUBINOW and F. FROHLICH. A case study of weekly tACS for the treatment of major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 2020, 13(3), 576–577.
- SAN-JUAN, D., L. MORALES-QUEZADA, A. J. O. GARDUÑO, M. ALONSO-VANEGAS, et al. Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Brain Stimulation*, 2015, 8(3), 455–464.
- SHIOZAWA, P., M. E. DA SILVA, R. RAZA, R. R. UCHIDA, et al. Safety of repeated transcranial direct current stimulation in impaired skin: a case report. *Journal of ECT*, 2013, 29 (2), 147–148.
- SREERAJ, V. S., V. SHIVAKUMAR, S. SOWMYA, A. BOSE, et al. Online theta frequency transcranial alternating current stimulation for cognitive remediation in schizophrenia: a case report and review of literature. *Journal of ECT*, 2019, 35(2), 139–143.
- SREERAJ, V. S., S. SUHAS, R. PARLIKAR, S. SELVARAJ, et al. Effect of add-on transcranial alternating current stimulation (tACS) on persistent delusions in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2020, 290, 113106.
- VÖRÖSLAKOS, M., Y. TAKEUCHI, K. BRINYICZKI, T. ZOMBORI, et al. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature Communications*, 2018, 9(1), 1–17.
- WANG, H., W. ZHANG, W. ZHAO, K. WANG, et al. The efficacy of transcranial alternating current stimulation for treating post-stroke depression: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine*, 2020, 99(16), e19671
- WILKENING, A., A. KURZECK, E. DECHANTSREITER, F. PADBERG, et al. Transcranial alternating current stimulation for the treatment of major depression during pregnancy. *Psychiatry Research*, 2019, 279, 399–400.

5.3 Jiné tES metody

5.3.1 Random noise stimulace

Transkraniální random noise stimulace (tRNS) funguje na principu aplikace střídavého proudu s neustále se měnící frekvencí v rozsahu od 0,1 do 640 Hz. Jedná se vlastně o modifikovanou verzi tACS (Terney et al. 2008). Uvádí se, že tRNS má postmodulační účinek na zvýšení neuronální excitability (Jausovec a Pahor 2017). Předpokládá se, že hlavním generátorem tohoto efektu jsou vyšší frekvence (> 100 Hz), které navozují otevření sodíkových kanálů. Během tRNS dochází k vyvolání tzv. hluku, který má za následek zvýšení citlivosti neuronů, čímž se zvýší poměr signálu k šumu. Oproti tDCS nemá tRNS žádnou závislost na polaritě a způsobuje méně vedlejších účinků, zvláště pak brnění a pálení pokožky v průběhu vlastní aplikace.

5.3.2 Transkraniální stimulace pulzním proudem

Transkraniální stimulace pulzním proudem (tPCS) je forma tES, při které se aplikuje sled elektrických pulzů, které mohou být jednofázové nebo dvoufázové. Tato metoda zahrnuje celou řadu variant, jednou z těchto variant je i ECT. Při použití monofázické tPCS má smysl označovat jednu elektrodu jako anodu a druhou jako katodu. Pokud je tPCS dvoufázový a symetrický, pak nemusí být nutné definovat polaritu proudu pro jednotlivé elektrody (Bikson et al. 2019).

K modifikacím tPCS se někdy řadí i metoda o-tDCS a její varianta so-tDCS, které využívají kombinovaný přístup tDCS (DC offset) se souběžnou aplikací pulzního střídavého proudu (kapitola 5.1.1.7 Modifikace tDCS).

Literatura

BIKSON, M., Z. ESMAEILPOUR, D. ADAIR, G. KRONBERG, et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, 2019, 12(6), 1349–1366.

JAUSOVEC, N. a A. PAHOR. Changing brain activity, increasing intelligence: transcranial electrical and magnetic stimulation. *Increasing Intelligence*, 2017, 175–236.

MOLIADZE, V., L. CHAIEB, D. TERNEY, A. ANTAL, et al. Effects of random noise stimulation (tRNS) on the cortical excitability. *Klinische Neurophysiologie*, 2008, 39(01), A74.

6 Ostatní NIBS metody

6.1 Transkraniální stimulace ultrazvukem

Transkraniální stimulace ultrazvukem (TUS), obdobně též transkraniálně cílený ultrazvuk (FUS) je jednou z modernějších NIBS technik. Fokusovaná TUS, tedy FUS umožňuje relativně přesné cílení nejen kortikálních, ale i subkortikálních oblastí mozku (s přesností na milimetr) (di Biase et al. 2019). Metoda nachází v posledních letech uplatnění nejen ve výzkumu kognitivního mapování, ale nově též v klinické aplikaci u Alzheimerovy choroby, epilepsie a deprese (Clennell et al. 2021). Mechanismus FUS spočívá v ovlivnění synaptického přenosu na úrovni aktivace akčního potenciálu skrze ovlivnění napětově řízených iontových kanálů (di Biase et al. 2019).

6.2 Transkraniální stimulace statickým magnetickým polem

Transkraniální stimulace statickým magnetickým polem (tSMS) představuje další slibný nástroj v modulaci mozkové aktivity neinvazivním, bezpečným a reverzibilním způsobem. Statické magnetické pole, na rozdíl od časově proměnlivých magnetických polí při rTMS, není spojeno s indukovanými elektrickými proudy. Současné studie naznačují, že statické magnetická pole má postmodulační účinek na snížení kortikální excitability primárně skrze působení na synapse, kde mění funkci membránových iontových kanálů (Oliviero et al. 2015).

6.3 Fotostimulace

V širším kontextu chápání NIBS může být mezi tyto metody řazena rovněž fototerapie, která je však samostatnou léčebnou kategorií. V posledních letech se však vyvíjí řada nových léčebných přístupů na bázi fotobiomodulace (PBM), které se skrze mechanismus svého působení řadí mezi

NIBS. Příkladem je tzv. **transkraniální stimulace laserem (TLS)**, specifičtěji **transkraniální stimulace infračerveným laserem (TILS)**. Tato metoda se v současné době testuje převážně ve výzkumu kognitivních funkcí. Funguje na principu fotonické oxidace cytochrome-c-oxidázy, enzymu omezujícího rychlost spotřeby kyslíku a hlavního intracelulárního akceptoru fotonů z infračerveného světla (Wang et al. 2017). Tento fotobiomodulační účinek podporuje mitochondriální aktivitu, cerebrovaskulární okysličování a vede k pozitivnímu vlivu na neurokognitivní funkce (O'Donnell et al. 2021). Nedávná pilotní studie naznačuje, že transkraniální fotobiomodulace může také vyvolat příznivé účinky na kognitivní schopnosti u stárnoucích jedinců (O'Donnell et al. 2021).

Literatura

CLENNELL, B., T. G. STEWARD, M. ELLEY, E. SHIN, et al. Transient ultrasound stimulation has lasting effects on neuronal excitability. *Brain Stimulation*, 2021, 14(2), 217–225.

DI BIASE, L., E. FALATO a V. DI LAZZARO. Transcranial focused ultrasound (tFUS) and transcranial unfocused ultrasound (tUS) neuromodulation: from theoretical principles to stimulation practices. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10, 549.

O'DONNELL, C. M., D. W. BARRETT, L. H. FINK, E. C. GARCIA-PITTMAN, et al. Transcranial infrared laser stimulation improves cognition in older bipolar patients: proof of concept study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2021, 0891988720988906.

OLIVIERO, A., M. CARRASCO-LÓPEZ, M. CAMPOLO, Y. PEREZ-BORREGO, et al. Safety study of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the human cortex. *Brain Stimulation*, 2015, 8(3), 481–485.

WANG, X., F. TIAN, D. D. REDDY, S. S. NALAWADE, et al. Up-regulation of cerebral cytochrome-c-oxidase and hemodynamics by transcranial infrared laser stimulation: a broadband near-infrared spectroscopy study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2017, 37(12), 3789–3802.

7 Závěr

Metody NIBS zaznamenaly v posledních letech ve svém vývoji značný pokrok. Objevuje se řada nových přístupů, které potvrzují svůj účinek jak na kognitivní, tak na emoční a behaviorální procesy a současně nabízí potenciál pro léčebnou aplikaci u psychiatrických diagnóz. S využitím neurozobrazovacích metod představují metody NIBS užitečný nástroj pro porozumění mozkových procesů, včetně možnosti mapování intrakortikálních vztahů, který nabízí inovativní přístup pro optimální nastavení léčby a jejích parametrů.

NIBS zahrnují širokou škálu metod s různými mechanismy účinku: od metod vedoucích k přímé indukci akčního potenciálu (rTMS) přes metody působící na principu modulace kortikální excitability (tDCS) k metodám, které jsou ve svém mechanismu účinku ještě šetrnější a fungují na principu ovlivnění endogenních oscilací (tACS).

Na základě dosavadní evidence jsou metody NIBS chápány jako bezpečné a obecně dobře snášené metody. tDCS navíc díky snadné obsluze a nízkým pořizovacím nákladům nabízí potenciál pro léčebné využití v rámci domácí aplikace.

Kromě rTMS, která má v psychiatrické praxi již dlouholetou tradici, potvrzuje současný výzkum též léčebný účinek modifikací této metody (TBS, dTMS) u diagnózy deprese a OCD. V posledních letech nachází léčebné využití u řady psychiatrických diagnóz i tDCS. Objevují se studie, které prokázaly účinek nových NIBS metod, jako jsou tACS a FUS, v léčbě různých psychiatrických diagnóz, prozatím však bez dostatečné evidence pro stanovení léčebných doporučení.

V současné době existují pro rTMS a tDCS klinická doporučení pro léčbu následujících psychiatrických diagnóz: rTMS byla stanovena jako léčba s definitivním účinkem pro diagnózu deprese (rezistentní i nerezistentní), pravděpodobným účinkem pro léčbu PTSD a potenciálním

účinkem pro léčbu OCD, auditivních halucinací a negativních symptomů u schizofrenie a potenciálním účinkem pro léčbu závislosti na nikotinu, včetně nikotinového cravingu a léčbu Alzheimerovy choroby; tDCS byla nově stanovena jako léčba s definitivním účinkem pro diagnózu nerezistentní deprese, pravděpodobným účinkem pro léčbu závislosti na alkoholu, včetně alkoholového cravingu, auditivních halucinací u schizofrenie a potenciálním účinkem v léčbě OCD.

8 Seznam publikací autorky

Odborné vědecké články v časopisech s IF

2021

KLÍROVÁ, M., VORÁČKOVÁ, V., HORÁČEK, J., MOHR, P., JONÁŠ, J., URBACZKA DUDYSOVÁ, D., KOSTÝLKOVÁ, L., FAYETTE, D., KREJČOVÁ, L., BAUMANN, S., LASKOV, O., NOVÁK, T. Modulating inhibitory control processes using individualized high definition theta transcranial alternating current stimulation (HD θ -tACS) of the anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2021, 15, 611507. ISSN 1662-5137. DOI: 10.3389/fnsys.2021.611507

LASKOV, O., **KLÍROVÁ, M.** Effects of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) on cognition. *Neuroscience Letters*. 2021, 755, 135906. ISSN 0304-3940. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135906.

WAGNER, E., HONER, W. G., SOMMER, I. E., KOOPS, S., BLUMBERGER, D. M., DASKALAKIS, Z. J., DLABAC-DE LANGE, J. J., BAIS, L., KNEGTERING, H., ALEMAN, A., NOVÁK, T., **KLÍROVÁ, M.**, SLOTEMA, Ch., BRUNELIN, J., POULET, E., KUJOVIC, M., CORDES, J., WOBROCK, T., SISKIND, D., FALKAI, P., SCHNEIDER-AXMANN, T., HASAN, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2021, 22(1), 14–26. ISSN 1562-2975. DOI: 10.1080/15622975.2020.1733080.

2020

ANDRASHKO, V., NOVÁK, T., BRUNOVSKÝ, M., KLÍROVÁ, M., ŠOŠ, P., HORÁČEK, J. the antidepressant effect of ketamine is dampened by concomitant benzodiazepine medication. *Frontiers in Psychiatry*. 2020, 11(August), 844. ISSN 1664-0640. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00844.

KLÍROVÁ, M., HEJZLAR, M., KOSTÝLKOVÁ, L., MOHR, P., ROKYTA, R., NOVÁK, T. Prolonged continuous theta burst stimulation of the motor cortex modulates cortical excitability but not pain perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020, 14(May), 27. ISSN 1662-5137. DOI: 10.3389/fnsys.2020.00027.

2017

KOHÚTOVÁ, B., FRICOVÁ, J., **KLÍROVÁ, M.**, NOVÁK, T., ROKYTA, R. Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial. *Physiological Research*. 2017, 66(6), 1041–1047. ISSN 0862-8408.

2013

FRICOVÁ, J., **KLÍROVÁ, M.**, MASOPUST, V., NOVÁK, T., VERÉBOVÁ, K., ROKYTA, R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiological Research*. 2013, 62(Suppl. 1), S125–S134. ISSN 0862-8408.

KLÍROVÁ, M., HORÁČEK, J., NOVÁK, T., ČERMÁK, J., ŠPANIEL, F., ŠKRDLANTOVÁ, L., MOHR, P., HÖSCHL, C. Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism ((18)FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2013, 263(6), 475–484. ISSN 0940-1334. DOI: 10.1007/s00406-012-0368-x.

ŠOŠ, P., KLÍROVÁ, M., NOVÁK, T., KOHÚTOVÁ, B., HORÁČEK, J., PÁLENÍČEK, T. Relation-ship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuroendocrinology Letters*. 2013, 34(4), 287–293. ISSN 0172-780X.

2011

ŠPANIEL, F., HORÁČEK, J., TINTĚRA, J., IBRAHIM, I., NOVÁK, T., ČERMÁK, J., **KLÍROVÁ, M.**, HÖSCHL, C. Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. *Neuroscience Letters*. 2011, 493(3), 131–135. ISSN 0304-3940. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.024.

2008

KLÍROVÁ, M., NOVÁK, T., KOPEČEK, M., MOHR, P., STRUNZOVÁ, V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuroendocrinology Letters*. 2008, 29(1), 69–70. ISSN 0172-780X.

2007

HORÁČEK, J., BRUNOVSKÝ, M., NOVÁK, T., ŠKRDLANTOVÁ, L., **KLÍROVÁ, M.**, BUBENÍKOVÁ-VALEŠOVÁ, V., KRAJČA, V., TIŠLEROVÁ, B., KOPEČEK, M., ŠPANIEL, F., MOHR, P., HÖSCHL, C. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*. 2007, 55(3–4), 132–142. ISSN 0302-282X. DOI: 10.1159/000106055.

2006

HORÁČEK, J., DOCKERY, C., KOPEČEK, M., ŠPANIEL, F., NOVÁK, T., TIŠLEROVÁ, B., **KLÍROVÁ, M.**, PÁLENÍČEK, T., HÖSCHL, C. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the trail making test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuroendocrinology Letters*. 2006, 27(5), 587–594. ISSN 0172-780X.

NOVÁK, T., HORÁČEK, J., MOHR, P., KOPEČEK, M., ŠKRDLANTOVA, L., **KLÍROVÁ, M.**, RODRIGUEZ, M., ŠPANIEL, F., DOCKERY, CA., HÖSCHL, C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. *Neuroendocrinology Letters*. 2006, 27(1–2), 209–213. ISSN 0172-780X.

Odborné vědecké články v zahraničních časopisech bez IF

2013

ŠÓŠ, P., **KLÍROVÁ, M.**, NOVÁK, T., KOHÚTOVÁ, B., HORÁČEK, J., PÁLENÍČEK, T. Relation-ship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. 2013, 55(1–2), 57–63. ISSN 1337-933X.

Odborné články v českých a slovenských časopisech bez IF

2014

FRICOVÁ, J., **KLÍROVÁ, M.**, NOVÁK, T., MASOPUST, V., ROKYTA, R. rTMS, repetitivní transkraniální magnetická stimulace – Neinvazivní neuromodulační metoda. *Bolest*. 2014, 17(1), 8–11. ISSN 1212-0634.

2007

HORÁČEK, J., NOVÁK, T., **KLÍROVÁ, M.**, ŠPANIEL, F., TINTĚRA, J., KOPEČEK, M. Indukce fosfénů a excitabilita motorické kůry: studie transkraniální magnetické stimulace (TMS) za použití neuronavigace. *Psychiatrie*. 2007, 11(3), 182–185. ISSN 1211-7579.

HORÁČEK, J., KREJČŮ, L., **KLÍROVÁ, M.**, BRUNOVSKÝ, M., ŠPANIEL, F., NOVÁK, T., KOPEČEK, M. Regionální metabolismus mozku (18FDG PRT) u nemocného s akustickými halucinacemi s anamnézou závislosti. *Psychiatrie*. 2007, 11(1), 39–42. ISSN 1211-7579.

2006

KLÍROVÁ, M., HORÁČEK, J., NOVÁK, T., TINTĚRA, J., ŠKRDLANTOVÁ, L. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie*. 2006, 10(2), 114–118. ISSN 1211-7579.

Příloha – Vybrané práce autorky s komentářem

1. **KLÍROVÁ, M.**, HEJZLAR, M., KOSTÝLKOVÁ, L., MOHR, P., ROKYTA, R., NOVÁK, T. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex Modulates Cortical Excitability But not Pain Perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020, 14(May), 27. ISSN 1662-5137. DOI: 10.3389/fnsys.2020.00027.
2. **KLÍROVÁ, M.**, HORÁČEK, J., NOVÁK, T., ČERMÁK, J., ŠPANIEL, F., ŠKRDLANTOVÁ, L., MOHR, P., HÖSCHL, C. Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism ((18)FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2013, 263(6), 475–484. ISSN 0940-1334. DOI: 10.1007/s00406-012-0368-x.
3. LASKOV, O., **KLÍROVÁ, M.** Effects of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) on cognition. *Neuroscience Letters*. 2021, 755, 135906. ISSN 0304-3940. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135906.
4. **KLÍROVÁ, M.**, NOVÁK, T., KOPEČEK, M., MOHR, P., STRUNZOVÁ, V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuroendocrinology Letters*. 2008, 29(1), 69–70. ISSN 0172-780X.
5. BIAČKOVÁ, N., VORÁČKOVÁ, V., LASKOV, O. Školitel práce **KLÍROVÁ, M.** Transkranialna stimulácia jednosmerným prúdom (tDCS) v kombinácii s kognitívnym tréningom v liečbe kognitívneho deficitu u schizofrénie. *Studentská vědecká konference 3. LF UK, Praha*. 2021. Vývěskové sdělení. Univerzita Karlova. 3. lékařská fakulta. [https:// www.youtube.com/watch?v=WopR5HrIVYs](https://www.youtube.com/watch?v=WopR5HrIVYs)
6. **KLÍROVÁ, M.**, VORÁČKOVÁ, V., HORÁČEK, J., MOHR, P., JONÁŠ, J., URBACZKA DUDYSOVÁ, D., KOSTÝLKOVÁ, L., FAYETTE, D., KREJČOVÁ, L., BAUMANN, S., LASKOV, O., NOVÁK, T. Modulating inhibitory control processes using individualized high definition theta transcranial alternating current stimulation (HD θ -tACS) of the anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2021, 15, 611507. ISSN 1662-5137. DOI: 10.3389/fnsys.2021.611507