

Blaž Plaznik Šporin<sup>1</sup>, Jurij Bon<sup>2</sup>, Polona Rus Prelog<sup>3</sup>

# Zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov demence z metodami neinvazivne možganske stimulacije

## *Non-invasive Brain Stimulation Methods of Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: demenca, vedenjski in psihični simptomi demence, spreminjanje vzdražnosti možganske skorje, neinvazivna možganska stimulacija

Demence zaradi visoke prevalence predstavlja velik javnozdravstveni problem, zaradi staranja prebivalstva pa se v naslednjih desetletjih pričakuje še dodaten porast števila bolnikov. Demenci so pogosto pridruženi vedenjski in psihični simptomi, ki pomenijo težji potek bolezni, otežujejo skrb za obolele bolnike in dodatno nižajo kakovost njihovega življenja. Zaradi slabe odzivnosti vedenjskih in psihičnih simptomov na farmakološko zdravljenje zanimanje v zadnjem času zbuja nefarmakološke metode zdravljenja, med njimi tudi različne metode neinvazivne možganske stimulacije, ki delujejo preko spreminjanja sinaptične aktivnosti živčnih celic in s tem vzdražnosti možganske skorje s pomočjo električnega toka ali magnetnih pulzov. Gre za varne metode z blagimi in prehodnimi stranskimi učinki. Učinkovitost in varnost metod neinvazivne možganske stimulacije pri zdravljenju vedenjskih in psihičnih simptomov demence je bila potrjena v več kliničnih raziskavah, kot najuspešnejša oblika metode neinvazivne možganske stimulacije v tem kontekstu pa se je glede na dosedanje podatke izkazala ponavljajoča transkranična magnetna stimulacija. V članku je predstavljen pregled literature z izsledki omenjenih kliničnih raziskav.

### ABSTRACT

KEY WORDS: dementia, behavioural and psychological symptoms of dementia, modulation of cortical excitability, non-invasive brain stimulation

Due to its high prevalence, dementia represents a big public health problem and because of the ageing population it is expected that the number of patients will continue to rise. Dementia is commonly associated with behavioural and psychological symptoms of dementia, which signify a worse prognosis, challenges in caring for these patients and

<sup>1</sup> Blaž Plaznik Šporin, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; bplaznik@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Jurij Bon, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. dr. Polona Rus Prelog, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

a worse quality of life. Due to the resistance of behavioural and psychological symptoms of dementia to pharmacological treatment, there is an increased interest in their non-pharmacological management, including different methods of non-invasive brain stimulation. These have effect by modulating the synaptic activity of the neurons and cortical excitability with electric current or magnetic pulses. These methods are safe with mild and transient side effects. The efficacy and safety of non-invasive brain stimulation in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia were confirmed in several clinical studies, with repetitive transcranial magnetic stimulation being the most successful, according to studies published so far. In this article, the review of literature and results of these studies are presented.

## UVOD

Demenca je sindrom, ki ga povzročajo različne možganske bolezni, navadno kronične ali napredujoče, pri katerih se pojavlja več motenj na področju višjih živčnih dejavnosti možganske skorje: spomina, mišljenja, orientacije, razumevanja, računskih zmožnosti, učnih sposobnosti ter govora in presoje (1). Po trenutnih ocenah je svetovna prevalenca demence približno 57 milijonov, v naslednjih desetletjih pa je pričakovati dodaten porast, prevalenca za leto 2050 je ocenjena na 150 milijonov (2). Najpogostejši vzrok demence je Alzheimerjeva bolezen v 60–80%, sledijo ji žilna demenca v 5–10%, frontotemporalna demenca (FTD) v 3–10%, demenca z Lewyjevim telesci v 5% in druge, redkejše oblike demence. Etiologija je pogosto tudi mešana (3).

Poleg motenj kognitivnega delovanja se pri veliki večini (58–97% bolnikov) v razvoju demence pojavijo tudi nevropsihiatrični oz. vedenjski in psihični simptomi demence (VPSD) (4–7). VPSD so raznolika skupina simptomov, ki jih delimo na psihične simptome, kot so simptomi depresije, apatija in psihotični simptomi, in na vedenjske simptome, kot so agitacija, agresija ter motnje spanja. VPSD predstavljajo breme tako za bolnika kot za njegove bližnje oz. za osebe, ki ga negujejo. Povezani so s tveganjem za sekundarne zaplete, kot so padci in poškodbe, pogosto so tudi vzrok za bolnišnično zdravljenje. Nekateri izmed

VPSD (agitacija, agresija in psihoza) so pomembni napovedniki tveganja za obravnavo bolnika v ustanovi zaprtega tipa (4). Za oceno VPSD se uporabljajo različne lestvice, med pogosteje uporabljenimi je Seznam nevropsihiatričnih simptomov (The Neuropsychiatric Inventory, NPI) (8).

Možnosti zdravljenja VPSD se v zadnjih letih raziskujejo in razvijajo. Glede na stopnjo prizadetosti bolnika uporabljamo različne pristope. Zdravljenje je lahko nefarmakološko (prepoznavanje in zdravljenje sprožilnih dejavnikov, npr. okužbe; vedenjska terapija, vadba veččin sporazumevanja), ob vztrajanju ali veliki izraženosti težav pa se priporoča farmakološka terapija. Najpogosteje za zdravljenje VPSD uporabljamo antipsihotike, antidepressive, stabilizatorje razpoloženja, zaviralce acetilholinesteraze in memantin, ki lahko povzročajo resne stranske učinke, njihova učinkovitost pri zdravljenju VPSD pa ni bila nedvoumno dokazana (9–12). To je v zadnjih letih prispevalo k razvoju nefarmakoloških metod za zdravljenje VPSD, kot je neinvazivna možganska stimulacija (angl. *non-invasive brain stimulation*, NIBS) (13, 14).

## NEINVAZIVNA MOŽGANSKA STIMULACIJA

NIBS se je v zadnjih desetletjih izkazala kot učinkovit pristop k zdravljenju na terapijo odporne depresije, motoričnih simptomov po možganski kapi, nevropatske bolečine in

stanja hlepenja (angl. *craving*) pri odvisnosti od psihoaktivnih snovi (13, 14). Učinkovitost metode je bila dokazana tudi pri depresiji ob Parkinsonovi bolezni (13, 14). Gre za različne metode, pri katerih s pomočjo električnega toka ali magnetnih pulzov, ki jih oddaja elektroda oz. tuljava, spreminjamo sinaptično aktivnost živčnih celic in s tem vzdražnost možganske skorje. Klinično sta trenutno najbolj uporabni dve vrsti neinvazivne možganske stimulacije: transkranijska stimulacija z enosmernim električnim tokom (angl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) in ponavljajoča transkranijska magnetna stimulacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS).

tDCS za stimulacijo uporablja šibek električni tok, najpogosteje 2 mA ali manj. Tarčni del možganov doseže preko elektrode, pritrjene na ustrezno področje na skalpu. Elektroda je na skalp nameščena le v času izvajanja stimulacije, nato jo osebe, ki stimulacijo izvaja, sname. Pri stimulaciji z anodo pride do povišanja, pri stimulaciji s katodo pa do znižanja membranskega potenciala priležnih živčnih celic (15).

Pri rTMS za stimulacijo uporabljamo ponavljajoče se magnetne pulze. Oddaja jih elektromagnetna tuljava, nameščena na skalpu nad tarčnim delom možganov. Tuljava je na skalp nameščena le v času izvajanja stimulacije, nato jo osebe, ki stimulacijo izvaja, sname. Zaporedja pulzov z visoko frekvenco (> 5 Hz) povišajo, zaporedja z nizko frekvenco (< 1 Hz) pa zmanjšajo vzdražnost možganske skorje (16).

Poleg klasičnega načina rTMS se v zadnjem času uporablja tudi protokole stimulacije s tripleti theta (angl. *theta burst stimulation*, TBS), ki temeljijo na magnetni stimulaciji tako kot rTMS, vendar so pulzi v zaporedja razporejeni na načine, ki oponašajo fiziološka proženja živčnih celic v možganskih omrežjih. Pri TBS stimuliramo s tripleti, v katerih si trije pulzi sledijo s frekvenco 50 Hz, tripleti pa se ponavljajo na vsakih 200 ms, kar ustreza frekvenci

theta. Ločimo stimulacijo s prekinitvami (intermitentno) s tripleti theta (angl. *intermittent theta burst stimulation*, iTBS) in neprekinjeno (kontinuirano) stimulacijo s tripleti theta (angl. *continuous theta burst stimulation*, cTBS). Pri iTBS se dvosekundni intervali stimulacije s tripleti izmenjujejo z osemsekundnimi intervali brez stimulacije. Za cTBS je značilna neprekinjena stimulacija s tripleti. Izkazalo se je, da iTBS povečuje vzdražnost možganske skorje, cTBS pa jo zavira. Prednost TBS v primerjavi z rTMS sta izrazito krajši čas in nižje jakosti stimulacije (17).

Tako rTMS kot tDCS sta varni metodi z opisanimi blagimi in prehodnimi stranskimi učinki, kot so mravljinčenje, bolečina in neprijetni občutki na koži, ki se pojavijo na stimuliranem področju med izvajanjem stimulacije (18–26).

Večina objavljenih raziskav, ki je proučevala vpliv NIBS pri bolnikih z demenco, se je prvotno ukvarjala z vplivom terapije na kognitivne motnje. Pozitiven vpliv na kognicijo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so v več kliničnih raziskavah ugotovili predvsem pri uporabi rTMS (18, 27, 28). Dve metaanalizi objavljenih raziskav sta pokazali večji učinek pri bolnikih z blago in zmerno demenco (29, 30). Dokazi učinkovitosti tDCS na izboljšanje kognicije so manj prepričljivi, čeprav je metaanaliza, opravljena leta 2022, ugotovila izboljšanje globalne kognicije in spomina pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (21, 22).

Vpliv NIBS na VPSD pri demenci je za zdaj še slabše proučen in razumljen kot vpliv na kognicijo. V nadaljevanju so predstavljeni obstoječi dokazi o učinkovitosti metod.

## **TRANSKRANIJSKA STIMULACIJA Z ENOSMERNIM ELEKTRIČNIM TOKOM**

Objavljenih je bilo več raziskav, ki so proučevale vpliv tDCS na VPSD pri različnih tipih demence. Največ raziskav je bilo opravljenih

pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, za razliko od raziskav rTMS pa so proučevali tudi vpliv stimulacije pri drugih vrstah demence. Rezultati so različni, metaanalize učinkovitosti tDCS trenutno ne potrjujejo ne pri Alzheimerjevi demenci, ne pri demencah z Lewyjevimimi telesci in ne pri FTD (30, 32, 33).

Ena izmed prvih objavljenih raziskav, ki so jo leta 2014 objavili Suemoto in sodelavci, je proučevala vpliv tDCS na apatijo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (19). V 14 dni trajajočem protokolu so bolniki prejeli šest stimulacij. V stimulirani skupini niso ugotovili izboljšanja apatije. Prav tako niso ugotovili izboljšanja sekundarnih opazovanih dogodkov, depresije in VPSD kot celote, merjenih z NPI. Opisovali so blage stranske učinke, kot so neprijeten ali pekoč občutek na mestu stimulacije, mravljinčenje, bolečina.

Istega leta objavljena raziskava se je ukvarjala predvsem z učinkom na kognicijo po dvotedenski stimulaciji. Učinka NIBS na VPSD, ki je bil sekundarni opazovani dogodek, ni ugotovila (34). V drugi raziskavi so proučevali vpliv dvotedenske stimulacije na izboljšanje simptomov depresije (35). V intervencijski skupini so ugotovili statistično pomembno večje izboljšanje simptomov depresije. Blagi stranski učinki (srbenje, glavobol in omotičnost) so se pojavili pri dveh od skupno 23 preiskovancev.

Proučevali so tudi učinkovitost tDCS pri zdravljenju vidnih halucinacij in depresije pri bolnikih z demenco z Lewyjevimimi telesci in demenco pri Parkinsonovi bolezni (20). Uporabili so protokol s štirimi zaporednimi dnevi stimulacije. Po zaključku stimulacije ni bilo značilnega izboljšanja vidnih halucinacij ali simptomov depresije med pravo in placebo stimulacijo (20).

Več raziskav se je ukvarjalo z učinki tDCS pri bolnikih s FTD. V dveh so ugotovili izboljšanje VPSD, merjene z NPI in Cambriškimi vedenjskim vprašalnikom (Cambridge Behavioural Inventory, CBI), po

dveh tednih stimulacije (36, 37). V prvo raziskavo je bilo vključenih osem bolnikov z vedenjsko obliko in pet z jezikovno obliko FTD. Ob navzkrižni zasnovi raziskave so po petdnevni anodni obojestranski stimulaciji nad frontalnim in temporalnim režnjem ugotovili izboljšanje rezultata na NPI (36).

Pri drugi raziskavi, v katero so bili vključeni tudi nesimptomatski nosilci nekaterih za FTD značilnih mutacij, so prav tako ugotovili izboljšanje VPSD (37). Ob podrobnejši analizi se je izkazalo, da je do izboljšanja VPSD prišlo pri bolnikih z jezikovno obliko FTD, ne pa pri bolnikih z vedenjsko obliko. V tretji raziskavi so poleg kognicije preučevali tudi vpliv tDCS na pomanjkanje energije pri bolnikih. Neposredno po koncu protokola so ugotovili prehodno izboljšanje, ki je po 12 tednih izzvenelo (38).

## **PONAVLJAJOČA TRANSKRANIALNA STIMULACIJA Z MAGNETNIMI PULZI**

V primerjavi s tDCS so vplive rTMS na VPSD proučevali v večjem številu raziskav. Vpliv rTMS na VPSD pri Alzheimerjevi demenci je v primerjavi s tDCS bolj raziskan, pomanjkljivi pa so podatki o vplivu rTMS na ostale vrste demence. Metaanalize so potrdile, da je rTMS učinkovita metoda za zdravljenje VPSD pri Alzheimerjevi demenci, učinkovita pa je tudi pri zdravljenju VPSD, povezanih z blago kognitivno motnjo. Izboljšanje simptomov je bilo prisotno tudi skozi ves povprečen čas sledenja, tj. približno tri mesece (21, 30, 32, 33).

Dve raziskavi sta proučevali vpliv rTMS na depresijo pri Alzheimerjevi demenci, kjer so si rezultati nasprotujoči (18, 27). Ahmed in sodelavci so ugotovili izboljšanje simptomov depresije po rTMS, medtem ko Lee in sodelavci razlik med rTMS in placebo niso ugotovili.

V raziskavi Ahmeda in sodelavcev so primerjali učinek visokofrekvenčne ponavljajoče transkranialne magnetne stimulacije (angl. *high-frequency repetitive transcranial*

*magnetic stimulation*, HF-rTMS) s frekvenco 20 Hz in nizkofrekvenčne ponavljajoče transkranialne magnetne stimulacije (angl. *low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*, LF-rTMS) s frekvenco 1 Hz na simptome depresije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so, da so se simptomi depresije zmanjšali pri HF-rTMS, ne pa pri LF-rTMS. Nadaljnja analiza je pokazala, da je do izboljšanja prišlo pri bolnikih z blago do zmerno, ne pa pri tistih z napredovalo demenco (27).

Padala in sodelavci so ugotovili pozitivni učinek na apatijo tako pri bolnikih z blago kognitivno motnjo kot z demenco pri Alzheimerjevi bolezni (21, 22). Izboljšanje glede na placebo je bilo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco prisotno ob koncu terapije, po štirih tednih pa več ne (22).

Več raziskav je bilo opravljenih s protokolom stimulacije neuroAD™, ki kombinira kognitivno vadbo in stimulacijo šestih različnih možganskih področij s HF-rTMS (18, 24–26, 40, 41). Opravljenih je bilo več randomiziranih, dvojno slepih (Lee in sodelavci, Rabey in sodelavci, Sabbagh in sodelavci) in odprtih raziskav (Bentwich in sodelavci, Rabey in sodelavci, Nguyen in sodelavci) (17, 37–41). Nekatere so uporabljale tudi vzdrževalno stimulacijo dvakrat tedensko, tri mesece (24, 41). VPSD so bili v omenjenih raziskavah sicer sekundarni opazovani dogodek, vendar z izjemo ene raziskave, v kateri so zaznali izboljšanje apatije (Nguyen in sodelavci), izboljšanja VPSD niso ugotovili (18, 24–26, 40, 41).

Wu in sodelavci so proučevali vpliv rTMS pri Alzheimerjevi demenci kot dodatnega zdravljenja VPSD, vsi bolniki so v osnovi prejeli tudi risperidon v nizkem odmerku. Protokol stimulacije z rTMS je trajal en mesec. Ob koncu zdravljenja so ugotovili izboljšanje VPSD. Statistično pomembno je bilo tudi izboljšanje posameznih domen VPSD. V primerjavi s placebo so opisali izboljšanje pri afektivnih simptomih, anksioznosti, agresiji, motnjah

vedenja ter urejenosti cikla budnosti in spanja (42).

Zhang in sodelavci so proučevali vpliv kombinacije rTMS in kognitivne vadbe na kognicijo, VPSD in metabolne označevalce v primerjavi s placebo stimulacijo in kognitivno vadbo. Ugotovili so izboljšanje VPSD takoj po koncu stimulacije, brez značilnih sprememb v posameznih domenah VPSD. Ob kontroli po štirih tednih sta se značilno zmanjšali agresija in apatija v stimulirani skupini (28).

Zhou in sodelavci so proučevali vpliv rTMS na motnje spanja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so izboljšanje motenj spanja po rTMS, merjeno s Pittsburško lestvico kvalitete spanja (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Stimulirali so hkrati levo in desno dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo, levo s HF-rTMS s frekvenco 10 Hz, desno z LF-rTMS s frekvenco 1 Hz (43).

Jiang in sodelavci so primerjali vpliv HF- in LF-rTMS na VPSD. Ugotovili so izboljšanje po HF-rTMS, ne pa po LF-rTMS, po štirih tednih stimulacije (44).

Wu in sodelavci so v dveh raziskavah, pri prvi pilotni nerandomizirani in pri drugi dvojno slepi, randomizirani, proučevali vpliv iTBS na kognicijo in VPSD pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so izboljšanje simptomov depresije in anksioznosti, v pilotni raziskavi tudi VPSD kot celote (merjeno z NPI) (23, 45).

## PRIMERJAVA PROTOKOLOV STIMULACIJE

Protokoli stimulacije z rTMS so med seboj različni. Večina raziskav je proučevala klasični HF-rTMS, posamezne raziskave so se razlikovale po tarčnih področjih možganske stimulacije, trajanju stimulacije in skupnem številu prejetih pulzov. Dokazi glede prednosti posameznega tarčnega področja stimulacije so nekonsistentni (13, 18, 20, 24, 26–28, 42, 46). Za zdravljenje depresije sta se kot učinkovita izkazala HF-rTMS in

anodna stimulacija s tDCS nad levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo (13, 14). Poleg tega se je izkazalo, da je dorzolateralna prefrontalna možganska skorja pomemben in povezan del možganov, ki je vključen v več področij kognicije in nadzorovanja vedenja (47–49). Na osnovi teh spoznanj je večina raziskav, ki je proučevala vpliv NIBS na demenco, kot področje stimulacije ali vsaj enega izmed področij stimulacije, izbrala tudi levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo. Glede na razpoložljive podatke stimulacija več področij ni boljša od stimulacije posameznega področja (46).

V dveh raziskavah, kjer so primerjali učinkovitost HF-rTMS v primerjavi z LF-rTMS, so ugotovili, da je učinkovita samo HF-rTMS (27, 44). Frekvence HF-rTMS stimulacije so najpogosteje 10 Hz ali 20 Hz, učinkovitost so ugotovili pri obeh (21, 22, 27, 28, 42). Število prejetih pulzov na dan se je gibalo med 1.200 in 3.000. Celokupno število prejetih pulzov se je gibalo med 20.000 in 60.000 pri protokolih z vzdrževalnim zdravljenjem do 70.200 (22, 24, 27). Število dni, ko je potekala stimulacija, se je gibalo med 5 in 30, pri vzdrževalnem zdravljenju do 54 (24).

Elder in sodelavci so pri tDCS uporabili tok 1,2 mA, vse ostale raziskave pa so uporabljale anodno stimulacijo s tokom 2 mA. Stimulirali so različna področja možganske skorje, najpogosteje levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo. Prav tako se raziskave močno razlikujejo po trajanju posamezne stimulacije in celokupnem trajanju protokola, ki se giblje od štirih dni do dveh tednov (20, 34–36, 38). Gangemi in sodelavci so edini izvajali stimulacijo dva tedna na mesec v skupnem trajanju osem zaporednih mesecev (50).

## **OMEJITVE METOD NEINVAZIVNE MOŽGANSKE STIMULACIJE**

NIBS imajo omejeno učinkovitost glede na stopnjo demence. Dve raziskavi sta pri-

merjali učinkovitost rTMS pri bolnikih z blago do zmerno demenco in pri bolnikih z napredovalo demenco pri Alzheimerjevi bolezni. Pri obeh so ugotovili, da je bila stimulacija učinkovita pri bolnikih z blago do zmerno demenco, medtem ko pri bolnikih z napredovalo demenco učinkovitosti niso ugotovili (27, 45).

NIBS potrebuje sodelovanje bolnika, zato metoda ni primerna za bolnike, pri katerih so vedenjski simptomi, predvsem agitacija in agresija, pretirano izraženi.

Potrebna je previdnost pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov, saj so epileptični napadi redki, vendar resen zaplet NIBS. Metode tudi niso primerne za bolnike, ki imajo v lobanji ali v možganih kovinske delce (51).

Omejitev NIBS so še specifična znanja, ki jih potrebuje strokovno osebje, da se lahko NIBS varno izvaja.

## **ZAKLJUČEK**

Zdravljenje VPSD z NIBS je v zadnjih letih predmet številnih raziskav. Poznanih je več načinov in protokolov stimulacije, vendar je glede na dosedanje raziskave pri zdravljenju VPSD najuspešnejša metoda rTMS. Več pretežno manjših kliničnih raziskav je potrdilo, da je rTMS povezana z izboljšanjem VPSD, zlasti pri Alzheimerjevi demenci. V raziskavah so ugotovili izboljšanje psihičnih simptomov, kot so simptomi depresije, anksioznosti in apatije, in vedenjskih simptomov, kot so agitacija, agresija in motnje spanja. Izboljšanja psihotičnih simptomov raziskave niso ugotovile. Uporaba NIBS zaradi omejenega števila raziskav trenutno še ni splošno razširjena, ob nadaljnjem raziskovanju pa morda postane eden izmed dodatnih načinov zdravljenja. Za definitivno potrditev uspešnosti metode in uvrstitev v smernice pa bodo potrebne nadaljnje, večje klinične raziskave.

## LITERATURA

1. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. Šesta izdaja. vol. 2008. n.d.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7 (2): e105–25.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9 (1): 63–75.e2.
4. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010; 22 (3): 346–72.
5. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012; 3: 73.
6. Kwon C-Y, Lee B. Prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia in community-dwelling dementia patients: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 741059.
7. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 190: 264–71
8. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44 (12): 2308.
9. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: A review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 1211–20.
10. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (10): 1568–76.
11. Sacchetti E, Trifirò G, Caputi A, et al. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: A retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (1): 39–46.
12. Kleijer B, van Marum R, Egberts A, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (8): 909–14.
13. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528.
14. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017; 128 (1): 56–92.
15. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008; 1 (3): 206–223.
16. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111 (5): 800–805.
17. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 45 (2): 201–206.
18. Lee J, Choi BH, Oh E, et al. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Neurol*. 2016; 12 (1): 57.
19. Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul*. 2014; 7 (2): 308–13.
20. Elder GJ, Colloby SJ, Firbank MJ, et al. Consecutive sessions of transcranial direct current stimulation do not remediate visual hallucinations in Lewy body dementia: A randomised controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2019; 11 (1): 9.
21. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*. 2018; 261: 312–8.
22. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2020; 77 (4): 1483–93.
23. Wu X, Ji G-J, Geng Z, et al. Strengthened theta-burst transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for Alzheimer's disease: An open-label pilot study. *Brain Stimul*. 2020; 13 (2): 484–6.

24. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: A randomized, double-blind study. *J Neural Transm.* 2013; 120 (5): 813–9.
25. Sabbagh M, Sadowsky C, Tousi B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020; 16 (4): 641–50.
26. Nguyen J-P, Suarez A, Kemoun G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin.* 2017; 47 (1): 47–53.
27. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol.* 2012; 259 (1): 83–92.
28. Zhang F, Qin Y, Xie L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2019; 126 (8): 1081–94.
29. Lin Y, Jiang W-J, Shan P-Y, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2019; 398: 184–191.
30. Teselink J, Bawa KK, Koo GK, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev.* 2021; 72: 101499.
31. Majdi A, van Boekholdt L, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022; 27 (4): 2000–9.
32. Vacas SM, Stella F, Loureiro JC, et al. Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2019; 34 (9): 1336–45.
33. Wang X, Mao Z, Yu X. The role of noninvasive brain stimulation for behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020; 41 (5): 1063–74.
34. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 38.
35. Khedr EM, Salama RH, Abdel Hameed M, et al. Therapeutic role of transcranial direct current stimulation in Alzheimer disease patients: Double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019; 33 (5): 384–94.
36. Ferrucci R, Mrakic-Spota S, Gardini S, et al. Behavioral and neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in fronto-temporal dementia. *Front Behav Neurosci.* 2018; 12: 235.
37. Benussi A, Dell'Era V, Cosseddu M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dementia.* 2020; 6 (1): e12033.
38. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, et al. Treatment of primary progressive aphasia by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39 (4): 799–808.
39. Bagattini C, Zanni M, Barocco F, et al. Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment. *Brain Stimul.* 2020; 13 (6): 1655–64.
40. Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: Clinical experience. *J Neural Transm.* 2016; 123 (12): 1449–55.
41. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study. *J Neural Transm.* 2011; 118 (3): 463–71.
42. Wu Y, Xu W, Liu X, et al. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015; 27 (5): 280–8.
43. Zhou X, Wang Y, Lv S, et al. Transcranial magnetic stimulation for sleep disorders in Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, and sham-controlled pilot study. *Neurosci Lett.* 2022; 766: 136337.
44. Jiang W, Wu Z, Wen L, et al. The Efficacy of high- or low-frequency transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Adv Ther.* 2022; 39 (1): 286–95.
45. Wu X, Ji G-J, Geng Z, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul.* 2022; 15 (1): 35–45.



46. Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortés-Sotres JF, et al. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 2018; 11 (3): 625-7.
47. Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74 (12): 1266-74.
48. Kaufman LD, Pratt J, Levine B, et al. Executive deficits detected in mild Alzheimer's disease using the antisaccade task. *Brain Behav.* 2012; 2 (1): 15-21.
49. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9 (Suppl 5): S9-104.e1.
50. Gangemi A, Colombo B, Fabio RA. Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: Two randomized studies. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33 (2): 383-90.
51. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: A practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry.* 2018; 26 (2): 189-92.

Prispelo 7. 7. 2022