

Efektivita rTMS v léčbě OCD – nevhodnější lokace

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD) je duševní onemocnění vyskytující se u 2,5 až 4 % populace. Projevuje se obsesemi (porucha myšlení, pacient má vtíravé myšlenky, které se nedají vůli potlačit) a kompulzemi (nutkavé chování, které je vykonáváno jako reakce na obsese s cílem je neutralizovat). OCD často má chronický průběh a narušuje pacientovo běžné fungování, čímž snižuje kvalitu jeho života. Závažnost OCD souvisí s mírou dysfunkce v orbitofronto-striato-pallido-talamických okruzích, které zahrnují orbitofrontální kortex (OFC), dorzolaterální prefrontální kortex (DLPFC), přední cingulum, incl. caudatus, putamen, globus pallidus a talamus. **Změny neuronálních aktivit jsou nacházeny převážně v pravé mozkové hemisféře, proto je dobré se při léčbě zaměřit právě na pravou hemisféru.** Dále jsou u OCD hyperexcitabilní motorické a premotorické kortikální oblasti, zejména **suplementární motorická oblast (SMA)**. Nejčastěji je OCD léčeno serotonergně působícími antidepresivy nebo pomocí KBT. **Za úspěšnou léčbu se považuje alespoň 35% pokles celkového skóru ve škále Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)**, která hodnotí charakter a intenzitu příznaků. Rezistence u OCD je obvykle definována jako minimálně jeden neúspěšný terapeutický pokus. Téměř 2/3 pacientů jsou farmakorezistentní. Je tedy třeba hledat další možnosti léčby a jednou z nich se ukazují být neuromodulační techniky, jako je například **repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)** (Příkryl, 2013).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je **neinvazivní léčebná metoda**, užívaná od 90. let. Využívá principu elektromagnetické indukce. Pacientovi je při ní na povrch hlavy přiložena malá cívka, přes kterou prochází primární proud. **Efekt metody je dán opakovaným působením krátkých pulzů silného magnetického pole na definovanou oblast mozku.** Současné cívky jsou schopné aktivovat neurony do vzdálenosti 1,5 – 2 cm od povrchu cívky. Stimuly vysílané cívkou by měly být rychlé a opakované. Dojde-li ke stimulaci méně často než jedenkrát za sekundu (< 1 Hz), jedná se o **nízkofrekvenční stimulaci (LF)**. **Ta vede k inhibici** dané mozkové oblasti. **Vysokofrekvenční stimulace (HF; > 5 Hz), vede naopak k aktivaci** oblastí. Pacient je během výkonu při vědomí. K dosažení žádaného účinku je třeba opakovaných sezení. Mechanismus, kterým rTMS ovlivňuje funkci mozku, není ale zatím zcela vysvětlen. Ve výzkumech se v kontrolní (nebo-li “sham”) skupině používá různá forma imitování této stimulace.

V názorech na efektivitu rTMS v různých lokacích panuje jistý rozkol. Proto si klademe za cíl prostudovat dostupnou literaturu a blíže prozkoumat potenciál jednotlivých oblastí mozku v léčbě OCD. Naše závěry vycházejí ze tří metaanalýz (Perera et al., 2021; Rehn et al., 2018; Zhou et al., 2017), jedné review (Příkryl, 2013), tří RCT studií (Meek et al., 2021; Ziblak et al., 2021; Praško et al., 2006), jedné pilotní studie (Mantovani et al., 2021) a jednoho dotazníkového šetření (Brakoulias et al., 2021).

Hlavním rozdílem jsou kritéria, podle kterých je rTMS hodnocena jako efektivní. Například Ziblak et al., (2021) a studie v Příkrylově (2013) review hodnotí efektivitu léčby podle porovnání s kontrolní skupinou a také procentuálního poklesu v symptomatice měřené škálou Y-BOCS, kdy si kladou za hranici efektivity zlepšení o min. 35 %. Jiní autoři naopak hodnotili rTMS pouze na základě statisticky signifikantního rozdílu oproti kontrolní skupině (Mantovani et al., 2021; Meek et al., 2021; Rehn et al., 2018; Zhou et al., 2017). Jejich výsledky bude však vhodnější rozebrat v kontextu stimulace jednotlivých lokací.

Lokace

V prostudované literatuře byla rTMS primárně aplikovaná na tyto oblasti: DLPFC, SMA, OFC a jedna studie stimulovala dACC (viz dále).

Dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC)

Z výsledků metaanalýz vyplývá, že DLPFC je vhodnou lokací ke stimulaci. Část autorů naznačuje, že stimulace právě DLPFC je neúčinnější (Perera et al., 2021; Zhou et al., 2017), dle jiných je co do velikosti účinku až na druhém místě za SMA (Rehn et al. 2018). Zajímavý pohled z praxe přináší dotazníkové šetření Brakouliase et al. (2021), ve kterém se dotazovali TMS center, na jakou oblast mozku se při léčbě OCD zaměřují. Z jejich šetření vyplynulo, že DLPFC je 2. nejčastější cílovou oblastí léčby (s 22.2 %). Toto zjištění dále podtrhuje důležitost DLPFC v léčbě OCD.

Přestože existuje jistý konsenzus o účinnosti stimulace DLPFC, zdá se, že není universální pro celou oblast. Ze zjištění vyplývá, že je účinná převážně stimulace pravé strany DLPFC a stimulace oboustranná (Perera et al., 2021; Rehn et al., 2018; Zhou et al., 2017). Stimulace samostatné levé strany se nejeví být dostatečně účinná, pokud vůbec nějaký účinek přináší (Praško et al., 2006; Rehn et al., 2018).

Autoři se shodují, že stimulace nízkou i vysokou frekvencí vykazuje superiorní efekt proti sham skupinám. Dle některých (Perera et al., 2021; Zhou et al., 2017) jsou účinky obou frekvencí srovnatelné, ale např. Rehn et al. (2018) považují vyšší frekvenci za efektivnější.

Suplementární motorická area (SMA)

Nejčastěji bývá rTMS aplikována na suplementární motorickou oblast (48,1 % dotázaných center; Brakoulias et al., 2021). Názor na účinnost stimulace SMA v léčbě OCD se však rozchází. Dle některých autorů je stimulace SMA efektivnější než stimulace DLPFC a OFC (Mantovani et al., 2021; Rehn et al., 2018). Dle Perera et al. (2021) naopak není účinnost stimulace SMA signifikantní. Uvádějí však, že tato diskrepance výsledků může být způsobena zahrnutím studií s nízkou velikostí účinku. Obecně se zdá, že pro stimulaci SMA je vhodnější použít nízkou frekvenci (Mantovani et al., 2021; Rehn et al., 2018).

Mantovani et al. (2021) se ve své pilotní studii také zaměřili na dlouhodobější efekt stimulace oblasti SMA. Zlepšení symptomů (průměrně 25 %) se projevilo nejen bezprostředně po léčbě, ale i po 3 měsících. Autoři také poukázali na to, že rTMS nemá tak velký účinek u pacientů se závažnější symptomatikou (Y-BOCS >30). Ovšem tyto zjištění je potřeba interpretovat opatrně vzhledem k tomu, že se jedná pouze o pilotní studii bez kontrolní skupiny.

Orbitofrontální kortex (OFC)

Třetí nejčastěji stimulovanou oblastí je OFC (14 %; Brakoulias et al., 2021). Výsledky metaanalýz naznačují, že stimulace OFC má buď drobný signifikantní účinek (Zhou et al., 2017), nebo nevýznamný účinek (Perera et al., 2021; Rehn et al., 2018). Tato zjištění jsou rámcově v souladu se studií Ziblaka et al. (2021), kteří sice popsali signifikantní účinek stimulace, nicméně žádný z jejich participantů nedosáhl 35% zlepšení na škále Y-BOCS, což byla stanovená hranice úspěšnosti. V tuto chvíli tedy nelze učinit jednoduchý závěr, zda má stimulace OFC významný pozitivní účinek, zejména kvůli malému počtu studií.

Další možné kortikální cíle

Méně často stimulovanou oblastí je ACC (anteriorní cingulární cortex). Brakoulias et al. (2021) zjistili, že pouze jedno ze všech dotázaných center se v rámci léčby zaměřuje na ACC. Meek et al. (2021) ve své studii stimulovali oblast dACC (dorsální anteriorní cingulární cortex), která je zapojena do monitorování chyb a kognitivní kontroly. Efektivitu léčby posuzovali nejen podle Y-BOCS, ale i měřením reakčního času při plnění Flankerova testu. V obou případech se projevilo zlepšení u skupiny s aktivní rTMS oproti sham skupině. Možný terapeutický potenciál stimulace dACC za pomoci rTMS je potřeba dále zkoumat.

Perera et al. (2021) ve své metaanalýze zahrnuli také dvě studie, které aplikovali rTMS v oblasti mPFC (mediální prefrontální kortex). Jejich výsledky naznačují, že i tato oblast by mohla mít význam v léčbě OCD.

Diskuse

Na základě námi prostudované literatury jsme dospěly k závěru, že nejvhodnější lokací k aplikaci rTMS je pravý nebo bilaterální DLPFC, přičemž spatřujeme velký potenciál také ve stimulaci SMA. Považujeme za důležité upozornit na nerovnoměrné rozložení počtů studií věnující se jednotlivým oblastem. Největší zastoupení mají studie stimuluující DLPFC. Obecně jsme v rámci studování efektivity rTMS v oblastech SMA a OFC narazily na nedostatek zdrojů, abychom mohly dojít k jasnému závěru o jejich efektivitě.

Získané informace je potřeba interpretovat v širším kontextu. Už autoři, ze kterých jsme vycházely, poukazovali na problematiku komorbidit u pacientů. Například Perera et al. (2021) zmiňují, že ne všechny studie zjišťovaly možnou komorbiditu MDD (major depressive disorder) a ne vždy tuto případnou komorbiditu zohlednily během analýzy dat. V současné době se používá rTMS v oblasti DLPFC také k léčbě depresivních poruch (Stolema et al., 2010). Zdá se nám tedy důležité monitorovat komorbidní depresi, aby bylo možné odlišit, zda skrze stimulaci nedochází ke zlepšení jak v symptomech OCD, tak i v symptomech komorbidní deprese, čímž by mohla být výsledná účinnost pozitivně ovlivněna.

Mantovani et al. (2021) ve své studii narazili na zajímavé zjištění a to, že rTMS nedosahovala takového účinku u jedinců s výraznou symptomatikou (Y-BOCS >30). Toto zjištění je ale potřeba dále prozkoumat, vzhledem k tomu, že v současné literatuře jsme nenašly žádné podobné tvrzení. Nicméně nám to poskytuje určitou představu o potenciálu rTMS jako léčby u různých skupin pacientů.

Dále považujeme za důležité vzít v úvahu i různé způsoby provedení sham stimulace. Aktivní rTMS metodu doprovází hlasité zvuky, dráždění pokožky hlavy, případně i obličejových nervů. Zdá se, že momentálně neexistuje forma sham metody, která by věrohodně napodobila působení aktivní rTMS (Duecker & Sack, 2015). Nejčastějším způsobem aplikace sham rTMS je přiložení cívky pod úhlem v místě stimulace, čímž dobře napodobuje aktivní stimulaci auditorně i somaticky, ale nestimuluje cílovou oblast (Ziblak et al., 2021). Na druhé straně pak je tzv. sham coil, která vypadá identicky s normální rTMS cívkou, vydává srovnatelný zvuk, ale negeneruje puls, a tím pádem ani somato-senzorický počitek (Meek et al., 2021). Uvažujeme tedy, že participantů sham skupin mohou tyto rozdíly v aplikaci pozorovat a rozpoznat, že jsou v kontrolní skupině, což pak může ovlivnit jejich výsledné hodnocení efektivity. Znamenalo by to, že nelze zajistit plnou zaslepenost experimentu.

Další intervenující proměnnou může představovat předchozí zkušenost pacientů s rTMS. Zdá se, že novější studie (Meek, 2021; Ziblak, 2021) se toto snaží zahrnout jako kritérium při náboru participantů, nicméně u starších studií nemusela tato podmínka být vždy kontrolována (Zhou et al., 2017). Pacienti s předchozí zkušeností by snáze mohli rozpoznat, že jsou součástí sham skupiny (Duecker & Sack, 2015).

Limity

Jako limity námi prostudované literatury spatřujeme především poměrně malé vzorky studií (jak samostatných, tak i těch zahrnutých v metaanalýzách). Dále jsme také pozorovaly rozdíly v parametrech aplikace rTMS (počet sezení, počet aplikovaných pulsů v rámci stimulace, typ sham skupiny), což znesnadňuje porovnávání výsledků, a není pak tedy možné dojít ke konkrétním závěrům o nejučinnějším parametrickém nastavení rTMS. Srovnávání výzkumů také limitují rozdíly v rezistenci pacientů. Tím se nabízí otázka, zda je vhodné srovnávat studie s farmakorezistentními participanty se studii s pacienty, kteří odpovídají na léčbu. Otázkou je také, zda u participantů, kteří během rTMS léčby užívali léky na OCD, nemůže být výsledný účinek stimulace zvětšen farmakoléčbou. Tuto myšlenku pak vyjádřili i Rehn et al. (2018), Meek et al. (2021) a Mantovani et al. (2021). Tato případná augmentace účinku však nemusí být ke škodě. V současné době se také zkoumá vliv rTMS jako augmentace farmakoterapie u OCD (Zhang et al., 2019). V tomto směru také spatřujeme možnost, kam směřovat budoucí výzkum.

Limitem je také samotné využití self-report škály Y-BOCS. Pouze Meek et al. (2021) se zaměřili nejen na subjektivně prožívané symptomy, ale i na objektivněji měřitelné ukazatele zlepšení v některých symptomech OCD. V budoucích výzkumech by bylo přínosné přidat k Y-BOCS další objektivnější ukazatele zlepšení. Dalším limitem je to, že většina výzkumů se zaměřila na krátkodobý účinek a jen velmi málo studií provádí opakované měření po delším časovém úseku. To nám poněkud zamezuje usuzovat na dlouhodobost účinků rTMS. Proto by bylo dobré v budoucích výzkumech zahrnout i follow-up po delších časových úsecích po aplikaci rTMS.

Zdroje

- Brakoulias, V., Nguyen, P. H. D., Lin, D., & Pham, N. D. K. (2021). An international survey of different transcranial magnetic stimulation (TMS) protocols for patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Research*, 298, 113765. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178121000627>
- Duecker, F., & Sack, A. T. (2015). Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in Psychology*, 6, 210. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.00210/full>
- Mantovani, A., Neri, F., D'Urso, G., Mencarelli, L., Tatti, E., Momi, D., ... & Rossi, S. (2021). Functional connectivity changes and symptoms improvement after personalized, double-daily dosing, repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 560-570. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395620310335>
- Meek, B. P., Fotros, A., Aoun, M. A., & Modirrousta, M. (2021). Improvements in error-monitoring and symptoms following low-frequency rTMS of dorsal anterior cingulate cortex in obsessive compulsive disorder; a randomized, sham-controlled study. *Brain and Cognition*, 154, 105809. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278262621001299>
- Perera, M. P. N., Mallawaarachchi, S., Miljevic, A., Bailey, N. W., Herring, S. E., & Fitzgerald, P. B. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Obsessive Compulsive Disorder (OCD): A meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(10), 947-960. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902221000872>
- Paško, J., Pašková, B., Záleský, R., Novák, T., Kopeček, M., Bareš, M., & Horáček, J. (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. *Neuroendocrinology Letters*, 27(3), 327-332. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Miloslav-Kopecek/publication/279714504_The_effect_of_repetitive_transcranial_magnetic_stimulation_rTMS_on_symptoms_in_obsessive_compulsive_disorder_A_randomized_double_blind_sham_controlled_study/links/5b87bc4b299bf1d5a7317249/The-effect-of-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rTMS-on-symptoms-in-obsessive-compulsive-disorder-A-randomized-double-blind-sham-controlled-study.pdf
- Příkryl, R. (2013). Postavení repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy. *Česká a slovenská psychiatrie*. 109(1). 11-19. Retrieved from https://adoc.pub/pikryl-r-postaveni-repetitivni-transkranialni-magneticke-sti.html?fbclid=IwAR3VZbRCSOZWmf6KbkVUpbAq6ET-DwFGEx9MB0T_x8RH7NEt_e83SNr35BM
- Rehn, S., Eslick, G. D., & Brakoulias, V. (2018). A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatric Quarterly*, 89(3), 645-665. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s11126-018-9566-7>
- Zhang, K., Fan, X., Yuan, J., Yin, J., Su, H., Hashimoto, K., & Wang, G. (2019). Impact of serotonin transporter gene on rTMS augmentation of SSRIs for obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1771-1779.
- Zhou, D. D., Wang, W., Wang, G. M., Li, D. Q., & Kuang, L. (2017). An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 215, 187-196. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032716317967>
- Zíblak, A., Tumkaya, S., & Kashyap, H. (2021). Transcranial magnetic stimulation over orbitofrontal cortex in obsessive compulsive disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Obsessive-*

Compulsive and Related Disorders, 31, 100687. Retrieved from
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211364921000671>

<https://www.nudz.cz/lecebna-pece/neurostimulace/profil/>

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcranial-magnetic-stimulation/about/pac-20384625>