MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DISERTAČNÍ PRÁCE

Brno 2019

Mgr. Tomáš Svěrák

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA

VLIV INTENZIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE NA NEGATIVNÍ PŘÍZNAKY U SCHIZOFRENIE A ZMĚNU EEG MIKROSTAVŮ

Disertační práce v oboru psychiatrie

Školitel:

Doc. MUDr. et. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Autor:

Mgr. Tomáš Svěrák

Brno, 2019

Abstrakt

Úvod: U pacientů se schizofrenií často pozorujeme po úspěšné léčbě pozitivních příznaků přetrvávající negativní příznaky. Uspokojivá léčba negativních příznaků v současnosti stále chybí. V posledních letech je čím dál častěji používána léčba pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS). Tato práce se zaměřuje na zmapování účinnosti léčby negativních příznaků pomocí intenzivní rTMS (I-rTMS) a mapování možné response měřené prostřednictvím EEG mikrostavů.

Metody: Studie se zúčastnilo celkem 25 pacientů léčených antipsychotickou léčbou s převládajícími negativními příznaky, z čehož 19 absolvovalo I-rTMS. Pacienti absolvovali 10Hz stimulaci levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu 4krát denně po dobu 4 dní. Byli stimulováni celkem 32 000 pulzy. Pacienti byli hodnoceni pomocí klinických škál a EEG před stimulací, bezprostředně po stimulaci a následně po 14 dnech. Pomocí škály měřící pozitivní a negativní příznaky (PANSS) jsme pacienty hodnotili každý den, pozorovali jsme především vývoj v subškále měřící negativní příznaky (N-PANSS) a monitorovali bezpečnost, zda nedochází ke zhoršení pozitivních příznaků (P-PANSS), dále se dotazovali po každém sezení na snášenlivost a nežádoucí účinky stimulace. Pomocí EEG jsme následně určili EEG mikrostavy a sledovali jejich vývoj, hledali markery dobré response.

Výsledky: Na léčbu bylo celkem 13 respondérů (dle zlepšení o 20 % v subškále N-PANSS), kteří se zlepšili v subškále N-PANSS o 21 % (z 26,85 na 21,27 bodů) a 6 nonrespondérů, kteří se zlepšili pouze o 8 % (z 25,17 na 23,17 bodů). Celý soubor se tak zlepšil o 16,6 % (z 26,32 na 21,94 bodů), jedná se tak o střední velikost účinku (Cohenovo d = 0,59). Souběžně, nedošlo k exacerbaci pozitivních příznaků (P-PANSS se naopak snížilo o 7 %). Léčba se jeví jako bezpečná a pacienty dobře snášená. Nezaznamenali jsme žádný závažný nežádoucí účinek během stimulace. Mezi respondéry a nonrespondéry byl rozdíl v délce onemocnění, přičemž pacienti s delším trváním onemocnění na léčbu reagovali méně. V analýze EEG mikrostavů jsme nalezli zvýšený výskyt 3. mikrostavu, oproti ostatním mikrostavům, který je dáván do souvislosti se salientní sítí či s anteriorní default mode sítí. Souběžně jsme nalezli nízkou korelaci u tohoto mikrostavu mezi jeho celkovým výskytem a hustotou výskytu v EEG záznamu. Statistické rozdíly před a po léčbě či rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry jsme nenalezli.

Závěr: Intenzivní rTMS má střední velikost účinku v léčbě negativních příznaků pacientů se schizofrenií. Léčba se jeví bezpečná a dobře snášená. V našem souboru jsme nepozorovali změny v EEG mikrostavech, je však zapotřebí většího výzkumného souboru pro zmapování možných změn.

Klíčová slova

Schizofrenie – negativní příznaky – repetitivní transkraniální magnetická stimulace – intenzivní léčba – účinnost – bezpečnost léčby – EEG mikrostavy

Abstract

Background: It is often seen the persistent negative symptoms after successful treatment of positive symptoms in schizophrenia patients. Their satisfactory treatment is still missing today. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been increasingly trying in recent years like a treatment of negative symptoms. This work focuses on the treatment of negative symptoms by application of intensive rTMS and mapping of possible markers of good response by EEG microstates.

Methods: The study was attended by 25 patients, of whom 19 received I-rTMS. Patients underwent 10 Hz stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex 4 times a day for 4 days. They recieved a total of 32,000 pulses. Patients were evaluated using clinical scales and EEG before stimulation, after stimulation, and 14 days after the last stimulation. Using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), patients were evaluated every day. Negative symptom subscale of PANSS (N-PANSS) was used for evaluation of development of negative symptoms and Positive symptom subscale (P-PANSS) was used for monitoring the safety, whether the positive symptoms are getting worse. Questions about tolerability and about possible side effects were asked after each stimulation session.

Results: It was 13 responders on the treatment who improved by 21 % in N-PANSS (from 26.85 to 21.27 points) and 6 nonresponders who improved by only 8 % in N-PANSS (from 25.17 to 23.17 points). All patients were improved by 16.6 % (from 26.32 to 21.94 points), which is a moderate size effect (Cohen's d = 0,59). Concurrently, there was no exacerbation of the positive symptoms (P-PANSS was decreased by 7 %). I-rTMS treatment appears to be safe and well tolerated when patientis did not experience any serious side effects during the stimulation. Only the duration of the disease was observed like a difference between the responders and nonresponders. Patients with longer duration of the disease did not respond on the treatment or respond a little. An increased occurrence of the 3rd microstate, which is associated with the salient network or with the anterior default mode network, was observed in the EEG microstate analysis compared to the other microstates. At the same time, we found a reduced correlation for this microstate between its occurrence and its density. Statistical significant differences before and after the treatment or differences between the responders and nonresponders were not found.

Conclusions: Intensive rTMS has a moderate effect in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia patients. Treatment appears safe and well tolerated. We did not observe any changes of EEG microstates in our small sample size. A larger sample is needed to demonstrate the possible changes in EEG microstates.

Keywords

Schizophrenia – Negative Symptoms – Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – Intensive Treatment – Efficacy – Safety – EEG Microstates

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně pod vedením doc. MUDr. et Bc. Libora Ustohala, Ph.D., s využitím zdrojů uvedených v soupisu literatury.

……

Podpis autora

Děkuji zesnulému prof. MUDr. Radovanovi Přikrylovi, Ph.D. za prvotní motivaci k mému postgraduálnímu studiu, za jeho vlídný přístup a podporu, dále doc. MUDr. Bc. Liborovi Ustohalovi, Ph.D. za odborné a trpělivé vedení mé práce. Děkuji také prof. MUDr. Kašpárkovi, Ph.D. za podporu provádění neurostimulace na Psychiatrické klinice Fakultní nemocnice Brno a za jeho celkovou podporu vědy a výzkumu, prof. MUDr. Ireně Rektorové, Ph.D. za příjemnou spolupráci a odborné rady během mého působení na Středoevropském technologickém institutu Masarykovy Univerzity (CEITEC), Ing. Martinovi Lamošovi, Ph.D. za jeho technickou podporu a zaučení v analýze EEG mikrostavů.

Děkuji také celému kolektivu oddělení 23 Psychiatrické kliniky za spolupráci a pacientům, bez nichž by tato práce nevznikla. V neposlední řadě děkuji všem svým blízkým za podporu a trpělivost nejen během psaní této práce, ale i během celého mého studia.

Obsah

1 Úvod 9

2 Teoreticko-metodická část 10

2.1 Schizofrenie 10

2.1.1 Epidemiologie 10

2.1.2 Průběh a variabilita onemocnění 11

2.1.3 Klinický obraz 12

2.1.4 Léčba jednotlivých příznaků 12

2.1.5 Negativní příznaky – od historie po současnost 13

2.2 Transkraniální magnetická stimulace 22

2.2.1 Princip a historie TMS 23

2.2.2 Parametry stimulace 23

2.2.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky 24

2.2.4 Intenzivní rTMS (I-rTMS) 25

2.2.5 TMS v léčbě negativních příznaků a využití v neurofyziologickém výzkumu u schizofrenie 27

2.3 EEG mikrostavy 35

2.3.1 Definice a základní teorie o EEG mikrostavech 35

2.3.2 Dosavadní poznatky v oblasti EEG mikrostavů 38

2.4 Souhrn teoretických východisek disertační práce – využití intenzivní rTMS u pacientů s negativními příznaky a měření markerů léčby pomocí EEG mikrostavů 44

3 Prakticko-aplikační část 45

3.1 Cíle práce a hypotézy 45

3.2 Metodika 46

3.2.1 Design studie 46

3.2.2 Výzkumný soubor 46

3.2.3 Pořizování EEG záznamu 47

3.2.4 Užití neuronavigace a magnetická resonance (MRI) 47
3.2.5 rTMS design 47
3.2.6 Klinické hodnocení, hodnocení snášenlivosti a bezpečnosti, kvality života 48
3.2.7 Analýza získaných dat 49
3.3 Výsledky 52
3.3.1 Klinické výsledky 52
3.3.2 Bezpečnost a snášenlivost I-rTMS 55
3.3.3 EEG mikrostavy 58
3.3.4 Power analýza a velikost účinku rTMS 63
4 Závěr 65
5 Diskuze 67
6 Seznam literatury 75
7 Seznam zkratek 90
8 Seznam obrázků 93
9 Seznam tabulek 94
10 Seznam příloh 95
11 Seznam publikací autora 96
12 Souhrn poznatků disertační práce 97
PŘÍLOHY 98

1 Úvod

Tato práce představuje dosavadní poznatky týkající se schizofrenie a negativních příznaků. Jelikož schizofrenie patří mezi závažná onemocnění, která mají chronický průběh, je zkoumána na řadě výzkumných i klinických pracovišť. I přesto nemáme žádnou standardizovanou, a především dostatečně účinnou léčbu negativních příznaků, které jsou pro pacienty výrazně zatěžující až invalidizující. V posledních letech se objevuje snaha negativní příznaky ovlivnit nejen psychofarmakologicky, ale také pomocí neurostimulačních metod. Jednou z nejčastěji používaných je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Pomocí rTMS můžeme ovlivnit mozkovou tkáň a potencovat metabolické změny. Jelikož ale klasické stimulační designy s frekvencí stimulace jednou denně trvají v léčbě negativních příznaků většinou tři a více týdnů, je stimulace časově náročná na čas personálu i pacientů; pacienti o ni nemají příliš zájem. Ukazuje se ale také, že stimulace s více stimulačními sezeními mají větší účinek než stimulace s menším počtem sezení (méně než 15).[1] Jedním z možných řešení těchto potíží je právě stimulaci urychlit. Otevírá se tak ale mnoho dalších témat, která zůstávají doposud neřešena. Jsou jimi například účinnost, snášenlivost a bezpečnost stimulace u jednotlivých diagnóz. Ve většině studií byly použity různé stimulační designy. U pacientů se schizofrenií byla ale doposud užita pouze nízkofrekvenční stimulace 2krát denně po dobu 10–15 dnů pro léčbu sluchových halucinací.[2–4]

Zároveň je zvykem v klinické praxi před rTMS léčbou natáčet z bezpečnostních důvodů pacientům elektroencefalogram (EEG; pro vyloučení pacienta s epileptickým ložiskem). Nabízí se tak možnost EEG natáčení využít pro mapování možného účinku prostřednictvím analýzy EEG mikrostavů. EEG mikrostavy jsou topografické mapy EEG signálu, které mají funkční koreláty v podobě neuronálních sítí. Bližší informace a jak toto zobrazování neuronálních sítí vypadá u pacientů se schizofrenií, si popíšeme na následujících stránkách. Doposud se v literatuře také neobjevila studie, která by tyto dvě techniky (rTMS a EEG mikrostavy) kombinovala.

2 Teoreticko-metodická část

2.1 Schizofrenie

Samotný název pochází z roku 1911 a použil ho švýcarský psychiatr Eugen Bleuler. Vycházel z řeckých pojmů schizo (štěpit) a fren (mysl). Chápal tak schizofrenii jako rozštěp psychických funkcí.[5,6] Schizofrenie patří mezi závažná duševní onemocnění a je charakteristická často poruchami myšlení a poruchami vnímání, při kterých je narušen kontakt pacienta s všeobecně vnímanou realitou, dále jsou u pacientů také poruchy emotivity a chování. Dochází k narušení a patologickému přehodnocování jednotlivých významů u intero i exterocepce. Postihuje tak pacienta komplexně. Snižuje kvalitu života, narušuje pracovní schopnosti, snižuje společenské uplatnění a zvyšuje mortalitu. Nemoc tak ovlivňuje nejen člověka samotného, ale i jeho blízké okolí a rodinu. Schizofrenie má často velmi heterogenní klinický obraz. Často má ale chronický a invalidizující průběh.[5,6]

2.1.1 Epidemiologie

U schizofrenie se pohybuje celoživotní prevalence mezi 0,3 až 1,5 % populace. V převážné většině populačních studií se uvádí 1 %. Incidence je pak 10,2–22 nemocných na 100 000 obyvatel ročně. Míra výskytu se zdá být stabilní skrz jednotlivé země, kultury i čas (nejméně 50 let). Nejčastěji schizofrenní onemocnění propuká mezi 20.–30. rokem života. Pozdější začátek (zhruba o 3–4 roky) je spojen s ženským pohlavím, přičemž pro ženy je častější také pozdější počátek onemocnění i v období menopauzy. U žen se setkáváme častěji s afektivními příznaky a mírnějším průběhem, zatímco u mužů pozorujeme spíše horší prognózu a vyšší výskyt negativních příznaků.[7,8] Je ale otázkou, zda se opravdu jedná vždy o stejné onemocnění, protože jednotlivé schizofrenní příznaky mohou být velmi různorodé. Zhruba 75 % pacientů popisuje prodromální příznaky trvající průměrně 5 let před samotným onemocněním s nástupem pozitivních příznaků zhruba 1 rok před propuknutím onemocnění.[7] U pacientů se schizofrenií je až 2,5krát vyšší riziko předčasného úmrtí než u běžné populace a průměrně se dožívají o 25 let méně. Na vyšší mortalitě se podílí ze 60–75 % tzv. „přirozené příčiny“ jako metabolické, endokrinní, a především kardiovaskulární onemocnění. Nutné je ale také zmínit zvýšené riziko sebevraždy, u které se celoživotní riziko pohybuje okolo 6 %.[9,10]

2.1.2 Průběh a variabilita onemocnění

Průběh nemocnění jde rozdělit na čtyři základní období. Prvním obdobím je latentní, premorbidní stádium, druhým prodromální stádium, třetím je již první psychotická epizoda a období křehké remise, posledním čtvrtým je chronické, fluktuující a nelineární stádium.[6,11]

V latentním období se setkáváme s drobnými odchylkami v motorickém a psychosociálním vývoji, poruchami pozornosti, sociálním stažením, horšími výkony v neuropsychologických testech. Tyto změny jsou pozorovatelné již během prvních 5 let života a postupně se prohlubují. Někteří autoři uvažují o tzv. premorbidní osobnosti, která je charakteristická introvertovaností.[5]

Pro prodromální fázi jsou pak typické negativní a nespecifické příznaky. Zhruba 73 % pacientů ve studiích W. An der Heidena a H. Hafnera referovalo, že jejich onemocnění začínalo právě negativními a nespecifickými příznaky, které se postupně zhoršovaly po dobu 5 let. Jako první uváděli pacienti neklid a depresi, následně úzkost, obtíže s přemýšlením, koncentrací, nedostatek sebevědomí a energie. Zhruba rok před propuknutím akutní ataky pacienti popisují nárůst vztahovačného myšlení, rozvolnění asociací, uzavírání se do sebe. Pouze 27 % z 232 pacientů uvedlo, že prodromální příznaky nemělo.[12,13]

První psychotická epizoda je charakteristická rozvojem vlastní psychotické symptomatiky. Jednotlivým klinickým obrazům se budeme věnovat v následující kapitole. Po dosáhnutí křehké remise v průměrné době 11 týdnů[14] můžeme pacienty rozřadit zhruba do čtyř skupin.

Pouze jednu psychotickou epizodu s remisí prožije přibližně 20 % pacientů, zhruba 35 % pacientů se pak potýká s opakovanými epizodami, mezi kterými dosahují skoro plné remise. Dalších 10 % pacientů má epizodický průběh, ale už jen s parciální remisí a posledních 35 % pacientů má chronický průběh a značnou progresi negativních příznaků.[14] S horší prognózou jsou spjaté tyto faktory: mužské pohlaví, začátek onemocnění v nižším věku, nižší dosažená úroveň sociálního a kognitivního vývoje, premorbidní osobnost, pomalé dosahování remise při psychotické epizodě, protrahovaný začátek a dlouhá doba trvání akutní fáze, závažné negativní příznaky, kognitivní i sociální postižení v iniciálních fázích nemoci a během první epizody, korová atrofie při prvním přijetí, zneužívání návykových látek před onemocněním a během něj.[6]

2.1.3 Klinický obraz

Ačkoli jsou příznaky u pacientů se schizofrenií velmi různorodé, v současné době lze mluvit o čtyřrozměrném modelu, ve kterém se příznaky dělí na pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní. K pozitivním příznakům patří halucinace, bludy, dezorganizovaná řeč i myšlení. Do negativních příznaků patří emoční oploštění, alogie, amotivace, anhedonie a sociální stažení. Negativním příznakům budeme následně věnovat jednu celou kapitolu. Kognitivní příznaky zahrnují poruchy pozornosti, exekutivních funkcí a paměti. Afektivní příznaky mohou vypadat jako projevy mánie či deprese, patří sem i projevy dysregulace emocí, jejich nepřiměřenost dané situaci, případně emoční labilita.[6,15]

V České republice vycházíme pro diagnostiku schizofrenie primárně z evropského klasifikačního systému, tedy z Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize (MKN 10), která dělí schizofrenii do pěti subtypů: paranoidní, hebefrenní, katatonní, simplexní a nediferencovaný subtyp (ani jedna složka výrazně nepřevládá) a reziduální (chronické stádium, ve kterém nejčastěji dominují negativní příznaky).

U paranoidní schizofrenie jsou v popředí nejčastěji bludy, halucinace (nejčastěji sluchové) a vztahovačné myšlení. U hebefrenní schizofrenie je v popředí dezorganizace myšlení a chování, dále poruchy emotivity, manýrování a negativismus. Katatonnímu obrazu schizofrenie dominují psychomotorické příznaky jako stupor, svalová rigidita, nástavy, negativistmus, povelový automatismus, manýrování a grimasování. U simplexní schizofrenie dochází k postupnému rozvoji negativních příznaků a změn v chování. Pacienti se stahují ze svého okolí, přestávají mít zájem o veškeré dění okolo nich.[15]

2.1.4 Léčba jednotlivých příznaků

Terapie pacientů se schizofrenií je většinou dlouhodobá a je potřeba komplexní přístup, ve kterém by farmakoterapie měla být doplněna i o psychosociální přístup.

Na léčbu pozitivních a částečně i afektivních příznaků jsou vhodnou možností volby antipsychotika (AP), která příznivě ovlivňují integraci psychických funkcí. Antipsychotika mají primárně za cíl antagonizovat dopaminové D2 receptory. Jako první byla antipsychotika 1. generace (např. haloperidol, chlorpromazin), jejichž hlavním mechanismem účinku je blokáda D2/D3 receptorů v mezolimbické, mezokortikální, nigrostriatální a tuberoinfundibulární oblasti. Žádoucím účinkem tak je odstranění pozitivních příznaků. Jejich užití ale limituje řada nežádoucích účinků, především extrapyramidových příznaků,

hyperprolaktinémie, nadměrná sedace, posturální hypotenze a další.[6] V posledních 20 letech začala být používána častěji antipsychotika 2. generace (risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol), která mají oproti 1. generaci AP méně nežádoucích účinků (především extrapyramidových). Mechanismus účinku je stejný, přičemž se jedná o antagonismus D2/D3 receptorů. V této skupině ale můžeme najít mimo selektivního dopaminového antagonismu i selektivní serotoninový či multireceptorový antagonismus. Zpočátku panovalo optimistické přesvědčení, že AP II. generace dokážou léčit nejen pozitivní psychotické symptomy ale i negativní a kognitivní příznaky. Bohužel, vliv na negativní a kognitivní příznaky potvrzen nebyl, a navíc mnohá AP II. generace. generace způsobují vyšší incidenci metabolických nežádoucích účinků.[16–18] Na afektivní složku se dají k AP medikaci doplnit také antidepresiva, případně stabilizátory nálady[6]. Negativní a kognitivní příznaky tak zůstávají farmakologicky nepokryté a představují do budoucna poměrně zásadní problém, i díky vlivu těchto příznaků na kvalitu života pacientů. Stále také není od Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration) schválený lék přímo na léčbu negativních příznaků. Prozatím je tedy pro pacienty s negativními příznaky velmi nízká možnost plného zotavení se.[19–21]

Otevírá se zde tak prostor, pro hledání dalších terapeutických řešení, kterými bychom mohli negativní příznaky ovlivnit. Slibně se rozvíjející možnosti v posledních letech představují neurostimulační metody, zejména repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Než se k této možnosti ale dostaneme, nastíníme v následujících kapitolách povahu jednotlivých negativních příznaků.

2.1.5 Negativní příznaky – od historie po současnost

První popis negativních příznaků můžeme najít v odborné literatuře již na začátku 20. století v pracích Kraepelina, který popisoval tzv. dementia praecox, následně i u lékaře Eugena Bleulera, který již hovořil o schizofrenii. Kategorizace jednotlivých příznaků do skupiny „negativních příznaků“ má původ v práci Johna Russella Reynoldse, který zpočátku navrhoval tuto terminologii, aby odrážela symptomy charakterizované ztrátou „životně důležitých vlastností“. [22] V 80. letech 20. století pomohl rozvoji této kategorie také T. Crow, který rozdělil pacienty se schizofrenií na dva typy. První se vyznačoval silnými halucinacemi, bludy a zmatenými myšlenkami, druhý byl charakteristický spíše afektivní oploštělostí, chudou řečí, abulií.[23] Podobné bylo také rozdělení od N. Andreasenové na pozitivní a negativní schizofrenii. Pozitivní a negativní příznaky autorka pokládala za nezávislé dimenze psychopatologie, které

však nevylučují smíšený typ.[5] Celkem indentifikovala 20 negativních symptomů, které rozdělila do 5 skupin: abulie/apatie, anhedonie/asocialita, afektivní oploštění, alogie a snížení pozornosti.[24]

Na několik dalších let se pak pro převládající negativní symptomy začal používat pojem tzv. deficitní syndrom, se kterým se můžeme setkat dodnes. [22,25,26] Negativní příznaky jsou v jeho rámci charakterizovány snížením denní aktivity, oploštělým prožíváním, zhoršeným psychosociálním fungováním i snížením celkové kvality života pacientů se schizofrenií, ačkoli jejich původ není doposud zcela známý. [27,28]

Výsledkem předchozích dělení a mapování negativních symptomů jsou otázky, zda nejsou negativní symptomy pouze kategorický konstrukt charakterizující odlišnou podskupinu pacientů se schizofrenií (viz.[24,29]) nebo se jedná o určité kontinuum příznaků, které se postupně mění.[30] Pro druhou variantu, tzv. dimenzionální, svědčí studie, které potvrzují přítomnost některých příznaků u blízkých příbuzných pacientů se schizofrenií a u zdravé populace se zvýšeným rizikem schizofrenního onemocnění (viz.[31,32]). V současnosti se ale objevuje podpora jak dimenzionálního, tak kategorického pohledu na negativní příznaky.[26,33,34]

Mezi negativní symptomy nyní řadíme emoční oploštění, alogii, abulii, anhedonii a sociální stažení se.[35–37]

a) Emoční oploštění – redukovaná intenzita a variabilita emoční exprese manifestovaná hlasem a neverbálními způsoby komunikace – zahrnuje intonaci, mimiku a gestikulaci, tělesné pohyby.
b) Alogie (řečová chudost) – snížená kvantita řeči, redukované spontánní reakce a ztráta konverzační plynulosti.
c) Amotivace – deficity v začínání a následném udržení na cíl řízeného chování jako je práce, studium, sport, osobní hygiena a další každodenní úkoly, zejména pokud činnosti potřebují nějaké úsilí (kognitivní i psychické) a plánování. Deficit se projevuje již v přání vůbec provádět jednotlivé činnosti. Často se abulie také dává do souvislosti s apatií a nedostatkem energie.
d) Anhedonie – těšení se na odměnu či na jinou příjemnou zkušenost se zdá být výrazným způsobem a konzistentně narušené (můžeme nazvat jako tzv. anticipační anhedonii) oproti ocenění zážitku samotného (tzv. konzumní anhedonii), u kterého jsou nálezy prozatím nejednoznačné.

e) Sociální stažení se – snížený zájem a motivace jít a ocenit sociální interakce s ostatními lidmi včetně vlastní rodiny a přátel. Také ztráta zájmu o intimní vztahy nezávisle na možných somatických potížích. U dětí se projevuje ztrátou chuti si hrát s ostatními.[35,37]

Zmíněné oblasti vycházejí především z článku od autorů Kirkpatricka a kolektivu,[37] kteří měli výrazný vliv na směřování výzkumu i diagnostiky negativních symptomů. V posledních letech se ale objevuje konsenzus podporovaný Diagnostickým a statistickým manuálem – 5. revizí (DSM V) a faktorovou analýzou negativních příznaků, který dělí negativní symptomy na dvě podskupiny. První skupina obsahuje sníženou emoční expresi (zahrnuje také oploštělý afekt a alogii (ta není v DSM V explicitně zmíněna)). Druhá podskupina je tvořena abulií (zahrnuje amotivaci, anticipační anhedonii a asocialitu). Za povšimnutí také stojí, že chudost řeči a narušení jejího obsahu se v DSM V řadí spíše pod dezorganizaci, což je jedna z dalších jádrových domén u schizofrenie. Je ale stále velmi obtížné určit jasnou hranici mezi jednotlivými symptomy, protože se některé mezi sebou překrývají (například asocialita je způsobena také částečně důsledkem nízké sociální motivace, dále ztráta prozodie a deficity v nonverbální komunikaci jsou také součástí sociální kognice).[22,35,38,39]

Je otázkou, zda do budoucna nebude probíhat další dělení jednotlivých symptomů na jejich další subdomény. Například abulie je jedním z nejčastěji studovaných negativních symptomů, u kterého se autoři soustředí na hodnocení vnitřní motivace jednotlivých pacientů,[40,41] jakou roli v deficitu hraje odměna a její očekávání,[42–44] jak kognitivní deficit přispívá k abulii,[45,46] jaké je propojení mezi afektem a motivací,[47,48] či pozorují celkovou denní aktivitu pacientů.[49] Souběžně u anhedonie se spíše ukazuje, že je u pacientů narušená anticipační než konzumní část.[47]

2.1.5.1 Jak měříme negativní symptomy?

Koncept negativních symptomů se v průběhu posledních let měnil a vyvíjel, neboť pro klinické i výzkumné účely bylo zapotřebí, negativní symptomy nějakým způsobem hodnotit. Nejčastěji se používají psychiatrické škály, které můžeme rozdělit do dvou generací.

1. Generace

- Škála pro hodnocení negativních příznaků (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SANS) byla prohlášena iniciativou NIMH MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) jako nejdůležitější nástroj, který poskytuje nejrozsáhlejší pokrytí všech negativních příznaků.[22] Skládá se z 25 položek

rozdělených do 5 subškál, které vycházejí ze základního rozdělení negativních příznaků od N. Adreasenové.[24,50]

- Škála na hodnocení pozitivních a negativních příznaků (Positive and negative syndrome scale; PANSS) je vytvořena pro hodnocení celkové psychopatologie u pacientů se schizofrenií. Sestává se ze tří subškál, které měří pozitivní (7 položek), negativní (7 položek) a obecnou (16 položek) psychopatologii.[51] Jedná se o nejčastěji používanou škálu pro hodnocení příznaků schizofrenie v klinických studiích.[52]
- Negative symptom assessment (NSA) je nejnovější ze třech zde uvedených škál a byla původně vyvinuta pro hodnocení negativních příznaků u chronických, těžce nemocných a dlouhodobě hospitalizovaných pacientů se schizofrenií. Postupně byla škála modifikována z 26 na 16 položek, zároveň byla vytvořena její 4položková verze. Není ve výzkumné praxi příliš užívaná oproti předchozím zmíněným škálám.[53–55]

2. Generace

   Existence rozmanitosti a rozdílů ve škálách první generace vyvolávalo otázku: „Jaká je tedy správná definice negativních příznaků?“ Zasedání Národního institutu pro mentální zdraví (NIMH) doporučilo vytvoření nových měrných nástrojů, které by doplnily nedostatky z první generace.[56]

- Brief Negative Symptom Scale (BNSS) je stručný nástroj vytvořený především pro klinické studie. Zahrnuje 13 položek, které mohou být administrovány během 15 minut, zároveň má velmi dobrou test-retestovou a vnitřní reliabilitu. Faktorová analýza identifikovala ve škále 2 hlavní faktory skládající se z 1) motivace a potěšení, 2) emoční exprese.[57]
- Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) je škála skládající se ze 13 položek. Postupně byla redukována z 23 na 13 položek, které mají velmi dobré psychometrické vlastnosti, jako je test-retest reliabilita, konvergentní validita s jinými testy na měření negativních symptomů a dobrou diskriminační validitu měřící jiné domény psychopatologie. Vývojáři CAINS nyní navrhují, aby se vyhodnocovala jako dvě škály, přičemž jedna zahrnuje celkovou expresi a druhá motivaci/potěšení.[58]

2.1.5.2 Neuronální substráty související s negativními příznaky

Negativní příznaky odráží narušení v distribuci neuronálních sítí, spíše než narušení nějaké konkrétní oblasti mozku. Odpovídající strukturální i funkční změny jsou často u pacientů pozorovány již v období 1. epizody. S pokračujícím onemocněním dále progredují. Změny jsou pozorovatelné zejména v čelním a temporálním laloku.[59,60] Navzdory mnoha provedeným

studiím je stále velmi obtížné izolovat změny, které souvisejí pouze s negativními příznaky a nejsou spojené s další psychopatologií, např. s narušenou sociální kognicí.[61,62]

Při interpretaci jednotlivých změn by nemělo být automaticky předpokládáno, že změny v jednotlivých oblastech jsou kauzální k negativním příznakům. Mohou být maximálně korelovány. Co se týče změny v distribuci jednotlivých sítí, tak stále nemůžeme plně potvrdit či vyloučit, zda se jedná o důsledek negativních příznaků nebo naopak o přirozenou snahu našeho mozku je kompenzovat. Druhé variantě by pak odpovídala nadměrná aktivace v určitých oblastech, která je u pacientů pozorována ve srovnání se zdravou populací. Také patofyziologické mechanismy, které jsou známy v genezi negativních příznaků, nemusí být nutně stejné s těmi, které následně pozorujeme při dlouhodobějším průběhu onemocnění.[35,63–65] V následujících stranách se zaměřujeme na změny, které pozorujeme u pacientů s negativními příznaky v jednotlivých oblastech a pokusíme se je následně integrovat do jednotlivých sítí.

Amotivace a anhedonie

Jak již bylo popsáno výše, u pacientů se schizofrenií se setkáváme primárně s narušením v oblasti anticipační anhedonie, motivace, úsilí a na cíl řízeného chování. Tyto změny mohou být spojeny s abnormálními operacemi ventrálního striata (ncl. accumbens) a dorzálního striata v interakci s prefrontálním kortexem (PFC). Právě signalizace odměny u pacientů se schizofrenií jsou spojené s menší aktivací ve ventrálním striatu a ventromediálním PFC/orbitofrontálním kortexu (OFC).[35,44,66] Dále ve zpracování odměny, v emočním zpracování a v sociální kognici hraje důležitou roli anteriorní inzulární kortex s projekcemi do OFC a ventrálního striata, které je recipročně propojené s amygdalou. U pacientů se schizofrenií jsou narušené jednotlivé objemy těchto oblastí i jejich funkční aktivita.[67] Motivační deficit lze u pacientů rozdělit do několika jednotlivých podtříd, které jsou spojené primárně s oblastmi PFC a striata. Prvním jádrovým prvkem motivace je vnímaná hodnota odměny ve vztahu k vlastním potřebám. Právě interakce OFC a ncl. accumbens a dopaminergní mechanismy hrají při tomto výpočtu velmi důležitou roli. U pacientů se schizofrenií se ukazují tyto oblasti aberantní, což vypovídá o narušené funkci výpočtu možné odměny. Chybné kódování spojené s očekávanou odměnou dále zahrnuje inzulární kůru, amygdalu a hippocampus.[47,68] Druhým jádrovým prvkem je optimální úsilí a vůle pro získání odměny. Jejich výpočet je spojen s anteriorním cingulem a ncl. accumbens a opět s dopaminovou signalizací. Jejich funkční integrita je velmi důležitá pro optimálně věnované úsilí pro dosažení určité odměny, přičemž u pacientů se schizofrenií vidíme také narušenou funkční konektivitu

mezi těmito oblastmi.[34,68] Třetím prvkem je udržení na cíl řízeného chování pro dosažení odměny. Tato funkce je spojena s dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC), vnitřními dopaminergními, adrenergními a dalšími mechanismy souvisejícími s exekutivními funkcemi a tzv. top-down kontrolou, která má napomoci se zvýšením na odměnu orientovaného chování. Abnormální aktivita DLPFC u pacientů se schizofrenií spíše souvisí s narušenými exekutivními funkcemi (koordinací, organizací a plánováním) a deficitem v iniciaci a udržením na cíl řízeného chování.[67–69]

Na anhedonii a amotivaci tak dle výše uvedených poznatků lze pohlížet spíše jako na narušené integrační kortiko-striatální procesy, které jsou nezbytné pro dosažení odměny a anticipačního potěšení. Tyto deficity jsou také spojeny s anomáliemi ve zpracování emočních stimulů neurokognitivních operací, které zahrnují temporální lalok, inzulární kortex, amygdalu a hippocampus.[35,67]

Sociální stažení se

V sociálním stažení hrají určitou roli také struktury, které jsme popsali výše, související s nedostatkem motivace a odměny (i v sociálních situacích). Důležitou roli zde hraje také striatum a ncl. accumbens a oblasti související s regulací oxytocinu. Právě oxytocin podporuje sociální chování a sociální motivaci prostřednictvím akce v ncl. accumbens a amygdale. Do narušené sítě modulující oxytocin u pacientů se schizofrenií dále řadíme superiorní temporální gyrus, inferiorní frontální gyrus, PFC a inzulární kortex.[69–71] V těchto oblastech také pozorujeme kanabinoidní signalizaci v interakci s PFC, což může také přispívat k narušené sociální kognici.[72] Pozorování těchto neurochemických operací tak ukazuje na narušenou komunikaci frontokortiko-subkortikálních okruhů u pacientů se SCH, což má za následek narušenou sociální kognici a sociální stažení se.[35]

Emoční oploštění

Mimo již zmíněné oblasti jako je ventromediální PFC, DLPFC, anteriorní cingulum a temporální kortex, dále u pacientů se schizofrenií pozorujeme anomální aktivaci v reakci na pozitivní či negativní emoční stimuly v amygdale a v dorzálním striatu a hipokampu/parahipokampálním gyru. Souběžně je také pozorována narušená konektivita mezi PFC a limbickým systémem.[35,69]

Alogie

Je velká pravděpodobnost, že u pacientů se schizofrenií je dysfunkční síť, která je spojená s verbální expresí zahrnující PFC, temporální, parietální a okcipitální kortex. Bohužel specifické neuronální koreláty k alogii (resp. snížené verbální fluenci) doposud chybí.[73,74]

Narušení frontálních a temporálních oblastí: strukturální zobrazování

- Frontální oblasti

U pacientů je zmapována nesourodá redukce šedé hmoty ve frontálních oblastech. Nejčastěji byla redukce pozorována v oblasti OFC, anteriorního cingulárního kortexu (aCC) a inferiorním frontálním gyru. Tyto oblasti jsou spojovány s narušeným mechanismem odměny a sociální kognicí, přičemž aCC je jeden ze základních uzlů salientní sítě; součást kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčky.[62,75]

Co je zajímavé, tak v oblasti DLPFC naopak pozorujeme pouze minimální změny v redukci šedé hmoty, což je často v rozporu s klinickým pozorováním. Tato oblast se spojuje s na cíl řízeným chováním a jeho následným udržením. Tato složka je u abulických pacientů výrazně narušena. Změny v DLPFC také příliš nekorelují s vážností negativních příznaků. Spíše se popisuje jejich korelace s kognitivní dysfunkcí.[66,73]

Naopak v bílé hmotě jsou pozorovány četné změny, které ukazují na sníženou konektivitu mezi jednotlivými oblastmi v PFC, i mezi propojením PFC s dalšími oblastmi jako je insula, striátum, temporální laloky atd.[73,76]

- Temporální oblasti

V temporálním laloku je u pacientů pozorován pokles objemu šedé hmoty, především v superiorním temporálním gyru, který je poměrně konzistentně spojován s negativními příznaky.[77] Změny objemu šedé hmoty v superiorních temporálních a inferiorních frontálních oblastech byly pozorovány i u pacientů před vypuknutím 1. ataky.[76] Temporální oblasti hrají velmi důležitou roli v sociální kognici, zahrnující integraci jazyka a rozpoznávání obličeje.[78–80] Tyto nálezy i jejich klinické projevy právě pozorujeme u pacientů s negativními příznaky. Především se jedná o sníženou verbální expresi, narušenou sociální kognici, narušené rozpoznávání emocí v tváři druhých.

V analýze bílé hmoty pozorujeme narušenou konektivitu s frontálními i parietálními oblastmi. S. Galderisi a kol.[81] i A. Voineskos a kol.[82] považují narušení konektivity bílé hmoty u pacientů jako neurobiologický marker deficitního subtypu pacientů, kteří mají narušené emoční

zpracování a expresi, sociální kognici a další funkce související se socio-emočním fungováním. Abnormality ve fasciculu uncinatu vedou k narušené komunikaci mezi orbitofrontálními a temporálními oblastmi, což pravděpodobně ve výsledku ovlivňuje výměnu informací zahrnujících hodnotu předpokládané odměny (hraje roli v abulii). Tato změna ale byla pozorována pouze u pacientů, kteří byli deficitní, tzn. měli negativní příznaky v popředí.[83]

Temporální oblasti můžeme spojit i s pozitivními symptomy jako jsou sluchové halucinace či s dezorganizací. Změny zde byly také spojovány s celkovou závažností onemocnění.[84,85]

Resumé – schizofrenie jako narušení jednotlivých sítí a komunikace mezi nimi?

V poslední době se rozvíjí sumarizace poznatků z jednotlivých oblastí do jednotlivých sítí, u kterých se snažíme o porozumění komunikace mezi nimi. Jak je vidět z předchozích odstavců, tak u schizofrenie není narušení pouze jedné konkrétní části mozku, ale jedná se o poměrně široký komplex anatomických i funkčních změn. V této části si nastíníme dosavadní poznatky týkající se tří důležitých sítí: default mode sítě (DMN), salientní sítě (SN) v kontextu kortiko-striatální-thalamo-kortikální smyčky a centrální exekutivní sítě (CEN).

- Default mode síť (DMN)

DMN je s největší pravděpodobností klidová síť, která ukazuje robustní aktivitu během klidového stavu spíše než během plnění nějakého kognitivního úkolu. Je aktivována ve chvílích, ve kterých je člověk bdělý a připravený, aktivuje se i během introspektivně orientovaných kognitivních procesů, jako je sebe-reference a reflektování vlastní aktivity. Součástí DMN jsou posteriorní cingulární kortex a přilehlý precuneus (pCC/PCUN), mediální prefrontální kortex (mPFC), meziální, inferiorní temporální laloky (mTL/iTL) a inferiorní parietální lalok (iPL).[86,87]

U pacientů se schizofrenií se objevuje aberantní aktivita této sítě, při které nedochází k její plné deaktivaci v rámci pozornostních úkolů. Pacienti mají ve srovnání se zdravou populací sníženou konektivitu mezi pCC a dalšími oblastmi zahrnujícími mPFC, lateralní parietální cortex a mozečkové oblasti. Pozitivní příznaky jsou kladně asociovány s funkční hyperkonektivitou v pCC, dále se sluchovou a pozornostní částí kortexu zahrnující bilaterální temporální gyrus, premotorické oblasti. Negativní příznaky negativně korelovaly s konektivitou pCC a pravým superiorním temporálním gyrem, anteriorním cingulárním kortexem a premotorickými oblastmi a s levým inferiorním frontálním gyrem.[88] Hyperaktivita a snížená deaktivace DMN u medikovaných chronických pacientů je spojována právě s negativními příznaky.[89] Studie také referovaly, že pacienti se schizofrenií mají zvýšenou funkční konektivitu některých DMN

oblastí jako je pCC, mPFC a iPL do ventromediálního PFC během sefebereflektujících úkolů, ale je u nich nižší integrita bílé hmoty v anatomických spojeních oproti zdravé populaci. Může se tak jednat o synaptické změny, které indukují nižší integritu neuronálních vláken a vedou ke kompenzační funkční hyperkonektivitě jako funkční neuronální odpovědi na anatomické deficity.[90,91]

- Salientní síť (SN) a kortiko-striato-thalamo-kortikální okruh (CSTC)

Uzly SN jsou v dorzálním anteriorním cingulárním cortexu (dACC) a bilaterálně v anteriorní inzule (AI). Dále mají projekce do podoblastí DLPFC iPL, nucleu caudatu, mediodorzálních thalamických jader (MDN) a do dopaminergních jader v mozkovém kmeni. Dohromady tvoří tyto struktury CSTC okruh, který je aktivován salientními stimuly. SN pomáhá přepínat mozku mezi introspektivní funkcí DMN a externě zaměřenou, na úkol orientovanou funkcí CEN.[75,92]

U pacientů se schizofrenií pozorujeme strukturální abnormality ve většině jednotlivých uzlů CSTC, což pravděpodobně souvisí i s redukcí integrity SN. Vede to také k dysfunkčnímu přepínání mezi jednotlivými sítěmi – SN, DMN a CEN. Separátně je každá z těchto oblastí salientní sítě spojena se sebeuvědoměním, tělesnou percepcí a základní kognicí. AI hraje důležitou roli v odpovědi a prožívané emoční zkušenosti a úroveň její aktivity koreluje s valencí stimulu. AI je také zapojena do emoční percepce a pomáhá s výběrem reakce při procesu rozhodování se. Striatum podél celých basálních ganglií a jeho spojení s mozečkem je důležité pro koordinaci a sekvencování rozdílných funkcí PFC od cílové formace exekutivních funkcí po kognici a výběr specifické akce a pohybu. Zatímco ventrální striatum je zahrnuto v odměně a motivaci, centrální a dorzální striatum zahrnující nucleus caudatus a putamen hrají roli v kognici a exekutivních funkcích. MDN thalamu je řídící jádro s reciprocním spojením do oblastí mPFC, které pomáhá s flexibilním výběrem akce pomocí integrací procesů z kortikálních, limbických oblastí a z bazálních ganglií. Ztráta funkční komunikace mezi MDN a mPFC je vidět ve ztrátě behaviorální flexibility, učení se a narušeném rozhodování se. Dopaminové projekce hrají důležitou roli při na odměnu orientovaném učení se, na cíl zaměřeném chování, zpracování motivačních stimulů během zaměřené pozornosti na pozitivní, adaptivní či odměňující environmentální stimuly.[75,93–96] Právě díky narušené integritě SN a CSTC smyčky můžeme vidět všechny výše popsané funkce u pacientů se schizofrenií narušené, především v podobě negativních příznaků a kognitivních narušeních.

- Centrální exekutivní síť (CEN)

CEN má několik názvů, v literatuře se můžeme setkat s pojmy jako „task positive network“, „temporo-parietální síť“ či „pozornostní síť“. CEN je aktivována během sociální kognice a exekutivního zpracování podnětů. Dalo by se říci, že je aktivována, když se snažíme soustředit a kognitivně zpracovávat externí podněty. Mezi její hlavní oblasti patří DLPFC a posteriorní parietální kortex (pPC), zejména okolí intraparietálního sulku (IPS).[96,97] Někteří autoři ještě k tzv. „task positive network“ přiřazují bilaterální mediální temporální gyry a suplementární motorické oblasti.[98,99] Aktivita CEN je antikorelována s aktivitou DMN u zdravé populace.[96,97] Právě abnormálně zvýšená anti-korelace mezi oběma sítěmi může vést k přílišnému přepínání mezi introspektivními a exterospektivními procesy v klidovém stavu mozku u pacientů.[100]

Jednotlivé nálezy jsou poměrně rozmanité a heterogenní a je otázkou, zda nezvážit dekonstrukci jednotlivých negativních příznaků, na elementárnější jednotky a pro ně následně hledat možné neurobiologické koreláty jak navrhují autoři článku[81]. Nebo naopak pojmout negativní příznaky jako aberantní rozložení a komunikace mezi jednotlivými sítěmi. Terapeutickou intervencí by pak mohla být snaha tyto sítě ovlivnit a pomoci normalizovat jejich funkce. Právě jednou z metod, u které se prokázalo, že dokáže zlepšit integritu a konektivitu v rámci SN, je repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

2.2 Transkraniální magnetická stimulace

Od sestrojení prvního v praxi použitelného přístroje transkraniální magnetické stimulace (TMS) v roce 1985 Anthony Barkerem a jejího následného zavedení do klinické praxe prvními studiemi z let 1996–1997, se její klinické využití poměrně rychle rozrostlo. Stále zůstává indikována primárně pro léčbu deprese. V literatuře se dnes už ale můžeme setkat s její výzkumně-terapeutickou aplikací v léčbě sluchových halucinací či negativních symptomů u pacientů se schizofrenií, léčbou různých závislostí (primárně na nikotinu a kokainu), obsedantně kompulzivní poruchy a úzkostných poruch.[101] V následujících stranách projdeme základní principy TMS a její parametry, nežádoucí účinky a jak vypadá její současné využití u pacientů se schizofrenií, primárně v léčbě negativních příznaků.

2.2.1 Princip a historie TMS

Již v roce 1831 přišel Michael Faraday se zákonem elektromagnetické indukce, stanovujícím, že časově proměnlivý (střídavý) proud vytváří magnetické pole, které může dále indukovat sekundární elektrický proud ve vodiči nacházejícím se v bezprostřední blízkosti. Tento princip elektromagnetické indukce využil v roce 1985 Anthony Barker při sestrojení prvního přístroje pro TMS. Zpočátku byl problém s přehříváním přístroje a jeho hlučností. V průběhu 30 let se tyto technické nedostatky překonaly a přístroj se začal široce používat v klinické praxi pro opakovanou (repetitivní) stimulaci mozku.[101,102]

Samotná stimulace pak vypadá tak, že pacient se pohodlně posadí do křesla a nad stimulovanou oblast se umístí stimulační cívka, kterou prochází střídavý elektrický proud, jenž vyvolává magnetické pole kolmé vůči proudu v cívce. Jednotlivé měkké tkáně v oblasti hlavy a lebka mají pouze mírný odpor vůči magnetickému poli, které prochází bez potíží až k vodivé tkáni mozku. Zde již dochází k indukci sekundárního elektrického proudu a při dostatečné intenzitě pulzu dojde následně k vyvolání akčního potenciálu, který se šíří pomocí jednotlivých neuronů. Výsledek stimulace se odvíjí od nastavení jednotlivých stimulačních parametrů.[103,104]

2.2.2 Parametry stimulace

V literatuře se můžeme setkat s několika různými typy stimulací. Jednopulzová (single-pulse) a dvoupulzová (double-pulses) stimulace slouží primárně k hodnocení fyziologie kortikálních oblastí včetně měření jejich excitačních a inhibičních mechanismů, konektivity a plasticity. Tato stimulace se spíše využívá diagnosticky a výzkumně než terapeuticky, a je několika autory navrhována jako nástroj pro vytváření modelů neuropsychiatrických onemocnění s potenciálem ovlivnit následně klinickou praxi.[105,106]

Pokud pulzy opakujeme s určitou frekvencí, jedná se již o tzv. repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS). Ta se využívá v léčbě neuropsychiatrických poruch a je schválena Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Úřadem pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) pro léčbu depresivní poruchy.[101] V České republice je rTMS dle Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP ČR) určena k léčbě neuropsychiatrických onemocnění bez přímého specifika.[107]

Zda se jedná o stimulaci vysokofrekvenční či nízkofrekvenční určuje počet pulzů za sekundu, resp. frekvence měřená v hertzích (Hz). Nízkofrekvenční stimulace (1Hz a méně) se používá primárně k inhibici stimulované oblasti, a naopak vysokofrekvenční stimulace (> 5 Hz)

se aplikuje k excitaci stimulované oblasti. Dalším parametrem je tzv. intenzita individuálního klidového motorického prahu (resting motor threshold; MT).[101,103,104] Tento parametr se měří před započetím každé terapeutické stimulace a jeho pomocí je určována intenzita stimulace. Způsobů měření MT je několik. Nejčastěji se však používá Rossini-Rothwellova metoda, která MT definuje jako nejnižší intenzitu stimulace v oblasti primárního motorického kortexu, která vyvolá kontrakci svalu (nejčastěji musculus abductor pollicis brevis) alespoň v pěti z deseti pokusů.[108] K dalším parametrům patří „train“. Tento pojem nemá prozatím přímý český ekvivalent, šlo by ale místo něj použít pojem „délka série pulzů“ (měřená v sekundách). Po „trainu“ následuje vždy „intertrain interval“, což je časová mezera (také měřena v sekundách), ve které je pacient v klidu a nedostává žádné pulzy. Počet trainů během jednoho stimulačního sezení je volitelný a ovlivňuje tak i celkový počet pulzů absolvovaných pacientem během jednoho sezení.[59,60] Dalšími stimulačními parametry je zvolená stimulační oblast, typ stimulační cívky (nejčastěji se používá tzv. osmičková cívka; využívané jsou ale i tzv. H-coil, kónická a oválná cívka).[103] Další parametr je celkový počet stimulačních sezení a jejich rozložení v čase. Nejčastěji se používá jedna stimulace za jeden pracovní den po dobu 10–30 dnů,[109] což je ale náročné na čas pacienta i personálu.

2.2.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky

rTMS se jeví jako léčba poměrně dobře snášená a bez vážnějších vedlejších účinků. Jsou ale i absolutní kontraindikace, při kterých by rTMS neměla být použita. Jedná se o pacienty s implantovaným kovem v kraniu mimo úst. K dalším kontraindikacím patří epileptický záchvat v anamnéze, při němž je mírně vyšší riziko, že záchvat můžeme pomocí rTMS znovu vyvolat (výskyt epileptického paroxysmu byl u 1,4–2,9 % pacientů, kteří trpěli epilepsií a podstoupili rTMS).[104,110] S vyšším rizikem vyvolání epileptického záchvatu se můžeme setkat např. i u zvýšeného intrakraniálního tlaku, proběhlé ischemii mozku v anamnéze. Jako relativní kontraindikace se dá považovat zavedený pacemaker a těhotenství. Již ale bylo provedeno několik studií u pacientů se zavedeným pacemakerem. Při stimulaci těchto pacientů je určitě nutné dle autorů zvýšené opatrnosti, i přesto však hodnotí rTMS jako užitečnou léčebnou metodu i u pacientů s pacemakerem.[111,112] Stejně tak již bylo provedeno rTMS u několika těhotných žen v indikaci pro léčbu deprese.[113,114] rTMS je hodnocena jako bezpečná a dobře snášená, brána jako potenciální možnost léčby deprese během těhotenství, prozatím pro nedostatek studií s úrovní účinnosti C (potenciálně účinná ale nebyl doposud proveden dostatečný počet studií).[114]

Nejzávažnějším negativním účinkem rTMS je indukce epileptického záchvatu. Jedná se však o velmi vzácný nežádoucí účinek, který se objevil méně než u 1 % stimulovaných pacientů.[104] Takovýto záchvat se celosvětově objevil pouze v několika desítkách případů. Vyskytuje se během stimulace či chvíli po ní a jedná se o jednorázový záchvat bez rizika rozvinutí epilepsie. Další nežádoucí účinek se objevuje zhruba u 10–30 % stimulovaných pacientů a jedná se o mírnou bolest v místě stimulace, která je přechodná a lze redukovat např. dočasným snížením intenzity léčby. Zřídka kdy vede k předčasnému ukončení léčby. Stejně tak se vyskytuje bolest hlavy po proběhlé stimulaci, která není pouze lokálního charakteru. Většinou spontánně do 2 hodin odezní, případně se dají použít i perorální analgetika. Při vyšších intenzitách produkuje stimulační cívka zvuk až okolo 140 decibelů. Může tak dojít u pacientů k přechodnému snížení sluchového prahu. Doposud ale bylo popsáno také pouze v několika případech.[101,104] U psychiatrických pacientů se pak několikrát objevil přesmyk do mánie (či hypománie),[115] výrazné zhoršení nálady[116] či zhoršení pozitivních příznaků u pacientů se schizofrenií.[117]

2.2.4 Intenzivní rTMS (I-rTMS)

V poslední době se v odborné literatuře objevuje čím dál více pojem intenzivní či akcelerovaná rTMS. Jedná se o provedení stimulace několikrát denně s určitými časovými rozestupy. Pacient tak absolvuje stejný počet sezení za kratší časový úsek. Například třítýdenní stimulace, při které probíhá jedno sezení za den, může být „zkrácena“ tak, že proběhnou za den v určitých časových rozestupech tři stimulační sezení. Pacient tak může být hospitalizovaný pouze týden, a ne celé tři týdny.[118–120] Předchozí neurofyziologické důkazy naznačovaly, že vyšší účinek rTMS na kortikální excitabilitu je dosažen, jestliže následující rTMS sezení následuje do 24 hodin,[121] což spíše podporuje snahu o intenzifikaci léčby.

I-rTMS s sebou ale přináší několik dalších otázek, např. kolik stimulačních sezení za den je ještě optimálních? Kolik pulzů naráz může pacient absolvovat, případně v jakém časovém rozmezí? Jaké je ideální časové rozmezí mezi jednotlivými stimulacemi? Dále v porovnání s delším jednodenním stimulačním designem je otázkou, zda-li jsou ekvivalentní protokoly stejně účinné, případně, jak dlouho vydrží jejich účinek v čase.[122]

Stále ale chybí studie, které by na výše položené otázky dokázaly odpovědět. Doposud vyšlo pouze několik studií, týkajících se intenzivní či akcelerované rTMS. V roce 2017 byla publikována meta-analýza zabývající se rTMS u deprese, která hodnotila akcelerovanou rTMS

jako neúčinnou oproti placebu (souhrnný relativní poměr (OR) = 1,00 interval spolehlivosti (CI) 95% CI = 0,02–55,27).[123] Nutno podotknout, že v rámci intenzivní rTMS ale vycházela pouze z jediné studie z roku 2013,[124] což ukazuje na generalizaci, která o celkové účinnosti akcelerované rTMS příliš nevypovídá. V roce 2018 vyšla první meta-analýza zabývající se pouze intenzivní rTMS u pacientů s depresí. Mapovala celkem jedenáct studií, které byly velmi heterogenní. Počet sezení v jednotlivých studiích varioval od 2 až po 10 za den, celková dávka pulzů se pohybovala od 15000 do 90000 pulzů, jednotlivé stimulační protokoly byly velmi rozdílné. Pokud autoři zahrnuli všechny studie (i otevřené) byla velikost účinku (Hedgesovo g) 1,27 (95% CI = 0,902–1,637). Při zahrnutí pouze dvojitě slepých studií se jejich počet redukoval na tři a kumulativní velikost účinku byla 0,39 (95% CI 0,005–0,779). Autoři tak hodnotí I-rTMS jako účinnou v redukci depresivních symptomů a dále jako bezpečnou a dobře snášenou metodu.[125] Doposud také vyšla pouze jediná studie, která porovnává účinek I-rTMS se stejnou dávkou pulzů u jednodenního stimulačního designu.[126] Dochází k závěrům, že I-rTMS je stejně účinnou jako standardní rTMS, pacienti u ní ale popisují větší míru diskomfortu. Doposud vyšla také pouze jedna studie využívající I-rTMS 2krát denně u 130 pacientů s depresivní poruchou, která ukazuje na urychlení antidepresivního účinku oproti klasické jednodenní stimulaci. Znatelné rozdíly (měřeny Beckovou škálou na měření deprese II; BDI II) jsou viditelné již v prvním týdnu (group time interaction – změna skupiny v čase, $Z = 3{,}57$, $p < 0{,}001$). Autoři studie docházejí k závěru, že stimulace 2krát denně se jeví schopna dosahovat stejných výsledků jako stimulace 1krát denně, redukuje celkovou délku stimulace přibližně o polovinu a urychluje antidepresivní účinek.[127] K podobným výsledkům docházejí i další autoři, kteří se přiklánějí k závěru, že I-rTMS šetří celkový čas, případně zkracuje potřebnou dobu, po kterou musí pacienti dojíždět na stimulaci.[128]

Doposud byla vysokofrekvenční I-rTMS použita u pacientů s depresivní poruchou,[129–133] suicidálními ideacemi,[119,132] závislostí na alkoholu.[134] Dále se I-rTMS objevila v kazuistikách v léčbě bipolární afektivní poruchy[135,136] a mentální bulimie.[137] U většiny těchto diagnóz (mimo závislosti na alkoholu) měla stimulace pozitivní výsledky, dle kterých se pacienti zlepšili oproti počátku a došlo u nich ke snížení závažnosti symptomů. Stimulační protokoly trvaly od 2 do 20 dní, ve kterých pacienti absolvovali od 2 do 10 stimulačních sezení denně, nejčastěji 10 až 20Hz stimulace. Celkový počet pulzů se pohyboval od 10 000 do 120 000. Nejvíce absolvovali pacienti 18 000 pulzů za den.[119]

Nejčastěji zmiňovaný nežádoucí účinek stimulace je bolest hlavy a prožívaný diskomfort během stimulace.[118,129,130,132,133,135,138] Bolest hlavy ale vždy spontánně po chvíli odezněla,

případně reagovala velmi dobře na malou dávku per orálních analgetik (obvykle na paracetamol). Ze závažnějších nežádoucích účinků stimulace se objevilo zvýšení suicidálních myšlenek v jednom případě,[118] přechod do mánie ve dvou případech,[139] v jednom případě depersonalizace[140] a mírné popálení kůže také v jednom případě.[119] Je důležité zmínit, že se jednalo o velmi ojedinělé případy, u kterých se mimo depersonalizaci neobjevily žádné další nežádoucí účinky I-rTMS než jsou popsány již v bezpečnostních manuálech pro užití jednodenních stimulačních protokolů.[101,104,141]

2.2.5 TMS v léčbě negativních příznaků a využití v neurofyziologickém výzkumu u schizofrenie

TMS se u pacientů se schizofrenií používá nejen pro výzkumné účely a léčbu negativních symptomů, ale také pro léčbu pozitivních symptomů, tzn. přetrvávajících sluchových halucinací. V této indikaci se ale používá nízkofrekvenční rTMS většinou cílená na oblast temporo-parietálního kortexu. Blíže popisovat použití rTMS v léčbě sluchových halucinací je mimo zaměření této disertační práce, takže odkazujeme čtenáře na výsledky posledních meta-analýz.[101,142] V následujícím textu se tedy budeme věnovat pouze využití TMS v neurofyziologickém výzkumu u pacientů se schizofrenií a současnými poznatky v léčbě negativních příznaků.

2.2.5.1 TMS v neurofyziologickém výzkumu schizofrenie

Pomocí TMS můžeme hodnotit neurofyziologii jednotlivých oblastí mozku. Nejčastěji je využívána jednopulzová TMS či tzv. párová TMS. Párová TMS znamená, že jsou aplikovány dva pulzy ve velmi krátkém časovém intervalu. Většinou je jeden s vyšší intenzitou a druhý s nižší intenzitou, než je intenzita MT. Pomocí těchto vyšetření můžeme sledovat kortikální excitabilitu a excitační mechanismy, šíření pulzu v jednotlivých oblastech a potřebný kondukční čas, konektivitu a plasticitu cílové oblasti.[101,106]

Jedním ze zkoumaných faktorů je tzv. kortikální inhibice (CI), která je definovaná jako neurofyziologický mechanismus, pomocí kterého GABAergní (kyselina gama-aminomáselná) interneurony ovlivňují aktivitu dalších neuronů. U pacientů se schizofrenií jsou často odlišné nálezy v CI oproti zdravé populaci. Jedním ze způsobů, jak CI měřit, je pomocí klidové kortikální periody (CSP). CSP se měří tak, že se aplikuje nadprahový pulz (většinou 150 % MT) do primární motorické (M1) oblasti, která je zároveň aktivována volním pohybem.

V danou chvíli lze na elektromyelogramu (EMG) pozorovat útlum volní aktivity a trvání tohoto útlumu je právě měřítkem CI a je spojováno s $GABA_B$ neurotransmisí.[143] U pacientů se schizofrenií se zdá být CSP rozdílná oproti zdravé populaci, a to především v počátku onemocnění.[144] V meta-analýze jedenácti studií zkoumajících CSP ale nebyl nakonec nalezen rozdíl mezi pacienty se schizofrenií a zdravou populací [105], zároveň další meta-analýza zpracovává studie, ve kterých byla CSP delší, ale i kratší u pacientů se schizofrenií oproti zdravé populaci.[143] Výsledky jsou tak nejednoznačné. Většina studií již ale probíhala na pacientech s medikací. Antipsychotická medikace CSP spíše normalizuje.[145,146] Je tedy otázkou, jak se tento parametr vyvíjí v průběhu onemocnění. Dle review L. Ustohal z roku 2017 dochází v longitudinálních studiích po podání antipsychotické medikace k prodloužení CSP intervalu, nejvýrazněji po klozapinu.[147] $GABA_B$ neurotransmise by měla být měřena i pomocí tzv. dlouhointervalové kortikální inhibice (LICI). Při ní je aplikován nadprahový stimulus následovaný po 100 ms podprahovým pulzem. V dostupných meta-analýzách ale nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v tomto parametru u pacientů se schizofrenií ve srovnání se zdravou populací.[105,143] Jednalo se o studie, které měřily daný parametr v oblasti primárního motorického kortexu. Jedna studie, která měřila tento parametr v oblasti DLPFC ale našla signifikantní rozdíly pacientů se schizofrenií oproti zdravé populaci, přičemž u pacientů se schizofrenií byla pozorována narušená inhibice.[148] Další možností, jak měřit CI je pomocí krátkého intervalu kortikální inhibice (SICI), který je spojován s měřením $GABA_A$ neurotransmise. SICI je měřena pomocí prvního podprahového pulzu, za kterým ve velmi krátkém intervalu (1–5 ms) následuje nadprahový pulz do oblasti primárního motorického kortexu. Pomocí EMG měříme výslednou amplitudu, která by měla být menší než amplituda klasického, magneticky evokovaného potenciálu (MEP) zhruba o 50–90 %.[106] U pacientů se schizofrenií je SICI redukováno oproti zdravé populaci. Lze tak pozorovat i podstatně vyšší MEP amplitudu druhého pulzu. Jedná se asi o jeden z nejrobustnějších nálezů,[105,143] u kterého i výsledná MEP amplituda koreluje se závažností pozitivních příznaků.[149] Další zkoumaný parametr je intrakortikální facilitace (ICF), která je spojována s neurotransmisí kyseliny N-methyl-D-asparagové (NMDA). Měří se pomocí podprahového podmiňovacího stimulu následovaného po 20 ms nadprahovým stimulem. Pacienti se schizofrenií se však neliší oproti zdravé populaci v tomto parametru.[105,143]

U pacientů se schizofrenií je tak znatelná abnormalita v SICI, což ukazuje na dysfunkční inhibici spojenou s $GABA_A$ neurotransmisí. Dysfunkční kortikální inhibice může být spojena s mediací pozitivních symptomů, přičemž byla v jedné studii zmapována i v prefrontální

oblasti.[148] Do budoucna se tak jeví využití neurofyziologických parametrů měřených pomocí TMS jako využitelné v klinickém sledování a následně v terapii schizofrenie.

2.2.5.2 Mechanismus účinku rTMS u negativních příznaků

Přesný mechanismus účinku rTMS stále není plně znám. Je ale publikováno několik studií, které se tomuto tématu věnují.

Pomocí opakovaných pulzů můžeme vyvolat přetrvávající zvýšení nebo snížení (záleží na zvoleném stimulačním protokolu) aktivity synapsí stimulovaných neuronů skrz mechanismus dlouhodobé potenciace či naopak deprese stimulované oblasti. Tyto základní mechanismy by však měly být brány stále jako relativní, protože zvýšený MEP po „excitačním" vysokofrekvenčním rTMS může být ve skutečnosti pouze výsledkem poklesu GABA kyseliny, která zprostředkovává intrakortikální inhibici. Může se tak spíše jednat o „inhibici inhibice" než o přímé zesílení excitability mozkové kůry.[101]

Vysokofrekvenční rTMS zvyšuje kortikální excitabilitu a ovlivňuje metabolickou aktivitu neuronů a může vyvolat změny v jednotlivých nervových drahách zahrnujících dopamin, 5–hydroxytryptamin, glutamát a některé další neurotransmitery.[150] Animální i lidské studie popisují po vysokofrekvenční rTMS v oblasti PFC zvýšené uvolnění dopaminu v oblastech bazálních ganglií. Konkrétně studie se selektivním antagonistou D2 receptorů 11C–raclopridem ukázala, že stimulace levého DLPFC indukuje uvolnění dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu. rTMS by také měla normalizovat fungování adrenokortikální osy, redukovat výdej kortikotropin uvolňujícího faktoru (corticotropin releasing factor; CRF), adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kortikosteronu.[151,152] Dále byl popsán zřejmý vliv rTMS na různé receptory, právě jako je 5–hydroxytryptamin, stejně jako vliv na genovou expresi regulující neuronální excitabilitu v různých oblastech mozku.[141] V animálních studiích je také popsán neuroprotektivní vliv rTMS, především na zvýšení hladiny mozkového neurotrofického faktoru (BDNF) v oblastech hipokampu a v oblasti gyru dentatu.[153,154] Pomocí rTMS můžeme také modifikovat změnu exprese glutamátové kyseliny dekarboxylázy, což je syntetický enzym prekurzoru GABA. Toto zjištění se zdá být důležité, neboť se ukázalo, že závažnost negativních příznaků je také inverzně spojena s vazbou benzodiazepinů na jednotlivé receptory v mediálních frontálních oblastech.[155]

U zdravé populace jsou důkazy, že stimulace uzlů ze salientní sítě a kortiko-striato-thalamo-kortikálního okruhu, jako jsou např. DLPFC či dorzomediální prefrontální kortex

(dmPFC)/dACC, může zvýšit nebo snížit kontrolu jednotlivých impulzů a zlepšit kognitivní zpracování jednotlivých úkolů i v rámci exekutivních funkcí.[75] Lze tak hypotetizovat, že stimulací těchto uzlů posilujeme kognitivní kontrolu a zlepšujeme integritu salientní sítě.[75,156] Díky funkční magnetické rezonanci (fMRI) a zobrazování závislému na úrovni krevního kyslíku (BOLD) můžeme také vidět šířící se aktivaci po rTMS pulzech v oblasti DLPFC i do kontralaterální oblasti DLPFC a do oblasti dorzálního nucleu caudatu, thalamu.[157,158] Při léčbě negativních příznaků je právě DLPFC nejčastěji stimulovaným místem.[1]

Dostupné neurozobrazovací studie ukazují, že rTMS neaktivuje pouze stimulační místo ale také přidružený subkortikální okruh. Tyto aktivace jsou často doprovázeny změnou v dopaminové neurotransmisi v subkortikálních projekčních zónách stimulované oblasti, např. rTMS kortikálních oblastí SN moduluje také aktivitu v subkortikálních komponentech této sítě.[75]

U pacientů se schizofrenií často pozorujeme narušení ve smyslu konektivity kortikálních a limbických oblastí, přičemž pomocí rTMS můžeme teoreticky ovlivnit hypofrontalitu (nejen zlepšením metabolismu glukózy a kyslíku ve stimulované oblasti), zlepšit integritu v rámci jednotlivých sítí – především i SN a snažit se tak normalizovat neurotransmisi dopaminu.

2.2.5.3 rTMS a vliv na negativní příznaky

V této části mapujeme postupně různé výsledky a doporučení z osmi meta-analýz, které doposud vyšly. Na závěr této podkapitoly jsou vypracována výsledná doporučení ohledně stimulačních parametrů pro zvýšení účinnosti rTMS ze současné literatury. Také zde zmiňujeme, u jakých pacientů se objevuje větší účinek rTMS.

První meta-analýza z roku 2009 od C. Freitas a kol. mapuje celkem osm studií, ve kterých bylo použito rTMS pro léčbu negativních příznaků u pacientů se schizofrenií. Studie analyzovala účinek rTMS testováním pacientů před a po stimulaci. Hodnotila velikost účinku Cohenova d jako střední při použití modelu náhodného efektu (d = 0,58; 95% interval spolehlivosti (CI) = 0,11–1,04; p = 0,014) a střední velikost účinku byla nalezena i při použití fixního modelu efektu (d = 0,49; 95% CI = 0,17–0,82; p = 0,003). Test na heterogenitu mezi studiemi nebyl signifikantní, ale dosahoval trendu ke statistické signifikanci (Q7, $\chi 2$ = 12,64; p = 0,081). Autoři tak dochází k závěru, že aktivní rTMS v oblasti DLPFC má mírnou až střední velikost účinku ve snížení negativních příznaků. Při porovnání pěti kontrolovaných dostupných studií, resp. aktivní a shamové větve, pozorovali, že aktivní rTMS nemá rozdílný účinek oproti shamové

stimulaci (při použití náhodného modelu efektu; d = 0,27; 95% CI = -0,38–0,92; p = 0,417). Tento výsledek může být, ale dle autorů zkreslen nízkým počtem studií a vyšší heterogenitou mezi jednotlivými studiemi (ačkoli statisticky nevýznamnou; Q4, $\chi 2$ = 8,65, p = 0,07).[142]

Druhá meta-analýza z roku 2010 od Jozarni Dlabac-de Lange a kol. zahrnuje pouze studie kontrolované s aktivní a shamovou skupinou. K předchozím pěti studiím (zmíněným v předchozí meta-analýze) doplňuje ještě další čtyři. Meta-analýza je provedena u studií s celkem 198 pacienty s diagnózou schizofrenie a s 15 pacienty s diagnózou schizoafektivní poruchy. Výsledná velikost účinku rTMS byla malá (d = 0,43; 95% CI = 0,05–0,80), avšak jednotlivé studie byly velmi heterogenní (χ^2_9 = 16,69; p = 0,05). Dále autoři analyzovali účinek pouze 10Hz stimulace celkem v sedmi studiích. Výsledná velikost účinku se zvýšila na střední (d = 0,63; 95% CI = 0,11–1,15), souběžně autoři zjistili, že studie, ve které stimulace probíhala 3 týdny a více, dosahovaly vyššího účinku oproti studiím s kratším časovým intervalem než 3 týdny (d = 0,58; 95% CI = 0,19–0,97 oproti d = 0,32; 95% CI = -0,3–0,95). Výsledný účinek rTMS je tak považován za malý, přibližující se ke střední míře velikosti účinku (d = 0,5).[159]

Třetí meta-analýza C. Shiho a kol. z roku 2014 zahrnovala celkem šestnáct studií, ve kterých byly zahrnuty všechny studie z předchozí meta-analýzy, mimo studii T. Nováka a kol. z roku 2006,[160] u které se autoři této meta-analýzy nedostali ke zdrojovým datům. Když hodnotili účinek před a po léčbě pomocí rTMS u deseti vybraných studií, došli k závěru, že rTMS má střední velikost účinku (d = 0,410; 95% CI = 0,056–0,876; p = 0,085). Mezi studiemi byla ale opět statisticky významná heterogenita (Q9, $\chi 2$ = 30,115, I^2 hodnota = 70,114, p = 0,001). Když udělali stejnou analýzu pro shamové skupiny v jednotlivých studiích, našli ale také mírnou velikost účinku rTMS (d = 0,396; 95% CI = 0,158–0,677; p = 0,002). Porovnání aktivní větve s shamovou ukázalo, že rTMS dosahuje statisticky signifikantní střední velikosti účinku (d = 0,532; 95% CI = 0,191–0,874; p = 0,002). Autoři dále popisují, že studie, které použili k hodnocení výsledného účinku škálu SANS, popisují dosažení většího účinku než studie, ve které byla použita škála PANSS (d = 0,8 u SANS vs. d = 0,41 u PANSS). Také popisují, že delší doba onemocnění je spojena s menším výsledným účinkem rTMS. Jako nejúčinnější stimulační protokol hodnotí 10Hz stimulaci levého DLPFC s intenzitou 110 % MT trvající alespoň 3 týdny.[1]

Meta-analýza z roku 2015 od P. Fusar-Poli a kol. zahrnuje veškerou dostupnou léčbu negativních symptomů, tzn. AP I. a II. generace, antidepresiva, kombinace farmakologických látek, glutamátergní medikaci, psychologickou léčbu a mozkovou stimulaci. Zahrnuje celkem

6503 pacientů v aktivní větvi a 5815 pacientů v placebové větvi. U mozkové stimulace zahrnuje osm studií, v sedmi z nich byla použita rTMS pro léčbu negativních příznaků a v jedné studii transkraniální magnetická stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) pro léčbu pozitivních i negativních příznaků.[161] Všech sedm zahrnutých studií je již zmíněno i v předchozí meta-analýze od C. Shiho a kol.[1] Dochází ale k tomu, že mozková stimulace není účinná v jejich léčbě při porovnání aktivní a placebové skupiny (standardizovaný průměrný rozdíl[1] (SMD) = -0,228; 95% CI = -0,775– -0,319; p = 0,413). Nejlépe v léčbě negativních příznaků vycházejí AP II. generace (SMD = -0,579; 95% CI = -0,755– -0,404; p < 0,001), následována antidepresivy (SMD = -0,349; 95% CI = -0,551– -0,146; p = 0,001), kombinací psychofarmak[2] (SMD = -0,518; 95% CI = -0,757– -0,279; p < 0,001), glutamátergní medikací (SMD = -0,289; 95% CI = -0,478– -0,1; p = 0,003) a dále psychologickou intervencí (SMD = -0,396; 95% CI = -0,563– -0,229; p < 0,001). AP I. generace vycházejí statisticky nevýznamně (SMD = -0,531; 95% CI = -1,104–0,041; p = 0,069) podobně jako mozková stimulace.[162] Chybějící účinek rTMS může však být způsoben malým počtem zařazených studií, a především i zahrnutím studie s tDCS.

Následující meta-analýza od H. He a kol. z roku 2017 se soustředí pouze na studie, které použily 10Hz stimulaci levého DLPFC. Vychází ze sedmi studií, dle kterých výsledné rozdíly mezi aktivními a shamovými větvemi hodnotí jako statisticky nevýznamné (SMD = -0,41; 95% CI = 1,16–0,35). Mezi studiemi byla ale opět statisticky signifikantní heterogenita (Cochranovo Q = p <0,001). Autoři argumentují, že v předchozí meta-analýze od Shiho a kol.[1] byly kombinovány výsledky 1Hz, 10Hz a 20Hz stimulace, byly analyzovány výsledky pro rozdílné stimulované oblasti, a proto se výsledky v předchozí meta-analýze liší od těch současných.[163] Průměrný počet pulzů na jednu studii v rámci celé meta-analýzy byl necelých 15 000, což se jeví jako poměrně nízká dávka. Zároveň v této meta-analýze zahrnuli autoři tři studie, které nebyly zmíněné v meta-analýze Shiho a kol. Právě tyto studie zahrnovaly nízký počet pulzů a dosahovaly spíše malých či negativních výsledků.[164–166]

Meta-analýza od A. Alemana a kol. analyzuje dvacet dva studií, ve kterých bylo použito rTMS pro léčbu negativních příznaků. Oproti ostatním meta-analýzám je první, která má statisticky dostatečnou sílu (0,87). Nachází střední velikost účinku rTMS (d = 0,64; 95% CI = 0,32–0,96; I^2 = 79 %, k = 22, celkový počet pacientů (N) = 825). Dvě ze zkoumaných studií[167,168]

[1] Standardizovaný průměrný rozdíl (SMD) ukazuje redukci v primárním výsledku po prodělání léčby ve srovnání s hodnotou na začátku léčby a s placebovou skupinou.
[2] Psychofarmaka zahrnovala kombinace veškeré zmíněné medikace: AP I. a II. generace, glutamátergní medikaci, antidepresiva

dosahovaly oproti ostatním zkoumaným studiím výrazně vyšší míry účinku než ostatní zkoumané studie, a dají se tak statisticky pokládat za tzv. outliers, tzn., že dosahují odlehlých hodnot oproti zbytku studií. I po jejich vyřazení vychází stále aktivní rTMS jako statisticky signifikantně účinnější s mírnou velikostí účinku (d = 0,31; 95% CI = 0,12–0,50; I^2 = 30%, k = 18, N = 721) oproti shamové stimulaci. Mezi studiemi není zmapována ani významná heterogenita (Q(17) = 24,40, p = 0,11). Dále autoři analyzovali účinnost pouze 10Hz stimulace ve 12 dostupných studiích. Dochází k závěru, že má mírnou velikost účinku (d = 0,43; 95% CI = 0,18–0,69; k = 12, N = 557). Stejně tak studie, které aplikovaly 30 000 pulzů a více v aktivní větvi dosahují mírné velikosti účinku oproti shamové stimulaci (d = 0,42; 95% CI = 0,00–0,84; k = 6, N = 194). Podobnou velikost účinku (mírnou až střední) dosahují také studie, ve kterých byl stimulován levý prefrontální kortex (d = 0,36; 95% CI = 0,11–0,61; k = 13, N = 569), byla užita stimulační intenzita 100 % MT a vyšší (d = 0,45; 95% CI = 0,20–0,69; k = 12, N = 479), doba léčby trvala 2 a více týdnů (d = 0,40; 95% CI = 0,16–0,64; k = 11, N = 538). Dále studie zmapovala střední velikost účinku u pacientů mladších 39,1 let (d = 0,46; 95% CI = 0,14–0,78; k = 12, N = 443) oproti mírnému účinku u starších pacientů (d = 0,26; 95% CI = 0,03–0,49; k = 9, N = 335), střední velikost účinku byla také pozorován u pacientů, u kterých jejich onemocnění trvalo méně než 13 let (d = 0,56; 95% CI = 0,21–0,92; k = 9, N = 234) oproti mírné velikosti účinku u pacientů s onemocněním trvajícím 13 let a více (d = 0,29; 95% CI = 0,06–0,51; k = 9, N = 320). Stejně tak studie, které aplikovaly 7500 a více pulzů za týden dosahovaly vyšší míry účinku (d = 0,41; 95% CI = 0,05–0,76; k = 9, N = 249) oproti studiím, které používaly méně než 7500 pulzů za týden (d = 0,25; 95% CI = 0,03–0,47; k = 8, N = 427).[169]

Meta-analýza C. Osoegawi a kol. mapuje veškeré neurostimulační techniky (rTMS, tDCS, transkutánní elektrickou stimulaci nervu vagu), které byly použity v léčbě negativních příznaků u pacientů se schizofrenií. V rámci rTMS se zaměřuje pouze na studie s prefrontální stimulací. Nachází celkem dvacet čtyři studií, ve kterých skupiny podstupující aktivní stimulaci vycházejí robustněji účinnější než shamové (Hedgesovo g = 0,19; 95% CI = 0,07–0,32) bez statisticky signifikantní heterogenity (p = 0,749) mezi jednotlivými studiemi.[170]

Poslední meta-analýza od N. I. Kennedyho a kol. z roku 2018 mapuje výsledky z devatenácti rTMS studií, ve kterých 496 pacientů podstoupilo aktivní léčbu a 373 pacientů podstoupilo shamovou stimulaci. Práce popisuje signifikantní účinek rTMS v redukci negativních příznaků v aktivní skupině v porovnání s shamovou (Hedgesovo g = 0,49, p = 0,01) se zvýšenou heterogenitou mezi jednotlivými studiemi (I^2 = 86,60 %). Větší redukce negativních symptomů

byla pozorována ve studiích s vyšší stimulační frekvencí (20–50Hz; Hedgesovo g = -0,93, p = 0,03), s intenzitou 110 % MT (Hedgesovo g = -1,07, p = 0,0005), se stimulací trvající alespoň 3 týdny (Hedgesovo g = -0,90, p = 0,001) a se stimulací v oblasti levého PFC (Hedgesovo g = -0,72, p = 0,007). Autoři dále popisují, že jako nežádoucí účinek stimulace může dojít ke zhoršení pozitivních symptomů.[117]

Výsledkem tedy je, že šest meta-analýz popisuje mírnou až střední velikost účinku u aktivní stimulace oproti shamové.[1,117,142,159,169,170] Dvě meta-analýzy naopak neshledávají účinek aktivní stimulace větší než shamové stimulace.[162,163] Je ale nutné podotknout, že celkem 5krát je zmíněná vysoká heterogenita mezi analyzovanými studiemi.[1,117,142,159,163] Dle doporučení jednotlivých autorů se vyšší účinek stimulace objevuje u studií, kde trvá rTMS 3 týdny a více, dále je stimulovaná levá část PFC s intenzitou 100 % a více individuálního MT. Dvakrát se objevuje doporučení stimulovat 10Hz frekvencí[1,169] a v jednom případě je doporučení stimulovat frekvencemi vyššími (20–50Hz).[117] Nutné je ale zmínit, že jediná meta-analýza zabývající se pouze výsledky 10Hz stimulace vyšla negativně.[163] Dále studie, ve kterých pacienti absolvovali větší počet pulzů (> 30 000 za celou dobu stimulace nebo > 7500/ týden), dosahovaly většího účinku. V jednom případě autoři popisují, že škála SANS zachycuje větší účinek rTMS než škála PANSS. Na straně pacientů výsledky stimulace ovlivňuje jejich věk a celková doba onemocnění. U mladších pacientů s kratší dobou onemocnění se vyskytuje větší účinek stimulace.[1,169] Jako jeden z nejzávažnějších nežádoucích účinků léčby negativních příznaků se může vyskytnout zhoršení pozitivních příznaků.[117]

2.2.5.4 Intenzivní rTMS u schizofrenie

U pacientů se schizofrenií byly doposud publikovány pouze tři studie využívající I-rTMS.[2–4] Tyto studie byly zaměřené na využití I-rTMS (2krát denně) pro snížení sluchových halucinací. Zaměřovaly se tak na nízkofrekvenční stimulaci, většinou v temporální oblasti. Dvě z těchto studií[2,4] popisují signifikantně častější snížení sluchových halucinací v aktivní skupině v porovnání s shamovou (tzn. placebovou) stimulací. Třetí studie[3] popisuje pouze statistický trend ke snížení sluchových halucinací v aktivní větvi pacientů ve srovnání s shamovou.

Stimulaci popisují, jako velmi dobře snášenou bez vážnějších vedlejších účinků. Nejčastěji se objevila u části pacientů bolest hlavy v místě stimulace. Nebylo však nutné další medikace, protože bolest hlavy do 2 hodin spontánně odezněla.

Doposud ale nebyla publikována studie (mimo naší kazuistiky[171]) využívající vysokofrekvenční I-rTMS pro léčbu negativních příznaků u pacientů se schizofrenií.

2.3 EEG mikrostavy

V posledních letech se čím dál více uplatňují ve zkoumání mozku zobrazovací techniky, které nám umožňují zobrazovat celý mozek, a ne pouze jeho jednotlivé části. Zároveň se mění pohled na mozek v klidovém stavu. Začíná převažovat hypotéza, že mozek je inherentně aktivní, aby byl optimálně připraven pro zpracování stimulu, oproti hypotéze, že je neaktivní až do chvíle, kdy přijde stimul.[172,173] V této kapitole si řekneme více o možnosti pozorovat tyto tzv. „klidové sítě“ pomocí EEG mikrostavů. Představíme, co to jsou EEG mikrostavy, z jaké vycházejí teorie, jak vypadají u pacientů se schizofrenií, a jak je můžeme ovlivnit pomocí TMS. Samostatnému EEG a jeho teoretickými východisky se v této práci věnovat vzhledem k jejímu zaměření nebudeme.

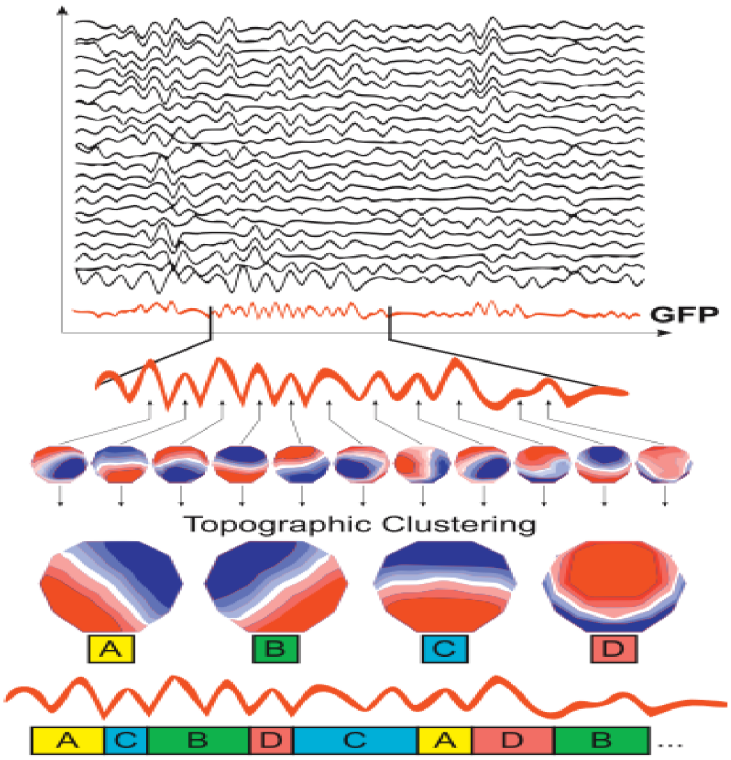
2.3.1 Definice a základní teorie o EEG mikrostavech

V minulosti jsme se setkávali s pohledem, že jednotlivé mozkové funkce jsou lokalizovány v hierarchicky odlišných oblastech a informace jsou zpracovávány postupně, tzv. feedforward způsobem.[174] V dnešní době se spíše setkáváme s pohledem, že jednotlivé mozkové funkce zahrnují masivní paralelní zpracovávání informací v rozdílných mozkových sítích.[175] Právě pomocí skalpového elektroencefalografu (EEG) můžeme měřit dynamickou synchronní polarizaci prostorově blízkých neuronů v kortikálních sítích šedé kůry mozkové a jednotlivé postsynaptické excitační či inhibiční potenciály jsou tak hlavními zdroji signálu. EEG záznam je pak suma většího počtu frekvencí snímaných pomocí jednotlivých elektrod umístěných na skalpu.[176]

Na základě teorie vzdáleného pole (Far-field theory) jsou jednotlivé potenciály brány, jako dipóly elektrického proudu složeného ze zdroje a z cílové oblasti, mezi kterými je určitá vzdálenost. Umístěná elektroda na pokožce hlavy tak nedetekuje neuronální aktivitu pouze ze zdroje přímo pod ní, ale zaznamenává činnost i z potenciálně vzdálených zdrojů. Současně tak aktivita z jednoho zdroje ovlivní všechny elektrody na skalpu. Vypadá to ve výsledku tak, že v určitou chvíli máme z každé jednotlivé elektrody zaznamenanou jednu hodnotu signálu (většinou v μV; daná hodnota v určité míře koreluje se signálem z okolních elektrod). Prostorové rozložení jednotlivých signálů (potenciálů) pak může být vykresleno do grafu, díky

čemuž dostaneme tzv. potenciálovou mapu skalpu v daný okamžik (tzv. topografickou konfiguraci neboli mapu). Když se autoři začali zabývat analýzou těchto topografických map v krátkém časovém úseku, zjistili, že několik z těchto topografických map v EEG záznamu dominuje vždy pro určitý časový okamžik.[173,177] S první takovou zmínkou přišel již v roce 1987 D. Lehmann, H. Ozaki a I. Pal, kteří demonstrovali, že 16kanálový EEG záznam v alfa pásmu (8–12 Hz) může být rozdělen na omezený počet rozdílných kvazi-stabilních stavů.[178] V následujících letech autoři zjistili, že tu samou analýzu mohou udělat i v širokospektrálním EEG záznamu (a ne pouze v alfa pásmu), a že dané kvazi-stabilní stavy trvají 60–150 ms. Začali je také nazývat jako „mikrostavy".[173,179] EEG mikrostavy jsou tak širokopásmé EEG záznamy klidové spontánní aktivity, které jsou popsány určitým počtem skalpových potenciálů, které zůstávají stabilní v čase po dobu 60–120 ms před jejich velmi rychlou změnou v další topografii, která zůstává opět určitou dobu stabilní. V podstatě reflektují okamžitý stav neuronální aktivity díky potenciálovému poli a to, že změny v rozložení (resp. v topografii) tohoto pole odráží změnu v aktivované neuronální síti.[173]

Analýza EEG mikrostavů má několik důležitých kroků. Prvním je předzpracování EEG dat, při kterém z nich odstraníme veškeré artefakty a nežádoucí jevy. Následuje určení celkové síly elektrického pole, přičemž pomocí lokálního maxima můžeme určit topografii pro daný okamžik. Takto dostaneme několik topografických map – jednu pro každý časový bod. Navazuje určení ideálního počtu shluků pomocí tzv. shlukové analýzy k počtu průměrů. Znamená to určení vzorových topografických map, které mají mezi sebou nízkou prostorovou korelaci. Po určení těchto vzorových topografických map, je nahrajeme („nafitujeme") zpět na původní EEG záznam čímž dostaneme informace o EEG mikrostavech. Více se o tomto postupu rozepisujeme v následujících odstavcích. Pro názornost také přikládáme obrázek č. 1 z článku od A. Khanny a kol., na kterém je vidět postup názorně.[179]



Obr. 1: Názorná ilustrace metody výpočtu EEG mikrostavů (zdroj obrázku[179])
Ze všech kanálů spočítáme GFP křivku (označena červeně), dále určíme vrcholy jejího maxima a dle nich příslušnou topografii. Dále pomocí shlukové analýzy k-počtu průměrů určíme dominantní topografie, které nahrajme na původní data. Dostaneme tak různé EEG mikrostavy (např. A, C, B, atd.).

2.3.1.1 Výpočet EEG mikrostavů – Global field power

Pokud dáme v jeden časový okamžik dohromady signál ze všech elektrod, dostaneme obrázek globální mozkové aktivity pro daný okamžik. Ta může být popsána pomocí tzv. síly celkového pole (Global field power; GFP). GFP tedy představuje sílu elektrického pole v oblasti skalpu v určitý okamžik. Může tak být použita pro měření celkové reakce mozku na podnět či na pozorování rychlých změn v mozkové aktivitě. Lokální maxima GFP křivky reprezentují okamžiky, ve kterých je nejvyšší intenzita síly pole a nejvyšší signál v rámci určité topografické mapy (v poměru signál/ šum). Topografické mapy, ve kterých síla elektrického pole dosahuje maxima skrze GFP křivku, jsou považovány za rozdílné stavy. Vzhledem k vývoji signálu z jednotlivých GFP maximálních hodnot pak můžeme určit vývoj a přechody mezi těmito EEG stavy, a jaké stavy (vzorové topografické mapy) jsou v záznamu dominantní.[173,177,180]

2.3.1.2 Výpočet EEG mikrostavů – prostorově shluková analýza k počtu průměrů

V roce 1995 přišel Pascual-Marqui a jeho kolegové se statistickým postupem, který přímo zvažuje topografii celé mapy a je založen na shlukové analýze určitého počtu (k) průměrů.

Ta seskupuje veškeré topografické mapy s vysokou korelací v itineračním módu a určuje tak vzorové topografické mapy, které nejlépe vystihují rozdíly vždy v daném shluku. Díky této analýze lze i ignorovat polaritu jednotlivých topografických map. Tímto postupem dostaneme několik vzorových topografických map. Tyto mapy nahrajeme zpět na původní EEG data, čímž již dostaneme tzv. EEG mikrostavy. Po tomto kroku získáme údaje, kolik procent jednotlivé topografické mapy zabíraly v celém EEG záznamu (tzn. kolikrát byly aktivovány určité neuronální sítě), jak dlouho trvají jednotlivé aktivace (60–120 ms), s jakou hustotou se určitý EEG mikrostav objevuje a další parametry.[173]

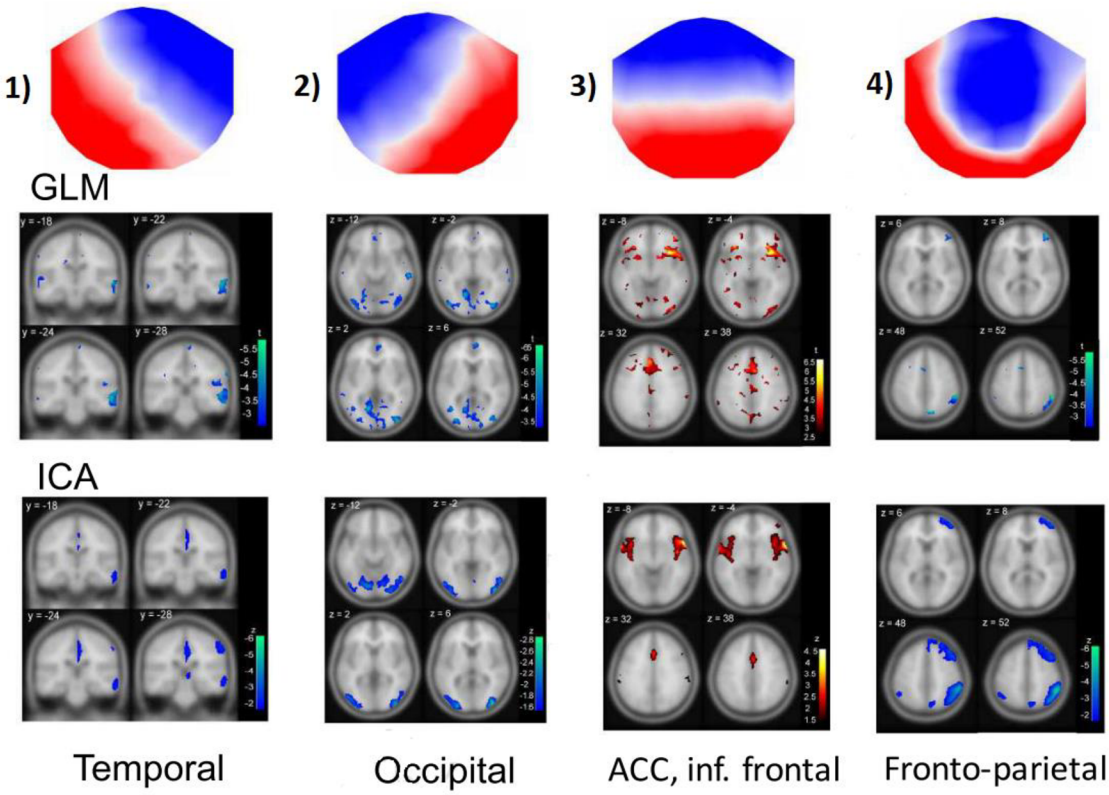
Klíčovou komponentou většiny metod prostorové dekompozice je zvolit počet shluků nezbytných pro zachycení veškerých nezbytných informací a vyhnout se tak zbytečně vysokému či nízkému počtu těchto shluků. Jejich vysoký počet nám sice může popsat větší počet dat, ale nemusí nám přinést žádnou další informaci, a naopak nám může určit shluk, který bude pouze podsložkou nějakého předchozího shluku. Stejně tak, pokud bychom měli shluků určených málo, tak je dost možné, že nějakou informaci nezachytíme, ztratíme. V námi preferovaném softwaru Cartool je navrženo meta-kritérium pro ideální počet shluků, které vychází z dostupné literatury.[181]

2.3.2 Dosavadní poznatky v oblasti EEG mikrostavů

Aktivita mozku v klidovém stavu probíhá v poměrně velkých nervových populacích. Jaká je povaha těchto jednotlivých aktivací skrze různé sítě a v jakém vzorci se střídá zůstává prozatím nezodpovězenou otázkou. Jedna z teorií předpokládá, že EEG mikrostavy představují reprezentaci jednotlivých mentálních operací, přičemž při jejich správné kombinaci vzniká vědomí. EEG mikrostavy jsou tak považovány za jakési atomy myšlení.[182] fMRI studie se v posledních dvaceti letech zaměřují na mapování aktivity mozku v klidovém stavu, při kterém detekují hemodynamické odpovědi na endogenní neurální funkce, které nejsou aktivovány pomocí vnějšího stimulu. Tyto studie nacházejí také komplexní tzv. resting-state aktivitu. Díky časové korelaci neuronální aktivity v různých oblastech můžeme uvažovat i o tzv. funkční konektivitě.[179,183] Autoři několika studií propojili zkoumání klidových sítí právě pomocí EEG mikrostavů a fMRI. Teoreticky by totiž klidové sítě identifikované pomocí fMRI měly odpovídat jednotlivým EEG mikrostavům.[179]

Konkrétně J. Britz a kolektiv identifikovali čtyři EEG mikrostavy, které korelovaly s jednotlivými neuronálními sítěmi. První EEG mikrostav koreloval s inhibicí BOLD signálu

v oblastech bilaterálních superiorních a mediálních temporálních gyrů, oblastmi, které jsou spojovány s fonologickým zpracováním jazyka. Druhý EEG mikrostav negativně koreloval s BOLD signálem bilaterálně v extra-striatální vizuální arei, Brodmannovy arei (BA)18, BA19. Dalo by se o něm tedy hovořit i jako o zrakové neuronální síti. Třetí EEG mikrostav koreloval s pozitivní BOLD aktivací v posteriorní části anteriorního cingulárního kortexu, dále bilaterálně s inferiorními frontálními gyri, pravou anteriorní inzulou a levým claustrem. Fronto-inzulární kortex se bere jako velmi důležitá část tzv. salientní sítě, která hraje kruciální roli v přepínání mezi centrální exekutivní sítí a default mode sítí. Anteriorní pravá inzula je pravděpodobně funkčně propojena s posteriorním i anteriorním cingulárním kortexem v klidovém stavu. Předpokládá se, že toto propojení je spojeno s integrací interoceptivních informací s emočními stimuly a tvoří tak i subjektivní reprezentaci vlastního těla. EEG mikrostav číslo čtyři negativně koreloval s BOLD signálem v pravé dorzální a ventrální arei frontálního a parietálního kortexu. Ventrální fronto-parietální oblasti jsou spojovány s pozorností a detekcí behaviorálně relevantních podmětů, zatímco více dorzální oblasti fronto-parietálního kortexu jsou zahrnuté v přepínání a přesunování pozornosti.[184] Zobrazení jednotlivých EEG mikrostavů s jednotlivými oblasti s BOLD korelací je na obrázku č. 2 z článku J. Britz a kol. (2010).[184]



Obr. 2: EEG topografické mapy identifikované na skupinové úrovni a BOLD aktivace identifikovaná pomocí GLM a ICA (analýza nezávislých komponent; zdroj obrázku[184]). 1. mapa odpovídá sluchové dráze, 2. vizuální dráze, 3. salientní síti, 4. pozornostní síti.[173,184]

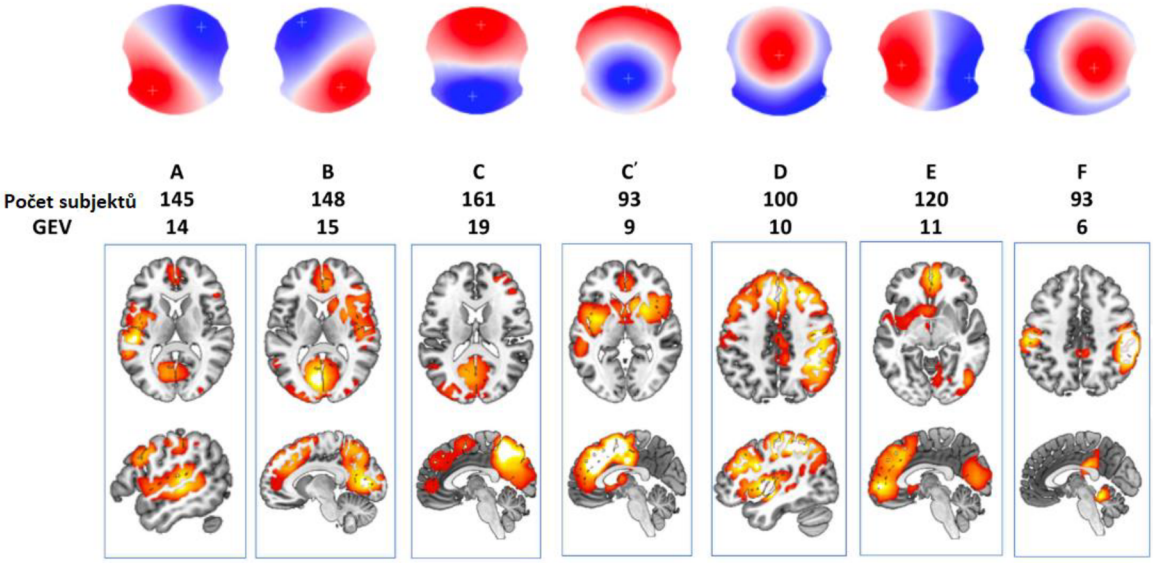
Souběžně s touto studií byla ve stejném vydání časopisu *Neuroimage* publikována studie kolektivu autorů okolo F. Mussa, jež identifikovala deset navzájem odlišných EEG mikrostavů, které autoři dávali následně do souvislosti s funkcí hemodynamické odezvy. Našli významné korelace mezi fluktuací BOLD signálu a prostorovým rozložením přibližně pro polovinu jednotlivých EEG mikrostavů identifikovaných u každého probanda. Faktorovou analýzou se následně snažili identifikovat stejné topografické mapy, typické pro všechny probandy. Na skupinové úrovni identifikovali sedm agregačních faktorů, přičemž pouze jeden z nich odpovídal BOLD aktivaci v oblastech zrakové a default mode sítě.[173,185] V roce 2012 vyšel článek s třetím přístupem, ve kterém autoři identifikovali EEG mikrostavy použitím analýzy časově nezávislých komponent (oproti používané analýze prostorových shluků). Nezávislé EEG komponenty pak byly porovnány s fMRI nezávislými komponentami, ve kterých mezi třinácti vybranými EEG komponentami jich bylo šest spojováno s jednou nebo dvěma fMRI klidovými sítěmi. Zbývajících sedm komponent bylo následně spojeno vždy s více než dvěma fMRI klidovými sítěmi.[186] Jedná se tak o tři přístupy k analýze EEG mikrostavů, přičemž studie jsou ale metodologicky natolik rozdílné, že nejsou porovnatelné. Postup a analýza J. Britz

a kol. má ale doposud větší podporu v rámci literatury, protože ve většině analýz EEG mikrostavů docházejí autoři také k těmto čtyřem topografickým mapám.[173]

S dalším článkem pro analýzu EEG mikrostavů a jejich funkčních korelátů ve fMRI, který je velmi podobný analýze Juliane Britz a kol.,[184] přichází Anna Custo a kol.[181] v roce 2017. Tito autoři využívají přístup založený na lokalizaci zdroje (Source localization approach), který je velmi podobný obecnému lineárnímu modelu (GLM), který byl použit Juliane Britz. Celým názvem topograficko-elektrofyziologické zobrazování zdrojového stavu (TESS) je blíže popsáno v článku stejného kolektivu autorů již v roce 2014.[187] Pomocí této metody se povedlo autorům popsat 84,8 % celkového EEG záznamu a identifikovat celkem sedm hlavních topografických map. Čtyři mapy byly stejné jako v článku od J. Britz a kol., dále EEG mikrostav C byl rozdělen na dvě topografické mapy a další dvě mapy přibyly. TESS analýza těchto sedmi EEG mikrostavů odhalila různé oblasti mozku, které s nimi korelovaly. Pro mapu A to byl levý mediální a superiorní temporální lalok zahrnující BA41 a BA22 a levý inzulární kortex. Dále nižší aktivace byla také pozorována v BA19. U mapy B byla pozorována velmi silná aktivita v levém i pravém okcipitálním kortexu zahrnujícím BA17 a BA18. Menší oblasti aktivity byly zjištěny v pravém inzulárním kortexu rozprostírající se dále do pravého claustra a BA8. U mapy C byla hlavní aktivita v oblasti precuneu a posteriorního cingulárního kortexu. Druhou slaběji aktivovanou oblastí byl levý angulární gyrus. Mapa C´ vykazovala aktivaci v oblasti dorzálního anteriorního cingulárního kortexu (BA32), jenž se rozpínala až k superiornímu frontálnímu gyru. Dále byla aktivace bilaterálně v mediálních frontálních gyrech a bilaterálně v inzule. Mapa D ukazovala silnou aktivaci v pravém inferiorním parietálním laloku (BA40) a pravém mediálním a superiorním frontálním gyru, pravé inzule (BA13). Mapa E ukazovala korelaci s aktivací v levém mediálním frontálním gyru (zahrnující i BA8), dorzální částí anteriorního cingula, cuneu a thalamu (je ale dosti diskutabilní lokalizovat hluboké struktury pomocí EEG). Mapa F jevila nejsilnější aktivaci v pravém inferiorním parietálním laloku až po superiorní temporální gyrus. Souběžně byl aktivován i mozeček.[181]

EEG mikrostavy A, B, C´a D pravděpodobně zastávají stejné neuronální sítě, které byly popsány J. Britz a kol.[184] Jasný rozdíl ale byl pozorovatelný v EEG mikrostavu C. Zatímco ve studii Britz a kol. BOLD koreláty zahrnují anteriorní cingulum, inferiorní frontální gyrus a inzulu, výsledky v článku od Custo a kol. korelují spíše s parietálními oblastmi (posteriorní cingulární kortex a precuneus). EEG mikrostavu C ze studie J. Britz a kol. odpovídá spíše EEG mikrostav C´, který má vysoký korelační koeficient s EEG mikrostavem C (0,7). Proto mohl být často ve studiích slučován do jednoho. EEG mikrostav E s největší pravděpodobností značí

default mode síť, která zahrnuje oblasti jako je anteriorní cingulární kortex a precuneus. EEG mikrostav F s největší pravděpodobností souvisí s aktivací senzo-motorické sítě, především proto, že zahrnuje také silnou aktivaci v oblasti mozečku.[181] Jednotlivé oblasti, které korelovaly s jednotlivými EEG mikrostavy jsou zobrazeny na obr. 3 z článku Anny Custo a kol. (2018).[181]



Obr. 3: Zdrojová lokalizace 7 EEG mikrostavů (zdroj obrázku [181])

Rozpor v EEG mikrostavu C a C´

Miltze a kol. pozorovali snížení EEG mikrostavu C během úkolu oproti klidovému stavu u zdravých probandů, kteří si měli se zavřenýma očima vizualizovat obrázky, které viděli předtím na obrazovce.[188] Přitom Britz a kolegové spojují EEG mikrostav C se sítí souběžně zodpovědnou také za kognitivní kontrolu – se salientní sítí a aktivací anteriorního cingula a inzuly. Předchozí studie odkazuje také na tuto síť jako na cingulo-operkulární systém, který je zodpovědný za udržení pozornosti a za celkový výkon během úkolů.[189,190] Výskyt EEG mikrostavu C se snížil také během úkolu, v němž měli probandi postupně odečítat jednotlivá čísla[191]. Snížení tohoto EEG mikrostavu během kognitivních úkolů je tedy spíše proti současné teorii, která podporuje jeho účast při kognitivní kontrole. Autoři zmíněných studií dávají k úvaze, zda není EEG mikrostav C spíše součástí default mode sítě, která je tzv. „task-negativní“, přičemž činnost této sítě se snižuje při kognitivních úkolech. Dvě studie také prezentují, že anteriorní oblasti default mode sítě jsou zapojeny v sebereferenčních mentálních pochodech a interně řízenou kognicí, zatímco posteriorní oblasti zahrnují spíše vybavení z epizodické paměti.[86,192] Tyto poznatky spíše spojují EEG mikrostav C (dle Britz a kol. a EEG mikrostav C´ dle Custo a kol.) s anteriorní default mode sítí než se salientní sítí.[173] Do budoucna

je tedy zapotřebí studie, která by tento rozdíl jasně prokázala, protože se jedná o velmi zásadní zjištění pro další využití této techniky právě u pacientů se schizofrenií.

2.3.2.1 EEG mikrostavy u pacientů se schizofrenií

Dle meta-analýzy z dostupných sedmi studií se poměrně robustně ukazuje, že u pacientů se schizofrenií je zvýšený výskyt EEG mikrostavu C a snížený výskyt EEG mikrostavu D oproti zdravé populaci. Konkrétně se EEG mikrostav C u pacientů vyskytuje častěji, a zároveň zabírá procentuálně větší část EEG záznamu než u zdravé populace. Neliší se ale v průměrné době trvání. Další odlišnosti byly u pacientů se schizofrenií ve srovnání se zdravou populací pozorovány v EEG mikrostavu D. EEG mikrostav D pokrývá procentuálně menší část záznamu u pacientů se schizofrenií, a navíc je doba jeho trvání signifikantně kratší než u zdravé populace. Při vyloučení studií, ve kterých pacienti již užívali medikaci, došlo ještě k prohloubení jednotlivých pozorování u EEG mikrostavů C a D. Je tedy nepravděpodobné, že tyto změny by byly způsobeny vlivem medikace. EEG mikrostav B vyšel také u pacientů se schizofrenií signifikantně zkrácený oproti zdravé populaci, přičemž se tento jev ještě prohloubil při odstranění pacientů užívajících medikaci. Po aplikaci Bonferroniho korekce již ale signifikantní nebyl. U EEG mikrostavu A nebyla pozorována žádná konzistentní změna u pacientů se schizofrenií oproti zdravé populaci.[193]

Jedna studie také zkoumala jedince se syndromem delece 22q11.2, kteří mají vyšší riziko rozvoje schizofrenie. Tato studie prokázala stejné abnormality v jednotlivých EEG mikrostavech u těchto jedinců jako u pacientů se schizofrenií.[32] Dále byl také pozorován účinek antipsychotické medikace (perospirone) v malé dávce u zdravé populace. Došlo k prodloužení trvání EEG mikrostavu D, což by ukazovalo na účinek této medikace při normalizaci EEG mikrostavu D.[194] Zkrácení EEG mikrostavu D také vysoce korelovalo u pacientů s paranoidně halucinatorní symptomatikou a u pacientů s aktuálním prožíváním halucinací.[195,196] V jedné vývojové studii, která zahrnovala 496 zdravých kontrol ve věku od 6 do 80 let autoři pozorovali snížení EEG mikrostavu D a nárůst EEG mikrostavu C v období pozdní adolescence oproti jiným vývojovým obdobím.[197] Jedná se také o nejčastější období propuknutí schizofrenie. Tyto jednotlivé studie přinášejí postupné důkazy o tom, že analýza EEG mikrostavů má potenciální klinickou hodnotu a mohla by být zvažována jako užitečný nástroj pro monitorování různých psychiatrických poruch.

2.4 Souhrn teoretických východisek disertační práce – využití intenzivní rTMS u pacientů s negativními příznaky a měření markerů léčby pomocí EEG mikrostavů

U pacientů se schizofrenií zůstávají často v popředí navzdory antipsychotické medikaci negativní příznaky. Jednou z možností, jak je ovlivnit, je terapie pomocí rTMS. rTMS dosahuje v léčbě negativních příznaků mírné až střední velikosti účinku.[1,169] Terapie ale trvá tři a více týdnů, což je velmi náročné na čas personálu i pacientů. Souběžně je vlivem abulie a amotivace velmi obtížné pacienty s negativními příznaky motivovat k takto dlouhé léčbě. V posledních letech se také začíná v literatuře objevovat aplikace tzv. intenzivní rTMS, u které pacienti absolvují několik stimulačních sezení během pár dnů. Vede to k rychlejšímu nástupu terapeutického účinku a ke zkrácení celkové doby léčby. Prozatím ale byla zkoušena v různých stimulačních designech a u jiných diagnóz, než je schizofrenie (respektive, než je léčba negativních příznaků schizofrenie).

U pacientů se schizofrenií jsou pozorovány poměrně široké aberace týkající se jednotlivých sítí a komunikace mezi nimi. Nejčastěji se jedná o tzv. default mode síť, salientní síť a centrální exekutivní síť. Právě aktivaci jednotlivých sítí a jejich celkový výskyt během určité doby můžeme pozorovat pomocí analýzy EEG mikrostavů. Dosavadní poznatky ukazují, že u pacientů se schizofrenií je výrazně dominantní EEG mikrostav C oproti ostatním EEG mikrostavům a ve srovnání se zdravou populací. Do roku 2017 byl tento EEG mikrostav spojován se SN. Nyní je ale otázka, zda se spíše nejedná o anteriorní část DMN. Doposud ale nebyla provedena žádná studie, která by kombinovala rTMS a EEG mikrostavy pro posouzení dobré response u této či jiných diagnóz. Na základě dostupné literatury lze také hypotetizovat, že pomocí rTMS a stimulace PFC u pacientů můžeme zlepšit integritu a konektivitu SN, což by mohlo pomoci v normalizaci její interakce právě s DMN a CEN.[75,156]

3 Prakticko-aplikační část

3.1 Cíle práce a hypotézy

Hlavním cílem disertační práce bylo posoudit účinnost, bezpečnost a snášenlivost intenzivní vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace aplikované na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu v léčbě negativních příznaků u pacientů se schizofrenií. Vedlejším cílem bylo mapování jednotlivých EEG mikrostavů před, bezprostředně po léčbě a 14 dní po léčbě – konkrétně toho, zda dojde k jejich ovlivnění pomocí rTMS (především ke snížení výskytu EEG mikrostavu C).

Hypotéza 1: Intenzivní vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace aplikovaná na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu je účinná v léčbě negativních příznaků, tzn. vede ke statisticky významnému snížení hodnoty subškály N-PANSS ve srovnání s bodovou hodnotou subškály N-PANSS před léčbou.

Hypotéza 2: Intenzivní vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace je pacienty dobře snášena bez vážnějších nežádoucích účinků.

Hypotéza 3: U pacientů s dobrým léčebným účinkem rTMS (tzv. respondérů dle N-PANSS) dojde ke změně EEG mikrostavů oproti stavu před léčbou a oproti nonrespondérům; především ke snížení výskytu EEG mikrostavu C a zvýšení výskytu EEG mikrostavu B.

3.2 Metodika

3.2.1 Design studie

Vzhledem k malému počtu vhodných pacientů byla zvolena otevřená studie. Studie byla prováděna na hospitalizovaných pacientech, kteří byli po absolvování čtyřdenní stimulace propuštěni domů. Za 14 dní od ukončení stimulace se měli dostavit na kontrolu. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice (FN) Brno.

3.2.2 Výzkumný soubor

Do studie bylo zařazeno celkem dvacet pět pacientů hospitalizovaných na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno (PK LF MU a FN Brno). Vzhledem k potížím při nahrávání MRI a EEG před rTMS (jeden pacient), poruše přístroje během stimulace jednoho pacienta a změně stavu pacientů, která byla již kontraindikována ke vstupním kritériím (čtyři pacienti), bylo celkem šest pacientů ze studie vyřazeno.

Vstupním kritériem bylo mít potvrzenou diagnózu schizofrenie (viz. dále), nejméně dva týdny před léčbou stabilní a neměnnou psychofarmakologickou léčbu; být ve věku od 18 do 60 let; součet celkového skóre v subškále měřící negativní příznaky v PANSS mít vyšší než 20 bodů a nejméně jednu položku z oblasti negativních symptomů (N1-N7) $\geq$ 4 bodů (alespoň mírné, klinicky významné příznaky), podepsání informovaného souhlasu. Pacienti museli samozřejmě splňovat diagnostická kritéria pro schizofrenii dle Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize[15] a mít tuto diagnózu potvrzenou pomocí Mezinárodního neuropsychiatrického rozhovoru (M.I.N.I.; Mini International Neuropsychiatric Interview).[198]

Mezi vylučovací kritéria pro zařazení do studie patří kontraindikace k rTMS, jako je kardiostimulátor, srdeční pumpa či jiné kovové implantáty; prodělání epileptického záchvatu v minulosti či přítomnost epileptické aktivity dokumentované pomocí EEG před započetím rTMS léčby; současná léčba pomocí antikonvulzivně působících léků jako jsou antikonvulziva a benzodiazepiny (mimo diazepam do 10 mg/denně); klinicky významné nestabilní zdravotní podmínky; akutní sebevražedné riziko; klinicky významné komorbidní psychické onemocnění zjištěné pomocí M.I.N.I., zahrnující i současné zneužívání návykových látek a alkoholu (mimo závislosti na tabáku a zneužívání tabáku); těhotenství. Kontraindikace jsme hodnotili také pomocí dotazníku na hodnocení bezpečnosti TMS.[104,199]

3.2.3 Pořizování EEG záznamu

Pacienti absolvovali EEG celkem 3krát. Jeden záznam trval vždy 10 minut. První EEG probíhalo zhruba týden před započetím stimulace. Jeho součástí bylo klinické EEG, které bylo následně klinicky popsáno lékařem, po absolvování klinického EEG přišlo na řadu výzkumné EEG, u kterého byli pacienti instruováni, aby zůstali vzhůru, co možná nejklidnější, měli zavřené oči a odpočívali zhruba 10 minut. Toto výzkumné EEG dále probíhalo po absolvování všech stimulačních sezení a následně po 14 dnech v průběhu kontroly. EEG údaje byly získány vždy mezi 9–12 hodinou ve stíněné místnosti. Účastníci seděli v pohodlné poloze. EEG bylo zaznamenáno s vzorkovací frekvencí 1000 Hz, pomocí 19 Ag / AgCl elektrodami umístěnými konvenčně podle mezinárodního systému 10-20. Impedance elektrod byla udržována pod 15 kΩ.

3.2.4 Užití neuronavigace a magnetická resonance (MRI)

Před začátkem terapeutické stimulace pacienti absolvovali MRI (3T Siemens Prisma, 3D – MP rage, anatomické T1 snímky, izometrické 1x1x1) ve Středoevropském technologickém institutu (CEITEC) pro získání anatomických snímků mozku a jejich následné použití pro zaměření rTMS. Získaná data byla následně zpracována (více v odstavci o zpracování MRI dat) a nahrána do neuronavigace (Brainsight software, TMS neuronavigace, ver. 2.2), kde byl individuálně zaměřen levý DLPFC (Brodmannova area 9/46; Talairachovy koordináty pro ženy: $x = -42{,}42 \pm 2{,}90$; $y = 32{,}49 \pm 4{,}09$; $z = 35{,}74 \pm 3{,}42$; pro muže: $x = -41{,}90 \pm 6{,}74$; $y = 35{,}07 \pm 6{,}94$; $z = 33{,}71 \pm 5{,}62$).[200]

3.2.5 rTMS design

Před začátkem terapeutické stimulace byl každému pacientovi naměřen jeho individuální MT pomocí Rossini-Rothwell metody.[108] Byl určen pomocí EMG (součást rTMS přístroje DuoMag XT, Deymed Diagnostic), přičemž jedna elektroda byla přiložena na sval (musculus abductor pollicis brevis) a druhá na šlachu cílového svalu. Zemnící elektrodu jsme připevnili k pacientovu zápěstí na stejné ruce.

Během terapeutické stimulace seděl pacient v křesle a k hlavě mu byla přiložena osmičková, vzduchem chlazená stimulační cívka. Ke stimulaci jsme použili přístroj DuoMag XT, Deymed Diagnostic. Stimulována byla oblast levého DLPFC, konkrétní určení místa stimulace bylo popsáno v předcházejícím odstavci. Pacienti byli stimulováni s intenzitou 110 % MT, 10Hz

frekvencí, jeden train trval 10 sekund a inter-train interval byl 30 sekund. Během jednoho stimulačního sezení pacienti absolvovali 20 trainů. Následovala 20minutová pauza a dalších 20 trainů. Pacienti takto absolvovali za den 4 stimulační sezení. Stimulace takto probíhala po 4 pracovní dny. Pacienti tedy prošli celkem 16 stimulačními sezeními během 4 dnů. Celkem jim bylo aplikováno 32 000 pulzů (8 000 pulzů/den; 2 000 pulzů/jedno stimulační sezení). Jedno sezení trvalo 13 minut a 18 sekund, mezi jednotlivými stimulačními sezeními byla vždy 20minutová pauza; celý průběh během jednoho dne trval zhruba 2 hodiny. Během něj a po jeho skončení jsme sledovali klinický stav pacienta, dotazovali se na možné nežádoucí účinky.

3.2.6 Klinické hodnocení, hodnocení snášenlivosti a bezpečnosti, kvality života

K primárnímu posouzení klinického stavu byla použita škála na měření pozitivních a negativních příznaků (Positive and Negative Syndrom Scale; PANSS). Škála je vytvořena pro hodnocení celkové psychopatologie u pacientů se schizofrenií. Skládá se ze tří subškál, které měří pozitivní (7 položek), negativní (7 položek) a obecnou (16 položek) psychopatologii. Každá položka se skóruje nezávislým hodnotitelem od 1 do 7 bodů dle závažnosti daných symptomů; tzn. 1 je nejnižší možný skór a 7 je naopak nejvyšší. Pacienti byli hodnoceni pomocí škály PANSS před začátkem stimulace, následně každý stimulační den a 14 dní po poslední provedené stimulaci. Mohli jsme tak pozorovat vývoj jejich stavu, zároveň se jednalo také o bezpečnostní hledisko, u kterého jsme mapovali, zda se pacientům nezhoršily pozitivní příznaky.[51] Dle negativní subškály PANSS (N-PANSS) jsme zároveň hodnotili responsi pacientů. Respondéři byli ti pacienti, kterým pokleslo skóre v N-PANSS o 20 % a více.[201] Pacienti byli hodnoceni dvěma nezávislými hodnotiteli, mezi kterými byla 92% shoda.

Montgomery–Åsbergova škála měřící depresivitu (MADRS) slouží k posouzení intenzity depresivních příznaků. Je složena z 10 položek, které jsou zaměřeny na příznaky: smutek (objektivně a subjektivně); vnitřní napětí; poruchy spánku; nechutenství; poruchy soustředění; abulie; ztráta iniciativy; neschopnost citové odezvy; pesimismus; suicidální myšlenky. Každá položka je vymezena čtyřmi charakteristikami, které se hodnotí buď 0, 2, 4, 6 nebo 1, 3, 5 body.[202] MADRS byla pacientům administrována celkem třikrát; před léčbou, po léčbě a 14 dní po poslední provedené stimulaci.

Celkový klinický dojem (Clinical Global Impression; CGI) je škála na měření závažnosti příznaků, odpovědi na léčbu a účinnosti léčby u pacientů s duševními poruchami. Zpravidla se dělí na 2 subškály, přičemž jedna měří závažnost příznaků a druhá změnu stavu. Obě

subškály jsou sedmibodové (závažnost příznaků: 1 = bez příznaků, 2 = málo zjevné příznaky duševního onemocnění, 3 = mírně duševně nemocný, 4 = středně, 5 = zjevně, 6 = těžce, 7 = patří mezi extrémně nemocné pacienty; změna stavu: 1 = velké zlepšení, 2 = střední zlepšení, 3 = minimální zlepšení, 4 = bez zlepšení, 5 = mírné zhoršení, 6 = střední zhoršení, 7 = velké zhoršení).[203,204] Pacienti byli hodnoceni celkem třikrát; před léčbou, po léčbě a 14 dní po poslední provedené stimulaci.

Kvalita života byla měřena pomocí dotazníku Subjektivní analýza kvality života (Subjective Quality of Life Analysis; SQUALA). SQUALA zachycuje subjektivní pohled člověka na životní situaci, a to tak, že hodnotí, nakolik je člověk spokojen nebo nespokojen s oblastmi života, které sám považuje za důležité. Ve 23 položkách posuzuje proband, jak moc jsou pro něj důležité a jak je v dané oblasti spokojený. Pokud proband zhodnotí některou oblast života jako bezvýznamnou, již nezáleží na tom, jak hodnotí svou spokojenost s touto oblastí. Jednotlivé položky vycházejí svou koncepcí z Maslowovy teorie potřeb. Kvalita života je tak dána celkovým součtem parciálních skórů a čím vyšších hodnot proband dosahuje, tím hodnotí subjektivně lepší kvalitu života.[205] Pacienti byli hodnoceni celkem třikrát; před léčbou, po léčbě a 14 dní po poslední provedené stimulaci.

Snášenlivost a bezpečnost rTMS protokolu byla hodnocena po každém stimulačním dni, pomocí uzavřených otázek týkajících se jednotlivých možných nežádoucích příznaků. Pacienti odpovídali „ano“ či „ne“ na otázky týkající se výskytu závratě, bolesti uší, popáleniny v místě stimulace, pocitu mdloby, celkového nepohodlí, pocitu neklidu, bolesti hlavy v místě stimulace, celkové bolesti hlavy, tělesné bolesti, migrény, svalové bolesti, bolesti krku, nervozity, bolesti skalpu, potíží s řečí, potíží se soustředěním se, bolestí zubů, bolestí ramen. Tyto otázky vycházejí z bezpečnostního manuálu na použití rTMS od S. Rossi a kol. z roku 2009[104] a byly upraveny do tabulky dle článku M. Do a kol. z roku 2016[206] a doplněné o jednu otevřenou otázku na výskyt jiných, než výše uvedených potíží.

3.2.7 Analýza získaných dat

3.2.7.1 Zpracování MRI dat

Získaná data ve formátu DICOM byla zpracována pomocí softwaru Matlab verze R2017b a dále pomocí funkcí dostupných v Statistical Parametric Mapping (SPM) ver. 12. V SPM proběhlo zarovnání individuálních snímků, afinní transformace pomocí tzv. old normalizace a přepočet MNI (Montreal Neurologic Institute) koordinát na snímky jednotlivých pacientů.

Před tímto krokem jsme převedli Talairachovy koordináty pro DLPFC určené dle článku Mylius a kol.[200] do MNI systému pomocí softwaru Matlab.

3.2.7.2 Zpracování EEG dat a analýza EEG mikrostavů

Z celkového 10minutového záznamu bylo vizuální prohlídkou vybráno 5 kontinuálních minut, které obsahovaly nejmenší počet artefaktů. V softwaru Matlab jsme pomocí nezávislé analýzy komponent (ICA[207]) odstranili artefakty (vizuální i sluchové artefakty, artefakty ze sakadických pohybů očí a artefakty způsobené srdečními ozvami) na základě tvaru jejich signálu z jednotlivých elektrod a dle jejich topografií.[208] Data byla dále filtrována na 1–40 Hz Butterworthovým pásmovým filtrem druhého řádu (-12db/oktáva) a převzorkována na 250 Hz.

Po výše zmíněném předzpracování dat jsme je dále analyzovali pomocí EEG mikrostavové analýzy. Tzn. byla spočítána GFP křivka, přičemž její hroty odpovídající pohybovým či svalovým artefaktům byly vyloučeny.[177] Jednotlivé topografické mapy reprezentující GFP lokální maxima byly následně zpracovány shlukovou analýzou jednotlivých průměrů. Z každého záznamu od každého pacienta jsme získali několik vzorových topografických map. Ty jsme dále použili pro analýzu druhého řádu zahrnující skupinová data. Tímto postupem jsme získali vzorové topografické mapy pro celý soubor a pro veškerá měření. Tyto vzorové mapy byly nahrány nazpět na původní EEG data jednotlivých pacientů, čímž jsme dostali požadované EEG mikrostavy. U jednotlivých EEG mikrostavů jsme následně hodnotili jejich průměrnou dobu trvání, celkový výskyt v rámci záznamu a četnost jejich výskytu během jedné sekundy. Pro tyto analýzy byl použit software Matlab ver. R2017b a software Cartool ver. 3.55; (brainmapping.unige.ch/ cartool).

3.2.7.3 Statistické zpracování dat

Získaná data byla statisticky analyzována pomocí softwaru IBM SPSS ver. 24 a pomocí statistického softwaru Jamovi ver. 0,9.5.12. Nejprve byla provedena deskriptivní statistika a pomocí Shapiro-Wilk testu jsme ověřovali normalitu rozložení získaných dat z klinických hodnocení i z EEG mikrostavů. Nalezli jsme signifikantní odchylky ($p < 0,05$) od normálního rozložení v klinických škálách P-PANSS a CGI. Pro porovnání v těchto dvou škálách používáme neparametrické testy (Wilcoxonův neparametrický test). Pro jednotlivé EEG mikrostavy jsme signifikantní odchylky v normálním rozložení nenalezli.

Vzhledem k menšímu výzkumnému vzorku nepoužíváme klasické t-testy, ale jednotlivá měření (mimo P-PANSS a CGI) porovnáváme vždy s počátečními hodnotami pomocí robustního t-testu pro opakovaná měření (two tailed, one sample). Robustní t-testy pomáhají s vyšší korekcí nehomogenního rozptylu.[209] Vzhledem k většímu rozptylu hodnot v našich datech skrz jednotlivá měření budou mít tyto testy pravděpodobně větší výpovědní hodnotu než klasické t-testy. Souběžně provádíme pro kontrolu neparametrický Wilcoxonův test pro opakovaná měření a výsledky z těchto porovnání Wilcoxonovým testem uvádíme v příloze č. 1. Data byla také vizualizována pomocí box plotů a Q-Q plotu pro určení odlehlých hodnot, porovnání průměrů a mediánů. Rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry byly spočítány pomocí neparametrického Wilcoxon Mann-Whitney U testu.

U jednotlivých EEG mikrostavů jsme použili Pearsonovu korelaci pro určení vnitřních vztahů mezi jednotlivými parametry (viz. příloha č. 2 a 3). Souběžně jsme identifikovali odlehlé hodnoty (tzv. outlier hodnoty) pomocí kvartilů a interkvartilového rozsahu pro jednotlivé proměnné. Tyto hodnoty byly vyřazeny. Rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry byly spočítány pomocí neparametrického Wilcoxon Mann-Whitney U testu. V rámci korekce pro vícečetná testování byla užita pro jednotlivé výsledky v EEG mikrostavech tzv. False Discovery rate (FDR) korekce a Benjamini-Hochberg upravená p hodnota. Hladina významnosti byla pro jednotlivá statistická porovnání stanovena na $\alpha < 0{,}05$.

Ke zjištění velikosti účinku (effect size) pro měření před léčbou a po léčbě bylo použito Cohenovo d (v textu pouze jako d). Jelikož je Cohenovo d počítáno z průměru a náchylné na zkreslení odlehlými hodnotami,[210] uvádíme v případě použití neparametrických testů také velikost účinku pomocí biseriální korelace založené na pořadí (Rank Biserial Correlation; v textu jako r_{rb}). Síla testů byla vypočtena pro jednotlivé statistické testy pomocí G*Power3 softwaru za použití hodnot Cohenova d při hladině významnosti $\alpha < 0{,}05$.[211]

3.3 Výsledky

3.3.1 Klinické výsledky

Z 25 oslovených pacientů absolvovalo celou léčbu devatenáct pacientů, z nichž jsme zařadili do 14denního sledování po léčbě sedmnáct pacientů. Důvody pro vyřazení šesti pacientů byly: jedna pacientka měla ve stresu mimovolní pohyby a nezvládla absolvovat MRI, další pacientka nám až později přiznala, že v mládí brala antiepileptika; již v mládí měla na EEG nespecifickou aktivitu, která přetrvávala doposud bez jasné etiologie. Z bezpečnostního hlediska byla ze studie vyřazena. Dále se dvěma pacientům zhoršil stav před započetím stimulace a musela jim být upravena medikace. U jednoho z vyřazených pacientů došlo hned první stimulační den k poruše rTMS přístroje a následně odmítl ve studii pokračovat.

Dále jsme dva pacienty vyřadili z kontroly po 14 dnech, protože u jednoho pacienta se 3 dny před plánovanou kontrolou začaly znovu vyskytovat pozitivní příznaky (dle objektivizace od jeho rodičů). Druhý pacient se pokusil během pobytu doma o sebevraždu a následně byl rehospitalizován na PK LF MU a FN Brno. Ze studie byl ale vyřazen pro změnu ve zdravotním stavu. Sám suicidální pokus popisoval jako impulzivní reakci, při které se dostal ke střelné zbrani a chtěl ji otočit vůči sobě. Vzhledem k zásahu z jeho okolí nebyl vážně zraněn.
Demografické a klinické údaje pacientů jsou uvedeny v tab. č. 1. Průměrný motorický práh pacientů byl 66,42 % (směrodatná odchylka (SD) = 9,7 %).

Pohlaví	Muži: 15 (78,9 %)
	Ženy: 4 (21,1 %)
Věk*	33,32 (±10,21)
První ataka*	27,95 (±9,33)
Délka onemocnění*	5,42 (±7,71)
Vzdělání*	13,26 (±3,05)
Dávka antipsychotik (CPZ eq.)	480,74 (±235,76)
Práce	Student: 3 (15,8 %)
	Pracující: 1 (5,3%)
	Dlouhodobá PN: 5 (26,3 %)
	Nezaměstnaný: 1 (5,3%)
	ID: 9 (47,4 %); z toho III, Stupeň ID 7 (36,7 %)
Kuřák	Ano: 7 (36,8 %)
	Ne: 12 (63,2 %)
PANSS	73 (±12,46)
P-PANSS	9,76 (±3,41)
N-PANSS	26,32 (±4,96)
G-PANSS	36,79 (±7,41)
MADRS	16,63 (±6,71)
SQUALA	194,26 (±46,36)

Tabulka 1: Demografické a klinické charakteristiky pacientů
* = počet v letech; CPZ eq. = chlorpromazinový ekvivalent; PANSS = Positive and negative syndrom scale; P-PANSS = subškála zaměřená na měření pozitivních příznaků z PANSS; N-PANSS = subškála zaměřená na měření negativních příznaků z PANSS; G-PANSS = subškála zaměřená na měření globálních příznaků z PANSS; MADRS = Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; SQUALA = škála na měření kvality života

V subškále N-PANSS jsme pozorovali u pacientů mírné zlepšení již první den (o 6,6 %). Bezprostředně po dokončení stimulace se pacienti zlepšili o 16,6 % a toto zlepšení přetrvávalo přibližně ve stejné míře i 14 dní po ukončení stimulace. Vývoj negativních příznaků u všech pacientů během stimulace je zobrazen v tabulce č. 2.

Robust Paired Samples T-Test		ø	ø	N	t	df	p	d
N-PANSS_0	N_PANSS_1	26,32 (SD=4,96)	24,84 (SD=5,24)	19	2,84	12	0,015	0,222
	N_PANSS_2		24,11 (SD=5,02)	19	3,23	12	0,007	0,324
	N_PANSS_3		23,16 (SD=5,12)	19	3,86	12	0,002	0,417
	N_PANSS_4		22,05 (SD=4,43)	19	4,43	12	<0,001	0,551
	N_PANSS_5		21,94 (SD=4,31)	17	4,45	10	0,001	0,59

Tabulka 2: Vývoj v subškále N-PANSS
-před stimulací (N_PANSS_0), 1. den po stimulaci (N_PANSS_1), 2. den po stimulaci (N_PANSS_2), 3. den po stimulaci (N_PANSS_3), 4. den po stimulaci (N_PANSS_4) a 14 dní po poslední stimulaci (N_PANSS_5); N = počet pacientů, ø = průměr, d = Cohenovo d

Dále jsme pozorovali statisticky signifikantní změny v celkovém skóre škály PANSS. U pacientů došlo ke snížení tohoto skóre po ukončení všech stimulací o 11,9 % a tento pokles byl pozorován i po 14 dnech (celkem o 14 %). Rozdíly ve škále PANSS byly způsobeny poklesem skóre v subškálách N-PANSS a G-PANSS. V subškále P-PANSS jsme žádné statisticky významné změny nepozorovali.

Ve škále MADRS došlo k signifikantně významnému poklesu skóre bezprostředně po rTMS o 23,8 %. Tento rozdíl přetrvával také po 14 dnech (zlepšení oproti původnímu stavu o 27,1 %).

Při použití robustních t-testů jsme nepozorovali žádné statisticky signifikantní rozdíly v dotazníku SQUALA. Při použití neparametrického Wilcoxonova testu (viz. příloha č. 1) jsme ale zjistili statisticky významný rozdíl před rTMS a 14 dní po rTMS. U pacientů došlo k mírnému nárůstu celkového skóre v dotazníku SQUALA. Zároveň došlo k nárůstu rozptylů mezi jednotlivými hodnotami a při použití robustního t-testu došlo ke korekci těchto nehomogenních rozptylů. Proto při použití robustního t-testu nepozorujeme signifikantní rozdíly.

Ve škále CGI jsme zaznamenali u pacientů statisticky významné rozdíly ve zmírnění příznaků. U celého souboru došlo k minimálnímu zlepšení příznaků.

Jediný rozdíl mezi výsledky při porovnání pomocí robustních t testů a neparametrických testů byl ve výše zmíněném dotazníku SQUALA. Porovnání pacientů a jejich průměrné hodnoty v klinických škálách a dotazníku SQUALA před stimulací, po stimulaci a 14 dní po stimulaci jsou zobrazeny v tabulce č. 3.

Robust Paired Samples T-Test		N	ø		N	ø	t	df	p	d
PANSS	Před rTMS	19	73 (SD=12,463)	Po rTMS	19	64,789 (SD=14,18)	6,37	12	<0.001	0,578
				14 dní po rTMS	17	62,765 (SD=7,65)	7,13	10	<0.001	0,577
G_PANSS	Před rTMS	19	36,79 (SD=7,41)	Po rTMS	19	33,42 (SD=8,31)	4,01	12	0,002	0,406
				14 dní po rTMS	17	31,76 (SD=7,44)	6,47	10	<0.001	0,444
MADRS	Před rTMS	19	16,63 (SD=6,7)	Po rTMS	19	12,68 (SD=7,27)	3,46	12	0,005	0,376
				14 dní po rTMS	17	12,12 (SD=7,9)	2,31	10	0,042	0,346
SQUALA	Před rTMS	19	194,26 (SD=46,36)	Po rTMS	19	209,84 (SD=60,76)	-1,46	12	0,17	0,2
				14 dní po rTMS	17	218,47 (SD=67,98)	-1,61	10	0,14	246
Wilcoxonův test		N	ø		N	ø	W	p	d	rrb
P_PANSS	Před rTMS	19	9,76 (SD=3,41)	Po rTMS	19	9,32 (SD=2,98)	15	0,054	0,464	-0,842
				14 dní po rTMS	17	9,06 (SD=2,88)	18	0,12	0,429	-0,765
CGI závažnost	Před rTMS	19	3,95 (SD=0,78)	Po rTMS	19	3,32 (SD=0,95)	66	0,002	1,057	-0,305
				14 dní po rTMS	17	3,22 (SD=0,554)	36	0,006	0,915	-0,529
CGI efekt	Před rTMS	19	0	Po rTMS	19	2,89 (SD=0,46)	0	<0.001	-	1
				14 dní po rTMS	17	3,12 (SD=1,05)	0	<0.001	-	1

Tabulka 3: Porovnání pacientů před rTMS, po rTMS a 14 dní po rTMS v klinických škálách
-rrb = hodnota biseriální korelace založená na pořadí

3.3.2 Bezpečnost a snášenlivost I-rTMS

Během stimulace referovalo celkem dvanáct pacientů bolest hlavy v místě stimulace a čtyři pacienti popisovali po 1. stimulačním dni celkový diskomfort. Po odstranění cívky celkem šest pacientů referovalo o přetrvávající bolesti hlavy, která spontánně do 1 až 2 hodin odezněla. Jeden pacient na oddělení užil perorální analgetikum. Tyto nežádoucí příznaky pacienti referovali zpočátku stimulace během prvních dvou stimulačních dní, mimo jednoho pacienta, který pociťoval bolest hlavy po posledním stimulačním dni.

U jednoho pacienta došlo ke zhoršení pozitivních příznaků na kontrole po 14 dnech. Jeho rodina referovala, že zhoršení započalo zhruba 3 dny před plánovanou kontrolou ve formě poruchy myšlení. Další pacient se pokusil v období před kontrolou o suicidium. Referoval, že se jednalo spíše o impulzivní zkrat. Žádné další nežádoucí příznaky stimulace se neobjevily. Stimulace byla pacienty dobře snášena. V osmi případech jsme ale museli zpočátku titrovat stimulační

intenzitu. Začali jsme první stimulační sezení na 100 % MT a po každém sezení jsme stimulační intenzitu o 5 % navýšili až na výsledných 110 %. Zbylé stimulace již probíhaly na požadovanou intenzitu 110 % MT.

3.3.2.1 Respondéři versus nonrespondéři

Na základě kritéria zlepšení o 20 % v subškále N-PANSS jsme identifikovali 13 respondérů na kontrole po 14 dnech (z toho bylo 7 včasných respondérů, tzn. zlepšili se o 20 a více % bezprostředně po dokončení stimulace) a 6 nonrespondérů. Počáteční demografické a klinické údaje jsou zobrazeny v tabulce č. 4. Respondéři se oproti nonrespondérům lišili statisticky významně v délce onemocnění.

Klinické údaje jsou zobrazeny v tabulce č. 5. U respondérů na stimulaci došlo k signifikantnímu zlepšení ve všech škálách PANSS. Tyto rozdíly se na kontrole po 14 dnech ještě mírně prohloubily. V subškále N-PANSS se celkově zlepšili respondéři o 21 % a nonrespondéři o 8 %. V CGI respondéři přešli z bodové škály středně těžké příznaky (4) na mírné příznaky (3) a došlo u nich k minimálnímu zlepšení (3). Statisticky signifikantně se respondéři zlepšili i ve škále MADRS. Zaznamenaný účinek v jednotlivých škálách přetrvával i během kontroly po 14 dnech a nebyl nalezený signifikantní rozdíl u respondérů mezi stavem po provedení rTMS a během kontroly. Dále dotazník SQUALA zaznamenal větší kvalitu života u respondérů 14 dní po stimulaci ve srovnání s jejich stavem před započetím stimulace.

U nonrespondérů došlo také k signifikantnímu snížení ve všech škálách PANSS mimo subškálu P-PANSS. Rozdíly nebyly tak velké jako u respondérů, a oproti nim jsme zaznamenali mírné zhoršení během kontroly po 14 dnech od dokončení stimulace. Dle CGI u nonrespondérů měla léčba také minimální účinek, avšak u nich převládaly stále středně těžké příznaky (4). Ve škále MADRS jsme zaznamenali mírné snížení bezprostředně po stimulaci. Statisticky signifikantní rozdíl byl ale až ve srovnání stavu nonrespondérů před léčbou a na kontrole po 14 dnech. V hodnocené kvalitě života nebyl u nonrespondérů zaznamenaný žádný rozdíl.

	Respondéři (N=13)	Nonrespondéři (N=6)	STS	p
Pohlaví	Ženy: 3 (23 %)	1 (16 %)		
	Muži: 10 (77 %)	5 (84 %)		
Věk*	33,85 (SD=9,44)	32,17 (SD=12,61)	0,66	0,52
První ataka*	25,33 (SD=4,55)	27 (SD=9,49)	0,93	0,36
Délka onemocnění*	2,92 (SD=2,69)	10,83 (SD= 12,04)	-2,2	0,03
Vzdělání*	13,69 (SD=3,66)	13,33 (SD=3,2)	0,23	0,83
Dávka antipsychotik (CPZ eq.)	453,85 (SD=210,62)	539 (SD=296,12)	0,4	0,7
Kuřák	Ano: 4 (31 %)	3 (50 %)		
	Ne:9 (69 %)	3 (50 %)		
PANSS	71,85 (SD=14,31)	75,5 (SD=7,56)	0,97	0,37
P-PANSS	9,69 (SD=3,79)	10 (SD=2,68)	0,91	0,42
N-PANSS	26,85 (SD=5,13)	25,17 (SD=4,79)	0,66	0,52
G-PANSS	35,15 (SD=8,29)	40,33 (3,26)	2,35	0,02
CGI závažnost	3,92 (SD=0,86)	4 (SD=0,63)	0,23	0,83
MADRS	15,54 (SD=6,12)	19 (SD=7,89)	0,79	0,47
SQUALA	204 (SD=46,98)	173,17 (SD=40,77)	1,05	0,32
MT	67,62 (SD=7,31)	63,83 (SD=14,13)	0,7	0,52

Tabulka 4: Porovnání vstupních demografických a klinických údajů mezi respondéry a nonrespondéry
-STS = standardní testová statistika, CPZ eq. = chlorpromazinový ekvivalent, MT = motorický práh

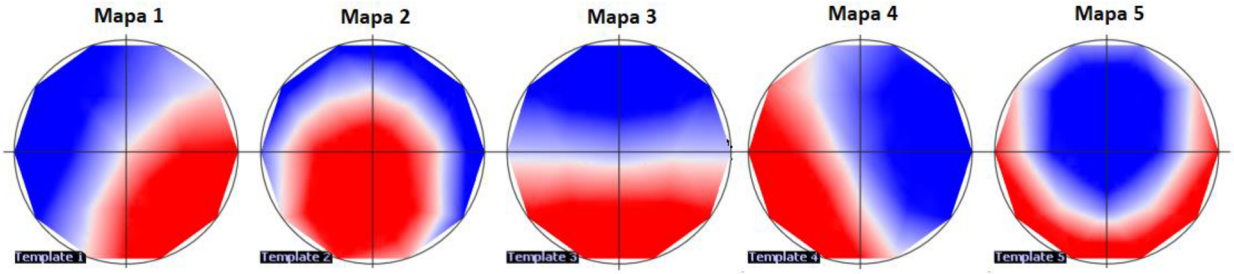
Respondéři			Před/Po rTMS			Po rTMS/po 14 Dnech		Před/Po 14 dnech	
	Před rTMS	Po rTMS	STS	p	Po 14 dnech	STS	p	STS	p
PANSS	71,85 (SD=14,31)	62,62 (SD=16,21)	-3,18	0,001	59,09 (SD=13,46)	-1,9	0,055	-2,94	0,003
P-PANSS	9,69 (SD=3,79)	9 (SD=3,16)	-2,06	0,039	8,45 (SD=2,9)	-1	0,317	-2,12	0,034
N-PANSS	26,85 (SD=5,13)	21,92 (SD=4,89)	-3,2	0,001	21,27 (SD=3,85)	-1,1	0,26	-2,94	0,003
G-PANSS	35,15 (SD=8,9)	31,69 (SD=9,39)	-2,94	0,003	29,36 (SD=7,66)	-2,1	0,032	-2,95	0,003
CGI-závažnost	3,92 (SD=0,86)	3,15 (SD=0,99)	-2,89	0,004	3,27 (SD=0,91)	0,58	0,564	-2,95	0,003
CGI-efekt	0	2,77 (SD=0,44)	3,36	0,001	3 (SD=1,18)	0,38	0,705	2,98	0,003
MADRS	15,54 (SD=6,12)	11,15 (SD=6,27)	-2,81	0,005	10,55 (SD=6,77)	-0,6	0,572	-2,09	0,036
SQUALA	204 (SD=46,98)	224,77 (SD=64,07)	1,57	0,12	244,36 (SD=65,15)	0,71	0,477	2,85	0,004

Nonrespondéři			Před/Po rTMS			Po rTMS/po 14 Dnech		Před/Po 14 dnech	
	Před rTMS	Po rTMS	STS	p	Po 14 dnech	STS	p	STS	p
PANSS	75,5 (SD=7,56)	69,5 (SD=7,4)	-2,22	0,026	69,5 (SD=9,94)	0	1	-2,21	0,027
P-PANSS	10 (SD=2,68)	10 (SD=2,68)	0	1	10,17 (SD=2,71)	1	0,317	1	0,317
N-PANSS	25,17 (SD=4,79)	22,33 (SD=3,62)	-2,23	0,026	23,17 (SD=5,93)	1,34	0,18	-2,22	0,026
G-PANSS	40,33 (SD=3,27)	37,17 (SD=3,49)	-2,03	0,042	36,17 (SD=4,88)	-0,5	0,593	-2,2	0,027
CGI-závažnost	4 (SD=0,63)	3,67 (SD=0,82)	-1,41	0,157	3,83 (SD=0,753)	1	0,317	-2,2	0,027
CGI-efekt	0	3,17 (SD=0,41)	2,33	0,02	3,33 (SD=0,82)	0,45	0,655	2,23	0,026
MADRS	19 (SD=7,9)	16 (SD=8,83)	-1,73	0,083	15 (SD=9,63)	-1,6	0,102	-2,04	0,041
SQUALA	173,17 (SD=40,77)	177,5 (SD=40,06)	0,52	0,6	171 (SD=46,05)	-0,9	0,345	-0,31	0,753

Tabulka 5: Výsledky klinických měření u respondérů a nonrespondérů; porovnání před stimulací, po stimulaci a 14 dní po provedené stimulaci
-STS = standardní testová statistika

3.3.3 EEG mikrostavy

Celkem jsme identifikovali 5 vzorových topografických map, které popisovaly celkem 55,12 % z celého EEG záznamu (GEV; tzv. Global Explain Variance). Z těchto 55,12 % první mapa popisovala 23,3 %, druhá 6,5 %, třetí 39,2 %, čtvrtá 24,1 % a pátá 6,8 %. Vzorové mapy jsou zobrazeny v obrázku č. 4.



Obr. 4: Pět výsledných vzorových topografických map

Pearsonova korelace prokázala vysokou korelaci ($p < 0,01$) mezi jednotlivými parametry (jako je jejich celkový výskyt, hustota jejich výskytu a průměrná doba trvání) vždy v rámci jednoho EEG mikrostavu. Pro následující analýzy jsme tak vybrali pouze jeden údaj o celkovém výskytu daného EEG mikrostavu, který by měl být nejcitlivější na změnu a pokrýt tak i ostatní parametry. Vybrali jsme celkový výskyt (number of Time Frames) daného EEG mikrostavu. Veškeré korelační matice jsou zobrazeny v příloze č. 2. Nižší korelace mezi parametry se objevila pouze u četnosti výskytu během 1. měření u 3. EEG mikrostavu ($p = 0,019$; Pearsonova korelace (PK) = 0,532) a 3. měření také u 3. EEG mikrostavu ($p = 0,364$; PK = 0,364). Nižší korelace nebyla způsobena odlehlými hodnotami, proto jsme provedli zvlášť testy pro četnost výskytu (segment density) u tohoto EEG mikrostavu.[3]

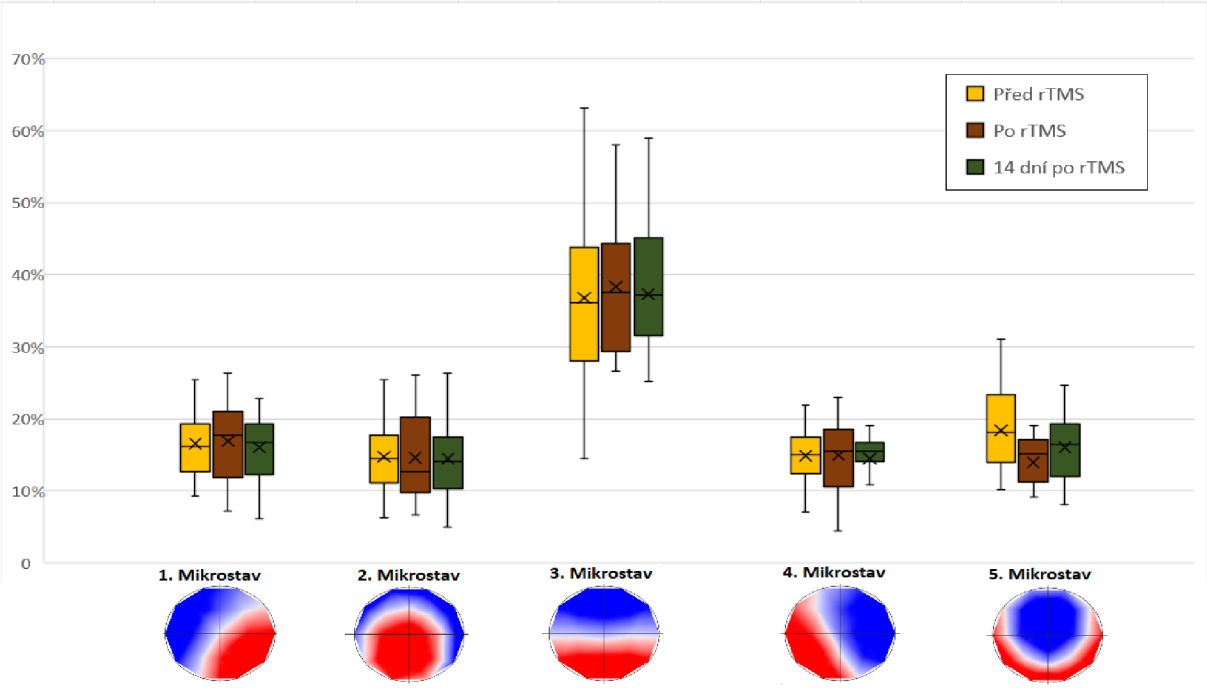
Pomocí interkvartilové odchylky jsme identifikovali odlehlé hodnoty: celkem 4 během prvního měření, vždy jednu u 1., 2., 3. a 5. EEG mikrostavu. U druhého měření se objevili 3 odlehlé hodnoty; jedna ve 3. EEG mikrostavu a dvě v 5. EEG mikrostavu. U třetího měření jsme identifikovali 2 odlehlé hodnoty, které se týkaly 4. EEG mikrostavu. Odlehlé hodnoty se ve většině případů týkaly jednoho pacienta a pro další analýzy byly vyřazeny.

Mezi jednotlivými měřeními před rTMS, po rTMS a po 14 dnech od poslední stimulace jsme nenalezli žádné statisticky významné rozdíly v EEG mikrostavech. Porovnání výskytu jednotlivých EEG mikrostavů je zobrazeno v tabulce č. 6. U třetího EEG mikrostavu jsme

[3] Jedná se poměrně o zajímavý nález, u kterého tato snížená korelace mezi jednotlivými parametry byla pozorována pouze u třetího EEG mikrostavu.

pozorovali mírné zvýšení po 14 dnech oproti počátečnímu stavu a u pátého EEG mikrostavu naopak mírné snížení. Celkový výskyt třetího EEG mikrostavu byl i po provedené stimulaci výrazně dominantní oproti ostatním EEG mikrostavům (viz. obrázek č. 5). Jednotlivé průměry a porovnání jsou zobrazeny v tabulce č. 5.

Pro hustotu (četnost) výskytu u 3. EEG mikrostavu byly rozdíly před a po stimulaci také statisticky nevýznamné (ø hustoty výskytu před stimulací = 0,0182, SD = 0,016; ø po stimulaci = 0,0183, SD = 0,017; p = 0,79; t(11) = -0,269, d = 0,058), stejně tak při srovnání před a 14 dní po stimulaci (ø 14 dní po stimulaci = 0,0184, SD = 0,014; p = 0,229; t(10) = -1,282, d = 0,178).



Obr. 5: Procentuální pokrytí celkového EEG záznamu EEG mikrostavy skrz jednotlivá měření (x = medián)

		N	ø		N	ø	t	df	p	d
1. mikrostav	Před rTMS	18	12435,89 (SD=3705,81)	Po rTMS	19	12682,58 (SD=4085,22)	-0,59	11	0,562	0,1035
				14 dní po rTMS	17	12054,35 (SD=3289,11)	0,04	9	0,969	0,00862
2. mikrostav	Před rTMS	18	11053 (SD=3913,12)	Po rTMS	19	10968,58 (SD=4631,6)	0,05	11	0,963	0,00743
				14 dní po rTMS	17	10880,35 (SD=4339,81)	-0,98	9	0,353	0,10336
3. mikrostav	Před rTMS	19	27610,95 (SD=8545,7)	Po rTMS	18	28799,83 (SD=6970)	-0,71	11	0,495	0,12262
				14 dní po rTMS	16	28713,81 (SD=6480,13)	-2,03	9	0,073	0,18135
4. mikrostav	Před rTMS	18	11165,56 (SD=3295,36)	Po rTMS	19	11224,79 (SD=3933,36)	-0,08	11	0,935	0,01764
				14 dní po rTMS	16	11630,38 (SD=1432,95)	-0,09	11	0,929	0,02047
5. mikrostav	Před rTMS	18	13806,89 (SD=4499,49)	Po rTMS	16	11124,31 (SD=2282,44)	1,38	8	0,204	0,30029
				14 dní po rTMS	17	12030,47 (SD=3494,08)	1,16	9	0,276	0,17262

Tabulka 6: Průměrný výskyt EEG mikrostavů a jejich následné porovnání před rTMS a po rTMS, před rTMS a 14 dní po rTMS
-hodnoty jsou v jednotkách TF (Time frame = časová jednotka dle sekvencování EEG; celý EEG záznam měl vždy 75 000 TF)

3.3.3.1 EEG mikrostavy: Respondéři a nonrespondéři

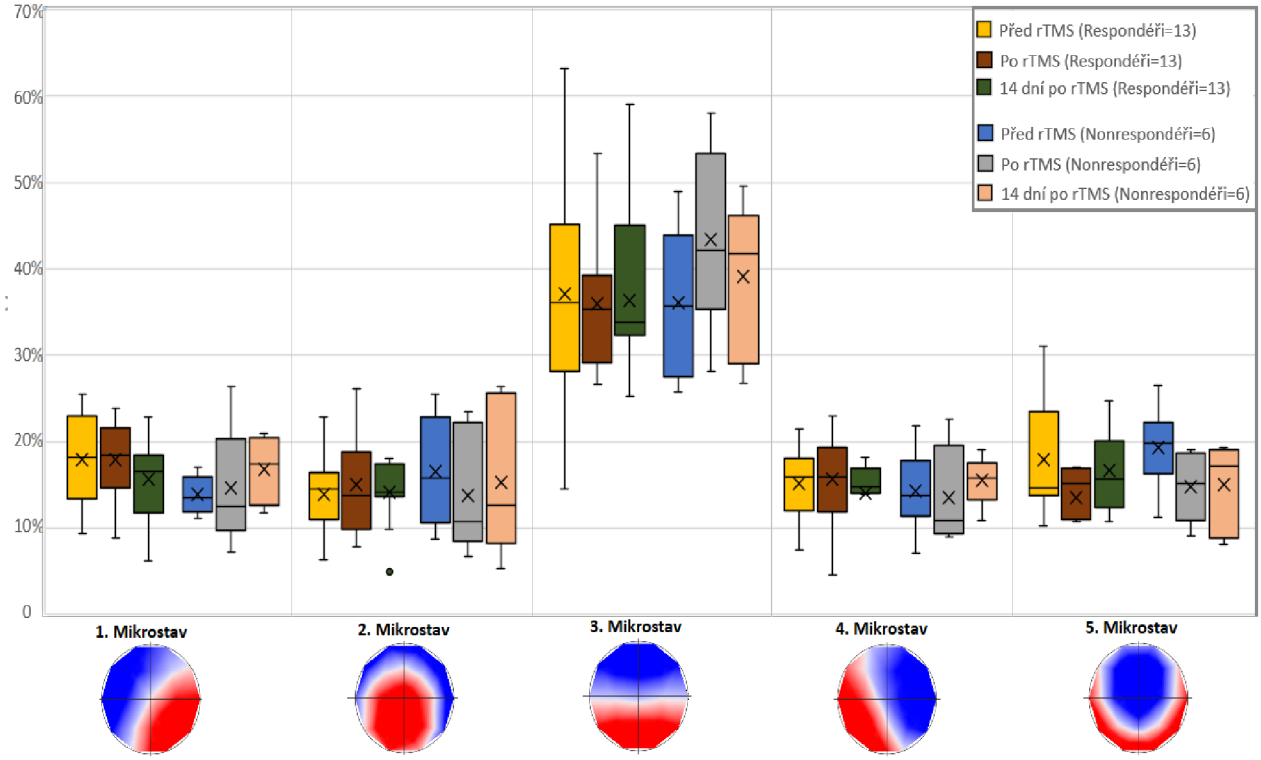
Pearsonova korelace ukázala opět statisticky signifikantní vnitřní korelaci ($p < 0,05$) mezi všemi parametry v rámci jednoho EEG mikrostavu; mimo hustotu výskytu u 3. EEG mikrostavu při měření před rTMS ($p = 0,065$; PK = 0,526) a při měření 14 dní po rTMS ($p = 0,665$; PK = 0,148) u respondérů a mimo dobu průměrného trvání u 1. EEG mikrostavu při měření před rTMS ($p = 0,088$; PK = 0,747), dále mimo hustotu výskytu u 3. EEG mikrostavu před rTMS ($p = 0,085$; PK = 0,751) a po rTMS ($p = 0,136$; PK = 0,682) u nonrespondérů. U průměrné doby trvání u 1. EEG mikrostavu v rámci nonrespondérů byl korelační koeficient zkreslen jednou odlehlou hodnotou. Po jejím odstranění byla korelace již statisticky významná. Pro následující analýzy jsme tak vybrali pouze jeden údaj o celkovém výskytu daného EEG mikrostavu. Veškeré korelační matice jsou zobrazeny v příloze č. 3 pro respondéry a v příloze č. 4 pro nonrespondéry. Pro korelační odchylky v parametru četnosti výskytu u 3. EEG mikrostavu jsme nenalezli žádné odlehlé hodnoty, které by jej vysvětlovaly. Jednotlivé analýzy tak provádíme zvlášť i pro parametr hustoty výskytu u 3. EEG mikrostavu.

Vzhledem k nižšímu počtu pacientů v jednotlivých skupinách (třináct respondérů a šest nonrespondérů) jsme vyřadili pouze odlehlé hodnoty týkající se celého souboru (a ne zvlášť pro

každou skupinu). Vyřazené odlehlé hodnoty jsou popsány v předešlém odstavci, který se týká analýzy EEG mikrostavů u celého souboru.

U respondérů jsme nenalezli žádné statisticky signifikantní rozdíly ve srovnání před a po rTMS, stejně tak ve srovnání před a po 14 dnech od poslední provedené stimulace. Vzhledem k rozdílným hodnotám po rTMS a po 14 dnech nelze u respondérů určit ani trend v jednotlivých EEG mikrostavech.

U nonrespondérů jsme nalezli signifikantní rozdíl mezi měřením před rTMS a po rTMS, následně i během měření na kontrole po 14 dnech v 5. EEG mikrostavu. Pozorovali jsme snížení jeho výskytu. Při aplikování korekce pro mnohočetná testování ale výsledky statisticky signifikantní nebyly. Jedná se tak s největší pravděpodobností o falešně pozitivní výsledky. Jednotlivé průměry výskytu EEG mikrostavů a jejich vývoj v čase je zobrazen v tabulce č. 7 a grafické znázornění vývoje mezi jednotlivými časovými body v obrázku č. 6. V tabulce č. 8 je statistické porovnání výskytu jednotlivých EEG mikrostavů mezi respondéry a nonrespondéry.



Obr. 6: Procentuální pokrytí EEG záznamu EEG mikrostavů skrz jednotlivá měření (x = medián) u respondérů a nonrespondérů

		RESPONDÉŘI							
		N	ø		N	ø	STS	p	p (FDR)
1. mikrostav	Před rTMS	12	13469,33 (SD=4060,59)	Po rTMS	13	13480,31 (SD=3444,34)	-0,08	0,937	0,986
				14 dní po rTMS	11	11756,18 (SD=3597,13)	-1,68	0,093	0,31
2. mikrostav	Před rTMS	12	10407,58 (SD=3188,85)	Po rTMS	13	(11264,69 SD=4489,43)	0,94	0,347	0,631
				14 dní po rTMS	11	10580,36 (SD=2870,98)	1,78	0,074	0,493
3. mikrostav	Před rTMS	13	27864,85 (SD=9566,99)	Po rTMS	12	26940,92 (SD=5920,72)	0,24	0,814	0,958
				14 dní po rTMS	11	29773,18 (SD=7947,49)	0,89	0,374	0,623
4. mikrostav	Před rTMS	12	11388,92 (SD=3262,63)	Po rTMS	13	11720,15 (SD=3862,9)	0,78	0,433	0,667
				14 dní po rTMS	9	11629,11 (SD=1204,85)	-1,24	0,214	0,476
5. mikrostav	Před rTMS	12	13456,08 (SD=4955,19)	Po rTMS	11	11810,36 (SD=2698,02)	-0,46	0,646	0,808
				14 dní po rTMS	11	12477,36 (SD=3442,71)	0,05	0,959	0,959

		NONRESPONDÉŘI							
		N	ø		N	ø	STS	p	p (FDR)
1. mikrostav	Před rTMS	6	10369 (SD=1651,77)	Po rTMS	6	10954,14 (SD=5135,04)	-0,11	0,917	1,019
				14 dní po rTMS	6	12601 (SD=2861,04)	1,57	0,116	0,331
2. mikrostav	Před rTMS	6	12343,83 (SD=5166,42)	Po rTMS	6	10327 (SD=5303,99)	-1,78	0,075	0,3
				14 dní po rTMS	6	11430,33 (SD=6574,39)	-0,52	0,6	0,8
3. mikrostav	Před rTMS	6	27060,83 (SD=6535,14)	Po rTMS	6	32517,67 (SD=7948,23)	1,78	0,075	0,375
				14 dní po rTMS	6	296364 (SD=6712,78)	1,57	0,116	0,29
4. mikrostav	Před rTMS	6	10718,83 (SD=3625,5)	Po rTMS	6	10151,5 (SD=4226,54)	-0,73	0,463	0,661
				14 dní po rTMS	6	11632,33 (SD=1958,93)	1,15	0,249	0,498
5. mikrostav	Před rTMS	6	14508,5 (SD=3732,25)	Po rTMS	6	11050,67 (SD=3181,7)	-2,2	0,028	0,28
				14 dní po rTMS	6	11211,17 (SD=3757,12)	-2,2	0,028	0,56

Tabulka 7: Průměrný výskyt EEG mikrostavů a jejich porovnání před rTMS a po rTMS, před rTMS a 14 dní po rTMS u respondérů a nonrespondérů

-(hodnoty jsou v jednotkách TF (Time frame = časová jednotka dle sekvencování EEG; celý EEG záznam měl vždy 75 000 TF).

-p(FDR) = p hodnota po tzv. False Discovery Rate korekci; známá také jako Benjamini-Hochber upravená p hodnota.

		STS	p
1. Mikrostav	Před rTMS	1,59	0,125
	Po rTMS	1,32	0,21
	14 dní po rTMS	-0,4	0,733
2. Mikrostav	Před rTMS	-0,47	0,62
	Po rTMS	0,7	0,521
	14 dní po rTMS	0,1	1
3. Mikrostav	Před rTMS	0,18	0,898
	Po rTMS	-1,59	0,125
	14 dní po rTMS	0,1	1
4. Mikrostav	Před rTMS	0,84	0,437
	Po rTMS	1,05	0,323
	14 dní po rTMS	-0,71	0,529
5. Mikrostav	Před rTMS	-0,75	0,494
	Po rTMS	-0,1	0,961
	14 dní po rTMS	0,5	0,66

Tabulka 8: Statistické porovnání výskytu EEG mikrostavů mezi respondéry a nonrespondéry skrz jednotlivá měření

Parametr hustoty výskytu 3. EEG mikrostavu se také nelišil ve srovnání před rTMS a po rTMS (ø před stimulací = 0,01796, SD = 0,0017; ø po stimulaci = 0,01799, SD = 0,0015; p = 0,477; STS = -0,71) a ani ve srovnání před rTMS a 14 dní po rTMS (ø 14 dní po rTMS = 0,018, SD = 0,0012; p = 0,878; STS = 0,153) u respondérů.

Stejné výsledky jsme pozorovali také u nonrespondérů bezprostředně po dokončení rTMS (ø před rTMS = 0,01852, SD = 0,0015; ø po rTMS = 0,0192, SD = 0,0017; p = 0,6, STS = 0,524), i po 14 dnech (ø 14 dní po rTMS = 0,0019, SD = 0,0012; p = 0,116; STS = 1,572).

Statisticky signifikantní rozdíly jsme nenalezli ani během porovnání respondérů a nonrespondérů při měření před rTMS (p = 0,553; STS = -0,66), po rTMS (p = 0,067; STS = -1,87) a 14 dní po rTMS (p = 0,216; STS = -1,31).

3.3.4 Power analýza a velikost účinku rTMS

Vzhledem k tomu, že výzkumný soubor obsahoval malý počet pacientů, počítali jsme velikost účinku (pomocí Cohenova d) a power analýzu (síla testu) pro výsledný účinek v subškále N-PANSS. Cohenovo d po dokončení stimulace bylo u pacientů 0,551 a výsledná power 0,623 (u hladiny p = 0,05; two tailed). Při měření po čtrnácti dnech bylo Cohenovo d 0,59 a výsledná power 0,682 (u hladiny p = 0,05; two tailed), což ukazuje zhruba 80% šanci zachycení účinku stimulace. Velikost účinku pro jednotlivé EEG mikrostavy se pohybuje od 0,06 po 0,24.

Nejvyšší Cohenovo d je pro pátý (d = 0,3 a 0,17) a třetí (d = 0,12 a 0,18) EEG mikrostav. Je tedy pouze necelá 25% pravděpodobnost, že s takto velkým souborem pacientů zachytíme statisticky významný rozdíl na 0,05 hladině významnosti.

4 Závěr

Tato práce hodnotí účinnost a bezpečnost intenzivní repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě negativních příznaků u pacientů se schizofrenií. Souběžně pozoruje možné změny v EEG mikrostavech vyvolané stimulací, které by pomohly určit dobrou léčebnou odpověď.

V naší práci jsme potvrdili dvě ze tří stanovených hypotéz:

Hypotéza 1

Byla potvrzena, protože intenzivní vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace aplikovaná na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu byla účinná v léčbě negativních příznaků. U celého souboru došlo celkově ke zlepšení v subškále N-PANSS o necelých 14 %. Celkem bylo třináct respondérů, kteří se průměrně zlepšili o 21 % a šest nonrespondérů, kteří se zlepšili o 8 %.

Hypotéza 2

Byla také potvrzena, protože intenzivní vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace byla pacienty dobře snášena bez vážnějších nežádoucích účinků. Pouze v několika případech se objevila bolest hlavy a bolest hlavy v místě stimulace, v jednom případě došlo ke zhoršení pozitivních příznaků, což se ale stalo až zhruba deset dní po poslední stimulaci. Je tedy otázka, jakou to může mít souvislost. Během stimulace jsme ale nezaznamenali žádný vážný nežádoucí účinek či zhoršení pozitivních příznaků.

Hypotéza 3

Tato hypotéza potvrzena nebyla, protože u pacientů s dobrým léčebným účinkem rTMS (tzv. respondérů) nedošlo ke statisticky významné změně EEG mikrostavů oproti stavu před léčbu a oproti nonrespondérům.

Naše práce se zaměřila na ověření účinnosti a bezpečnosti intenzivní rTMS na negativní příznaky schizofrenie a na změnu EEG mikrostavů pomocí této stimulace.

Její výsledky dokazují, že u pacientů s negativními příznaky lze úspěšně využít intenzifikovaný stimulační design, který zkrátí potřebnou délku stimulace ze tří týdnů na čtyři pracovní dny. U námi zvoleného stimulačního paradigmatu jsme zjistili střední míru účinku, což je podobný výsledek, jako v případě klasické stimulace trvající tři a více týdnů (alespoň dle dostupných

meta-analýz).[1,170] Tento náš výsledek by bylo zapotřebí ověřit na dostatečně velikém vzorku pacientů pomocí dvojitě zaslepené studie s placebovou skupinou. Díky účinku stimulace jsme mohli pacienty rozdělit do dvou skupin na respondéry a nonrespondéry. Významným rozdílem mezi respondéry a nonrespondéry byla pouze délka onemocnění pacientů. U nonrespondérů byla signifikantně vyšší. Během stimulace se u pacientů nevyskytl žádný ze závažných vedlejších účinků a stimulace byla pacienty poměrně dobře snášena.

V EEG mikrostavech se nám nepodařilo najít žádné statisticky signifikantní rozdíly před a po stimulaci, stejně tak mezi respondéry a nonrespondéry. Zajímavým nálezem však je, že u třetího EEG mikrostavu (EEG mikrostavu C) nebyla prokázána korelace mezi celkovým pokrytím záznamu tímto EEG mikrostavem, délkou jeho trvání a četností jeho výskytu. U ostatních EEG mikrostavů je korelace mezi těmito parametry vysoká. Je tedy otázkou, zda u pacientů se schizofrenií je kromě celkově zvýšeného výskytu EEG mikrostavu C také narušena jeho vnitřní integrita oproti ostatním EEG mikrostavům. Do budoucna by bylo vhodné tuto hypotézu dále ověřit.

Výsledky naší studie potvrzují, že intenzivní rTMS je využitelná v klinické praxi k ovlivnění negativních příznaků, čímž lze délku stimulace výrazně urychlit, nadto se jeví jako bezpečná a dobře snášená.

5 Diskuze

V této práci jsme se zabývali primárně třemi otázkami; zda je vysokofrekvenční intenzivní rTMS v oblasti levého DLPFC účinná a také bezpečná v léčbě negativních příznaků u pacientů se schizofrenií, současně, zda vlivem I-rTMS dojde k ovlivnění EEG mikrostavů.

Co se první otázky týče, tak I-rTMS se zdá být účinná v léčbě negativních příznaků u pacientů se schizofrenií. Na léčbu bylo celkem třináct respondérů a šest nonrespondérů, přičemž I-rTMS jeví střední míru účinku v léčbě negativních příznaků, navíc účinek stimulace přetrvával ve stejné míře i následujících 14 dní (Cohenovo d po léčbě 0,551 a na kontrole po 14 dnech 0,59). Respondéři se v subškále N-PANSS zlepšili na kontrole po 14 dnech oproti počátečním hodnotám zhruba o 21 % a nonrespondéři o 8 %. Tento rozdíl byl zaznamenán i škálou CGI, dle které se u respondérů zlepšily příznaky ze středně těžké podoby na mírné. Pro celý soubor pacientů jsme pak podle škály CGI pozorovali minimální zlepšení příznaků. Podobná účinnost rTMS je popsána i pro klasické, jednodenní stimulační designy.[169,170]

Při každodenním měření pomocí subškály N-PANSS jsme u pacientů viděli postupné narůstání míry účinku, přičemž mírnou velikost účinku I-rTMS na negativní příznaky jsme pozorovali již po prvním stimulačním dni. Podobně brzký účinek je popsán i v literatuře, dle které intenzivní forma rTMS pomohla k rychlejšímu nástupu antidepresivního účinku.[127]

Je otázkou, proč se někteří pacienti zlepšovali dále během 14denního sledování. Bezprostředně po skončení stimulace totiž bylo pouze sedm respondérů (zlepšení v N-PANSS o 20 %) a při kontrole po 14 dnech bylo již třináct respondérů. Mezi včasnými respondéry a respondéry po 14 dnech od skončení stimulace jsme nenalezli žádné statisticky významné rozdíly. V literatuře se můžeme setkat také s tzv. včasnými a pozdějšími respondéry na antipsychotickou léčbu. Konkrétně došlo ve studii V. Stauferra a kol.[212] z roku 2011 u 43,1 % z 263 pacientů k poklesu celkového skóre PANSS během 2 týdnů a byli tak považováni za včasné respondéry. V analýze 6 studií od V. Stauffer a kol.[213] také z roku 2011 se setkáváme dokonce s dělením pacientů na 5 skupin dle způsobu response na léčbu. Jednu z těchto skupin tvoří také tzv. opoždění respondéři. Předpokládá se, že za těmito rozdíly v responsi by mohla hrát roli doba na počátku onemocnění, než byla pacientům nasazena medikace (pacienti, kteří se poprvé dostali k lékaři 3 a více měsíců od počátku onemocnění dosahovali response později), dále také počet prodělaných epizod onemocnění.[212–214] Doposud ale chybí jasné vysvětlení, dle čeho pacienti se schizofrenií odpovídají na léčbu antipsychotiky. U neurostimulačních technik se ale může jednat o jiné proměnné než u psychofarmak. Při

kombinaci rTMS a psychofarmak pravděpodobně hraje roli také jak dávka psychofarmaka, tak počet pulzů a délka stimulace, přičemž rTMS může pomoci s augmentací daného léku.[109,215]

Mezi respondéry a nonrespondéry jsme před stimulací pozorovali statisticky signifikantní rozdíly v délce onemocnění, přičemž u respondérů byla průměrná délka onemocnění necelé 3 roky a u nonrespondérů necelých 11 let. Naše výsledky jsou v souladu s literaturou, ve které např. meta-analýza od Shiho a kol.[1] popisuje, že pacienti s délkou onemocnění 8 let a více odpovídají na stimulaci hůře než pacienti s kratší dobou onemocnění.

Žádné významné rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry jsme nepozorovali v dávce medikace, délce dosaženého vzdělání, ve věku pacientů či věku pacientů na začátku onemocnění. V literatuře se setkáváme s popisem horší prognózy a horší reakcí na léčbu u mužského pohlaví, u pacientů s počátkem onemocnění v brzkém věku a u pacientů se sníženou socioekonomickou úrovní.[7,12] Je tedy otázkou, zda nemohou tyto faktory ovlivnit také výsledný účinek rTMS. V naší studii jsme nepozorovali, že by stáří na počátku onemocnění či pohlaví ovlivňovaly účinek rTMS. Pro pozorování rozdílu mezi muži a ženami jsme ale neměli dostatečně veliký soubor, který by rovnoměrně postihl obě pohlaví.

Respondéři a nonrespondéři se nelišili závažnosti celkové psychopatologie měřené škálou PANSS. Nelze tak říci, že by nonrespondéři měli před započetím stimulace klinicky výraznější celkové příznaky. Pouze měli mírně horší globální příznaky, nelišili se však od respondérů v pozitivních ani negativních příznacích.

U pacientů jsme také zaznamenali signifikantní pokles ve škále MADRS. Můžeme tak usuzovat, že vlivem stimulace došlo u pacientů ke zlepšení nálady. Je tedy otázkou, zda při responsi pacientů na léčbu, došlo opravdu ke zlepšení negativních příznaků nebo pouze k odeznění depresivních příznaků. Z literatury je patrno, že rTMS má poměrně robustní účinnost v léčbě depresivní poruchy[216–218] a stejně tak i I-rTMS.[128] Zlepšení nálady by tak mohlo zvýšit u pacientů chuť do jednotlivých činností stejně, jako je tomu u pacientů s depresivní poruchou. V literatuře se popisuje, že zhruba u 6–75 % pacientů se schizofrenií se objevuje deprese.[219–221] Průzkumem mezi psychiatry se zjistil výskyt deprese u pacientů se schizofrenií u 33 % po první atace, u 38 % pacientů, jež prodělali akutní relaps onemocnění a 29 % u chronických pacientů.[222] Popis, v jaké míře deprese pacienty postihuje, je tak velmi široký. Můžeme ale pouze spekulovat, zda se jednalo o negativní či depresivní příznaky, protože doposud chybí „ostrá hranice“ mezi nimi.[35,38] Další možností je, že negativní příznaky

sytí některé položky ze škály MADRS a při jejich odeznění pacient naskóruje i menší počet bodů v této škále.

U snížení depresivních příznaků dle recentní literatury také vyvstává otázka, zda má rTMS opravdu přímý vliv na náladu a nejedná se spíše o sekundární benefit ze zvýšení kognitivní kontroly stimulací prefrontálního kortexu.[75] Právě ze zvýšení kognitivní kontroly by profitovali také pacienti s negativními příznaky.

U respondérů jsme také pozorovali statisticky významný nárůst skóre po 14 dnech od poslední stimulace v dotazníku na měření kvality života (SQUALA). Mírný nárůst jsme u této skupiny pozorovali již bezprostředně po stimulaci, ačkoli byli pacienti stále ještě hospitalizovaní. Výsledky lze interpretovat tak, že po provedení stimulace respondéři popisovali vyšší kvalitu života, tzn. cítili se subjektivně lépe. U nonrespondérů zůstalo hodnocení jejich kvality života po dobu studie neměnné. Dotazník SQUALA měří celkem 5 domén. Pokud vezmeme normu na jednu doménu jako aritmetický průměr (tzn. celkový skór/5) u zdravé české populace, tak se pohybuje mezi, 45,5–59,8 body,[223,224] tak se respondéři na rTMS dostali z podprůměrných hodnot (40,8) na hodnoty nižšího průměru (48,87), zatímco nonrespondéři zůstali v hodnotách podprůměru (34,63 před stimulací a 34,2 14 dní po stimulaci). Při měření kvality života je často popsáno u pacientů se schizofrenií nadhodnocování subjektivně hodnocené kvality života oproti objektivnímu stavu.[225,226] Jedná se ale o studie, které mapují kvalitu života u všech pacientů se schizofrenií (tzn. i s přetrvávajícími pozitivními příznaky). V několika studiích ale autoři našli vztah mezi mírou negativních příznaků a zhoršenou kvalitou života. Naše studie je tak v souladu s literaturou, protože popisuje u pacientů, u kterých došlo k poklesu závažnosti negativních příznaků vlivem léčby, na nárůst subjektivně hodnocené kvality života.[227,228]

Ačkoli nejsou jednotlivé neuronální koreláty popsány u negativních příznaků tak do detailu jako u pozitivních příznaků, většinou jsou spojovány s abnormalitami ve frontálním kortexu a konektivitou mezi jednotlivými oblastmi.[84] Námi stimulovaná oblast levého DLPFC je v léčbě negativních příznaků jednou z nejčastěji stimulovaných oblastí.[1,170] Tato oblast je spojována s na cíl zaměřeným chováním, pracovní pamětí, exekutivními funkcemi a zpracováním emočních podnětů.[229,230] Souběžně je také zapojována do centrální exekutivní sítě.[231] Do budoucna by stálo za zvážení, zda nezkusit např. i stimulaci mPFC vzhledem k jeho zapojení do DMN.[192] Dalším potenciálním místem stimulace by mohl být OFC vzhledem ke zjištěné korelaci mezi objemem levého OFC a závažností negativních příznaků.[232] V teorii kognitivní dysmetrie se setkáváme s tvrzením, že u pacientů se schizofrenií je narušená

konektivita mezi frontálními oblastmi, jádry thalamu a cerebellem. Právě narušení v tomto okruhu vede k obtížím se stanovením si priorit, se zpracováním informací, s koordinací a následnou odpovědí na informace.[233,234] Hypoteticky by terapeutický účinek na negativní příznaky mohla mít také mozečková stimulace. Doposud je pouze jedna otevřená studie z roku 2010 od A. Demirtas-Tatlidede a kol. na 8 pacientech se schizofrenií, která se této problematice věnuje. Mozečkovou stimulaci hodnotí jako bezpečnou a s mírným efektem účinku.[235]

Intenzivní forma stimulace, při níž pacienti absolvují 4 stimulace za den po dobu 4 dní (celkem tedy 32 000 pulzů), se jeví jako bezpečná a pacienty dobře snášená. Během stimulace se nevyskytly žádné vážnější vedlejší účinky. Bolest hlavy a pociťování celkového diskomfortu pravděpodobně souvisely s podrážděním kůže a svalů ve stimulačním místě a také se stimulační intenzitou zpočátku stimulace. Postupně docházelo u pacientů k habituaci. Otázkou je, zda se stimulací nemohlo souviset zhoršení pozitivních příznaků u jednoho pacienta během 14denního pobytu v domácím prostředí. Přímo během stimulace jsme ale nezaznamenali nežádoucí vliv na pozitivní příznaky. Spíše naopak došlo k jejich mírnému zlepšení. Nejčastěji jsme u pacientů zaznamenali bolest hlavy v místě stimulace a následné přetrvávání bolesti hlavy, které odeznělo zhruba do 1–2 hodin. V jednom případě pacient užil ibuprofen po skončení stimulace v daný den. Nezaznamenali jsme žádný další nežádoucí účinek, který by nebyl uveden v literatuře pro klasické stimulační designy, které trvají tři a více týdnů a stimulace je prováděna jednou denně. Souběžně jsme nezaznamenali během stimulace žádný vážnější nežádoucí účinek jako je např. indukovaný záchvat.[101,104,218]

U EEG mikrostavů jsme nenalezli žádné statisticky významné změny u pacientů před a po stimulaci; ani při dalším rozdělení na respondéry a nonrespondéry.

Identifikovali jsme u pacientů celkem pět EEG mikrostavů, které vysvětlovaly zhruba 55 % celkového EEG záznamu. Námi identifikovaný první EEG mikrostav odpovídá dle literatury[184] EEG mikrostavu B, a tedy zrakové neuronální síti. Třetí námi identifikovaný EEG mikrostav odpovídá EEG mikrostavu C a je dáván do souvislosti se salientní sítí[184] či s anteriorní default mode sítí[173]. Čtvrtý identifikovaný EEG mikrostav odpovídá EEG mikrostavu A, který je spojován s auditorní sítí. Pátý EEG mikrostav je spojován s EEG mikrostavem D, tedy s fronto-parietální, tzv. pozornostní sítí. Druhý námi pozorovaný EEG mikrostav nemá dle článku od J. Britz a kol.[184] žádný funkční korelát z MRI. Pokud bychom ale vycházeli ze studie A. Custo a kol.,[181] tak bychom námi identifikovaný třetí EEG mikrostav mohli identifikovat jako EEG mikrostav C, u něhož autoři pozorovali hlavní aktivitu v oblasti

precuneu a posteriorního cingulárního kortexu. Druhou, slaběji aktivovanou oblastí při tomto EEG mikrostavu byl levý angulární gyrus. Dále námi identifikovaný druhý EEG mikrostav by mohl souviset s EEG mikrostavem C´, u kterého autoři pozorovali aktivaci v oblasti dorzálního anteriorního cingulárního kortexu (BA32), rozpínající se k superiornímu frontálnímu gyru, dále aktivaci bilaterálně v mediálních frontálních gyrech a bilaterálně v inzule.

Námi pozorované výsledky EEG mikrostavů jsou také v souladu s literaturou, v níž se u pacientů se schizofrenií popisuje zvýšený celkový výskyt, průměrnou hustotu výskytu a dobu trvání EEG mikrostavu C.[32,193,236] Námi pozorovaný nález, který doposud není popsán nikde v literatuře, je, že právě u tohoto EEG mikrostavu C jsme ve srovnání s ostatními EEG mikrostavy pozorovali nižší či žádnou korelaci mezi parametry jeho celkového pokrytí EEG záznamu a četností jeho výskytu. Lze tak spekulovat, že je zde narušena vnitřní integrita neuronální sítě, kterou tento EEG mikrostav reprezentuje. Je ale zapotřebí cílené studie, která by tuto hypotézu mohla potvrdit či vyvrátit. Pokud by EEG mikrostav C opravdu souvisel se salientní sítí, jak navrhuje J. Britz a kol.,[184] byly by tyto poznatky v souladu s některými autory, kteří u pacientů se schizofrenií pozorovali také pomocí MRI narušenou konektivitu a integritu salientní sítě.[75,87,237] Právě anteriorní cingulum a frontoinzulární kortex hrají důležitou roli v integraci, detekci a filtrování vnitřních a vnějších stimulů, stejně jako ve volbě vhodné neuronální sítě, která má na tyto podněty reagovat.

Někteří autoři abnormality salientní sítě spojují s pozitivními symptomy, zejména sluchovými halucinacemi.[238] Nicméně zvýšení EEG mikrostavu C bylo ale pozorováno také u lidí s delečním syndromem 22q11.2, kteří mají větší pravděpodobnost schizofrenního onemocnění,[239] ale ještě se u nich projevily pozitivní příznaky. Je tedy i otázkou, zda by nemohl zvýšený EEG mikrostav C sloužit jako časný marker pro diagnostiku schizofrenie.

Pokud by ale EEG mikrostav C souvisel spíše s anteriorní default mode sítí, lze jeho zvýšený výskyt dát do souvislosti s hyperkonektivitou a hyperaktivací default mode sítě v klidovém stavu, který je pozorován také pomocí fMRI. Právě snížená deaktivace této sítě se považuje za narušení, které nedovoluje pacientům se plně soustředit na externí podněty.[31] Hyperaktivita a snížená deaktivace této sítě u medikovaných chronických pacientů je spojována i s perzistujícími negativními příznaky.[89] U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno, že čím větší suprese této sítě nastala, tím lepšího výkonu dosahovali v úkolech vyžadující pozornost.[240] Stejně tak některé uzly DMN (mPFC a pCC) jsou zahrnuté v sebereferenčních procesech. Narušení těchto regionů by mohlo vést k přiřazování vlastních významů externím událostem

a smazávat tak linii mezi externími a interními podněty.[241] Jedná se tak o podobné narušení jako u salientní sítě, přičemž ale primárně není problém s identifikací daného stimulu, ale naopak díky nedostatečné deaktivaci dochází k přiřazování vlastního významu externím stimulům. Může se tak jednat i o proces, který souvisí i s tzv. overmentalizací.[242] Stejně jako overmentalizaci, pozorujeme u nemedikovaných pacientů s první epizodou i hyperaktivitu DMN.[243]

Naše studie má ale několik limitů. Ačkoli pro celkový účinek rTMS jsme pozorovali poměrně dobrou velikost účinku a tím pádem se výsledná síla studie (tzv. power) pohybuje na hranici, při které se dá považovat za dostatečnou, pro měření rozdílů v EEG mikrostavech je velikost našeho souboru nedostatečná. Můžeme tak usuzovat, že se jedná spíše o menší změny v jednotlivých EEG mikrostavech, které je I-rTMS schopna způsobit. Bohužel, doposud nebyla v žádné studii použita tato kombinace (rTMS a měření EEG mikrostavů), dle které bychom mohli předem usuzovat na velikost souboru, potřebnou pro prokázání signifikantní změny v EEG mikrostavech. A ačkoli se jednalo o intenzivní formu, měli jsme celkově potíže s náborem pacientů, kteří neměli příliš motivaci se studie účastnit. V rámci otevřené studie tak vnímáme jako hlavní nedostatek počet pacientů, který se studie zúčastnil, a absenci kontrolní (shamové) skupiny.

Jako další, poměrně výrazný limit, je placebový účinek rTMS. Již v minulosti se prokázalo, že rTMS může mít výrazný placebový účinek u různých skupin pacientů.[244] Na druhou stranu rTMS studie zahrnující pacienty s negativními příznaky a shamovou stimulaci (také používající škálu PANSS) neevidují statisticky významné změny u kontrolní skupiny pacientů. Například studie T. Wobrocka a kol.[165] z roku 2015 na 175 pacientech ukazuje, že shamová skupina se po třítýdenní stimulaci zlepšila v subškále N-PANSS o 2,4 bodů (z 25,1 na 22,7 bodů). Ve studii M. Barr a kol.[245] autoři popsali vývoj 25 pacientů s negativními příznaky v subškále N-PANSS po jednotlivých stimulačních týdnech. Před stimulací dosahovalo 12 pacientů v placebové skupině hodnot N-PANSS 15,5 (SD = 6,27), po prvním stimulačním týdnu 15,33 (SD = 5,33), po druhém 14,9 (5,38), po třetím 14,75 (SD = 5,5), po dokončení stimulace po 4 týdnu 13 (SD = 4,02), na kontrole po 2 týdnech od poslední stimulace 14,17 (SD = 4,84). Studie S. Zhaa a kol.[167] z roku 2015 ukazuje u 22 hospitalizovaných pacientů absolvujících shamovou rTMS mírné zhoršení v subškále N-PANSS po provedení léčby z 38,6 (SD = 2,1) na 39,2 (SD = 3,3) bodů. Ve studii P. B. Fitzgeralda a kol.[246] s 8 pacienty v placebové skupině také nedošlo k významné změně v subškále N-PANSS po 3 týdnech (z 18,6 (SD = 6,4) skóre mírně kleslo na 17,9 (SD = 5,5)). Stejné výsledky vidíme i ve studiích používajících tDCS.

Ve studii J. S. Gomese a kol.[247] bylo 8 pacientů stimulováno shamovou tDCS po dobu 10 dní, přičemž se jejich skóre v N-PANSS příliš nezměnilo (z 24,25 na 24,12 bodů). V další studii používající shamové tDCS na 10 hospitalizovaných pacientech je pozorováno po třetím stimulačním týdnu dokonce mírné zhoršení (z 25,1 (SD = 4,1) na 26,6 (SD = 4,2) bodů). Ve výše zmíněných studiích, které zahrnují pacienty s negativními příznaky, tak nepozorujeme ve většině případů placebový účinek u shamové stimulace. Většinou se jedná o 3–4týdenní stimulace a v žádné z těchto studií není popsána statisticky významná změna v subškále N-PANSS u placebové skupiny po dokončení jedné stimulace či už po prvním stimulačním týdnu. U tDCS studií tomu je naprosto stejně. Z výše zmíněných informací tak můžeme usuzovat, že pacienti se schizofrenií a negativními příznaky jsou pouze minimálně či vůbec ovlivnitelní placebem.

Pacienti byli během stimulace hospitalizováni. Dochází tak k úpravě režimu a námi změřený účinek by mohl být pouze důsledkem hospitalizace a větší aktivizace pacientů. V literatuře se setkáváme s mírným zlepšením negativních příznaků po zpravidelnění režimu a různých psychosociálních intervencích. Jedná se ale často o studie, které nemají kontrolní skupinu a jednotlivé intervence jsou dlouhodobé (např. 6 měsíců až 2 roky).[248,249] Například studie[250] zahrnující 91 pacientů, ze kterých 47 pacientů po dobu 6 měsíců absolvovalo odborný program pro rehabilitaci jednotlivých příznaků schizofrenie, ukázala mírné zlepšení v subškále N-PANSS (ze 17 (SD = 4,4) na 15,3 (SD = 4,1) bodů), což ale nebylo významné oproti kontrolní skupině, která dosahovala před začátkem studie 15,9 (SD = 5,5) bodů a po jejím skončení 16,2 (SD = 5,8) bodů. Autoři další studie[251] měřili účinek pracovní terapie u 16 hospitalizovaných pacientů v porovnání s 18 pacienti, kteří pracovní terapii neabsolvovali. Po 15 týdnech pracovní terapie se u aktivní pozorované skupiny snížilo skóre SANS z 96 (SD = 23,8) na 92,5 (SD = 31) bodů. Jedná se tak o velmi mírné zlepšení. U kontrolní skupiny ke změně skóre nedošlo. Žádná studie ale nemapuje vliv na negativní příznaky u schizofrenních pacientů

po týdnu či po krátkodobé hospitalizaci. Dle dosavadních poznatků nepředpokládáme, že by krátká hospitalizace úpravou režimu měla výrazný vliv na negativní příznaky u pacientů, vyloučit to však plně nemůžeme vzhledem k otevřené, nezaslepené studii. Vhodnější se tak do budoucna jeví, provést dvojitě zaslepenou studii s placebovou kontrolní větví. Byl to původně i náš záměr. Vzhledem k potížím s náborem pacientů jsme nakonec od kontrolní větve museli ustoupit. Možným řešením by bylo udělat multicentrickou studii, do níž bychom mohli rekrutovat větší množství pacientů a naplnit tak velikost souboru pro dvojitě zaslepenou

studii s kontrolní skupinou. Je otázkou, zda by placebový účinek přetrvával i 14 dní po skončení stimulace. Do budoucna by bylo vhodné delší sledování pacientů, které by ukázalo dobu trvání účinku I-rTMS.

Pacienti také užívali různou medikaci a my jsme mohli pouze podpořit augmentaci některého z léků. Jednotlivá farmaka však byla monitorována a nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry. Jelikož ale pacienti užívali medikaci různě dlouho, musíme připustit možný vliv dlouhodobé farmakoterapie a vliv rTMS na možnou augmentaci psychofarmak, kterou zmiňují také předchozí studie na různých populací pacientů.[109,252]

rTMS dosahuje dle literatury mírné až střední velikosti účinku v léčbě negativních příznaků. Do budoucna je důležité odpovědět, zda se jedná o dostatečně relevantní účinek i klinicky. Např. v naší studii se jednalo o pacienty s výraznými negativními příznaky, přičemž jedenáct pacientů pobíralo invalidní důchod (z toho sedm pacientů mělo invalidní důchod III. stupně). Ze zbylých osmi bylo pět pacientů v dlouhodobé pracovní neschopnosti a jeden pacient nezaměstnaný. Jedná se o výrazně invalidizující příznaky, u kterých pouze mírné až střední zlepšení nemusí hrát klinicky významnou roli.[170] Do budoucna se jeví vhodné pozorovat konkrétní změny po rTMS léčbě, kterých pacienti ve svém životě dosáhnou. Zda např. zvýší počet každodenních aktivit, zda při nich budou cítit větší radost či naplnění, zda navýší sociální kontakt.

6 Seznam literatury

1. Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014;215(3):505-513. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.019
2. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2009;114(1-3):172-179. doi:10.1016/j.schres.2009.07.013
3. Bais L, Vercammen A, Stewart R, Es F Van, Visser B, Knegtering H. Short and Long Term Effects of Left and Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia Patients with Auditory Verbal Hallucinations : A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2014;9(10):e108828. doi:10.1371/journal.pone.0108828
4. Brunelin J, Poulet E, Bediou B, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;81(1):41-45. doi:10.1016/j.schres.2005.10.009
5. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha: Tigis; 2004.
6. Motlová L, Koukolík F. *Schizofrenie*. 1. Galén; 2005.
7. Häfner H, Heiden WA der. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42(2):139–151.
8. Češková E. *Schizofrenie a Její Léčba: Průvodce Ošetřujícího Lékaře*. 3. rozš. v. Praha: Maxdorf Jessenius; 2012.
9. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123
10. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Review: Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4_suppl):17-25. doi:10.1177/1359786810382468
11. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):485-515. doi:10.1038/nrd.2016.28
12. An Der Heiden W, Häfner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):292-303. doi:10.1007/s004060070004
13. Hafner H, Riecher-raössler A, Der Heiden WA, Maurer K, Fätkfnheuer B, Laöffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med*. 1993;23(4):925-940. doi:10.1017/S0033291700026398
14. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med*. 1983;13(03):663. doi:10.1017/S0033291700048091
15. Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize. *Duševní Poruchy a Poruchy Chování. Popisy Klinických Příznaků a Diagnostická Vodítka*. Praha: Psychiatrické centrum; 1992.
16. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058842.
17. Agid O, Kapur S, Remington G. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13(3):479-495. doi:10.1517/14728214.13.3.479
18. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-645. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8
19. Albrecht MA, Waltz JA, Frank MJ, Gold JM. Modeling negative symptoms in schizophrenia. *Comput Psychiatry Math Model Ment Illn*. 2018:219-246.

doi:10.1016/B978-0-12-809825-7.00009-2
20. Masopust J, Mohr P, Anders M. Treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatrie*. 2018;22(3):151-160.
21. Libiger J. Negativní symptomy: odolné jádro schizofrenie. *Psychiatrie*. 2018;22(1):39-47.
22. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):693-709. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.017
23. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*. 1980;(January):66-68.
24. Andreasen NC. Negative Symptoms in Schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):784-788. doi:10.3371/CSRP.BOMU.012513
25. Carpenter T, Wagman AMI, Heinrichs W, Ph D. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578-583. doi:10.1176/ajp.145.5.578
26. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: A 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):788-799. doi:10.1093/schbul/sbn167
27. Maat A, Fett A-K, Derks E. Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):212-218. doi:10.1016/j.schres.2012.02.017
28. Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):432-436. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.02.015
29. Carpenter T, Wagman AMI, Heinrichs W, Ph D. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578-583. doi:10.1176/ajp.145.5.578
30. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: Category or continuum? *Psychopathology*. 2011;44(6):345-353. doi:10.1159/000325912
31. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(4):1279-1284. doi:10.1073/pnas.0809141106
32. Tomescu MI, Rihs TA, Roinishvili M, et al. Schizophrenia patients and 22q11.2 deletion syndrome adolescents at risk express the same deviant patterns of resting state EEG microstates: A candidate endophenotype of schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2015;2(3):159-165. doi:10.1016/j.scog.2015.04.005
33. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res*. 2013;147(1):157-162. doi:10.1016/j.schres.2013.03.020
34. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):783-790. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.01.015
35. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):645-692. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.008
36. Přikryl R, Kučerová H. Negativní příznaky schizofrenie. *Česká a Slov Psychiatr*. 2008;104(7):350-357.

37. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-219. doi:10.1093/schbul/sbj053
38. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, et al. Negative symptoms, past and present: A historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):710-724. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.018
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
40. Choi J, Mogami T, Medalia A. Intrinsic motivation inventory: An adapted measure for schizophrenia research. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):966-976. doi:10.1093/schbul/sbp030
41. Nakagami E, Xie B, Hoe M, Brekke JS. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: Testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):95-104. doi:10.1016/j.schres.2008.06.015
42. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry*. 2013;74(2):130-136. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.022
43. Gold JM. Negative Symptoms and the Failure to Represent the Expected Reward Value of Actions. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(2):129. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269
44. Waltz JA, Schweitzer JB, Gold JM, et al. Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(6):1567-1577. doi:10.1038/npp.2008.214
45. Barch DM, Yodkovik N, Sypher-Locke H, Hanewinkel M. Intrinsic Motivation in Schizophrenia: Relationships to Cognitive Function, Depression, Anxiety, and Personality. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(4):776-787. doi:10.1037/a0013944
46. Nakagami E, Hoe M, Brekke JS. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):935-948. doi:10.1093/schbul/sbq043
47. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res*. 2007;93(1-3):253-260. doi:10.1016/j.schres.2007.03.008
48. Trémeau F, Antonius D, Cacioppo JT, et al. In support of Bleuler: Objective evidence for increased affective ambivalence in schizophrenia based upon evocative testing. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):223-231. doi:10.1016/j.schres.2008.09.020
49. Trémeau F, Nolan KA, Malaspina D, Javitt DC. Behavioral validation of avolition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;138(2-3):255-261. doi:10.1016/j.schres.2012.02.018
50. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *Br J Psychiatry*. 1989;155(S7):49-52. doi:10.1192/S0007125000291496
51. Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261.
52. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, et al. Negative symptoms, past and present: A historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):710-724. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.018
53. Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item negative symptom assessment. *J Psychiatr Res*. 1993;27(3):253-258. doi:10.1016/0022-3956(93)90036-2
54. Larry Alphs by, Morlock R, Coon C, et al. THE 4-ITEM NEGATIVE SYMPTOM ASSESSMENT (NSA-4) INSTRUMENT: A Simple Tool for Evaluating Negative

Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training. *Psychiatry The Netherlands Psychiatry (Edgemont)*. 2010;7(7):26-32.
55. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):737-743. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.016
56. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):737-743. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.016
57. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300-305. doi:10.1093/schbul/sbq059
58. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):165-172. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010109
59. Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, et al. Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: A voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry*. 2013;4(MAR):1-6. doi:10.3389/fpsyt.2013.00016
60. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*. 2012;2(11):e190-13. doi:10.1038/tp.2012.116
61. Hovington CL, Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(1):53-69. doi:10.1586/ern.11.173
62. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: The role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):919-934. doi:10.1093/schbul/sbq068
63. Bracht T, Horn H, Strik W, et al. White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;153(1-3):136-142. doi:10.1016/j.schres.2014.01.015
64. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K. Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1240-1246. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.009
65. Unschuld PG, Buchholz AS, Varvaris M, et al. Prefrontal brain network connectivity indicates degree of both schizophrenia risk and cognitive dysfunction. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):653-664. doi:10.1093/schbul/sbt077
66. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*. 2006;32(2):250-258. doi:10.1093/schbul/sbj011
67. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):141-168. doi:10.1038/nrd3628
68. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):725-736. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.06.007
69. Dowd EC, Barch DM. Anhedonia and Emotional Experience in Schizophrenia: Neural and Behavioral Indicators. *Biol Psychiatry*. 2010;67(10):902-911. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.020
70. Millan MJ, Bales KL. Towards improved animal models for evaluating social cognition and its disruption in schizophrenia: The CNTRICS initiative. *Neurosci Biobehav Rev*.

2013;37(9):2166-2180. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.012
71. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*. 2013;501(7466):179-184. doi:10.1038/nature12518
72. Seillier A, Martinez AA, Giuffrida A. Phencyclidine-induced social withdrawal results from deficient stimulation of cannabinoid CB 1 receptors: Implications for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1816-1824. doi:10.1038/npp.2013.81
73. Hovington CL, Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(1):53-69. doi:10.1586/ern.11.173
74. Fischer BA, Keller WR, Arango C, et al. Cortical structural abnormalities in deficit versus nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;136(1-3):51-54. doi:10.1016/j.schres.2012.01.030
75. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci*. 2016;10(December):1-23. doi:10.3389/fnsys.2016.00104
76. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):500-508. doi:10.1177/0004867417699473
77. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1680-1691. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.001
78. Viskontas I V., Knowlton BJ, Fried I. Responses of neurons in the medial temporal lobe during encoding and recognition of face-scene pairs. *Neuropsychologia*. 2016;90:200-209. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.014
79. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(1):112-122. doi:10.1093/arclin/acv081
80. Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annu Rev Psychol*. 2009;60(1):693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
81. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(7):543-558. doi:10.1007/s00406-015-0590-4
82. Voineskos AN, Foussias G, Lerch J, et al. Neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):472-480. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.786
83. Kitis O, Ozalay O, Zengin EB, et al. Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(1):34-43. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02293.x
84. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: A qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(3):468-486. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.09.004
85. Orlov ND, Giampietro V, O'Daly O, et al. Real-time fMRI neurofeedback to down-regulate superior temporal gyrus activity in patients with schizophrenia and auditory hallucinations: A proof-of-concept study. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41398-017-0067-5

86. Andrews-hanna JR. The Brain ' s Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. 2012. doi:10.1177/1073858411403316
87. Orliac F, Naveau M, Joliot M, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):74-80. doi:10.1016/j.schres.2013.05.007
88. Hu ML, Zong XF, Mann JJ, et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2017;33(1):73-84. doi:10.1007/s12264-016-0090-1
89. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1174-1179. doi:10.1038/mp.2012.105
90. Ćurčić-Blake B, van der Meer L, Pijnenborg GHM, David AS, Aleman A. Insight and psychosis: Functional and anatomical brain connectivity and self-reflection in Schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(12):4859-4868. doi:10.1002/hbm.22955
91. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, et al. Brain Connectivity Is Not Only Lower but Different in Schizophrenia: A Combined Anatomical and Functional Approach. *Biol Psychiatry*. 2010;68(1):61-69. doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.035
92. Menon V. *Salience Network*. Vol 2. Elsevier Inc.; 2015. doi:10.1016/B978-0-12-397025-1.00052-X
93. Hare SM, Ford JM, Mathalon DH, et al. Salience–Default Mode Functional Network Connectivity Linked to Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;(September):1-10. doi:10.1093/schbul/sby112
94. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2014;16(1):55-61. doi:10.1038/nrn3857
95. Uddin LQ. *Salience Network of the Human Brain*.; 2016.
96. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(10):483-506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
97. Nekovarova T, Fajnerova I, Horacek J, Spaniel F. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front Behav Neurosci*. 2014;8(May):171. doi:10.3389/fnbeh.2014.00171
98. Liu H, Kaneko Y, Ouyang X, et al. Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network. *Schizophr Bull*. 2012;38(2):285-294. doi:10.1093/schbul/sbq074
99. Williamson P. Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2007;33(4):994-1003. doi:10.1093/schbul/sbm043
100. Zhou Y, Liang M, Tian L, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*. 2007;97(1-3):194-205. doi:10.1016/j.schres.2007.05.029
101. Lefaucheur J, André-obadia N, Antal A, et al. Clinical Neurophysiology Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
102. Barker A, Jalinous R, Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;325(8437):1106-1107. doi:10.1515/eng-2018-0022
103. Burt T, Lisanby S, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J …*. 2002;5(1):73-103.
104. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-2039.
105. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-

analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(7):1309-1320. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.014

106. Camprodon JA, Pascual-Leone A. Multimodal Applications of Transcranial Magnetic Stimulation for Circuit-Based Psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(4):407. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3127
107. Číselník výkony v. 01201. https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_1201.pdf. Published 2019.
108. Tranulis C, Guéguen B, Pham-Scottez a, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(1):1-7. doi:10.1016/j.neucli.2006.01.005
109. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225-239. doi:10.1017/S0033291713000512
110. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2016;57:167-176. doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.015
111. Wei DY, Greenwood FS, Murgatroyd FD, Goadsby PJ. Case Report of the Safety Assessment of Transcranial Magnetic Stimulation Use in a Patient With Cardiac Pacemaker: To Pulse or Not to Pulse? *Headache*. 2018;58(2):295-297. doi:10.1111/head.13258
112. Hizli Sayar G, Şalçini C, Tarhan N. Transcranial Magnetic Stimulation in a Depressive Patient With Cardiac Pacemaker. *J ECT*. 2016;32(3):e22-e23. doi:10.1097/YCT.0000000000000342
113. Zhang X, Liu K, Sun J. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. 2010:369-370. doi:10.1007/s00737-010-0163-5
114. Felipe R de M, Ferrão YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: a review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016;38(4):190-197. doi:10.1590/2237-6089-2015-0076
115. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Switch into Mania : A Report of Two Cases. 2001:2000-2002.
116. Ustohal L, Prikryl R, Kucerova HP, et al. Emotional side effects after high-frequency RTMS of the right dorsolateral prefrontal cortex in an adult patient with ADHD and comorbid depression. *Psychiatr Danub*. 2012;24(1):102-103.
117. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry*. 2018;49:69-77. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.12.025
118. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010;27(10):960-963.
119. George MS, Raman R, Benedek DM, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul*. 2014;7(3):421-431. doi:10.1016/j.brs.2014.03.006
120. Zeeuws D, De Rycker K, De Raedt R, De Beyne M, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in an electroconvulsive shock therapy-resistant bipolar I patient with mixed episode. *Brain*

Stimul. 2011;4(1):46-49. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255755. Accessed October 28, 2013.
121. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(5):800-805. doi:10.1016/S1388-2457(99)00323-5
122. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, et al. Accelerated TMS for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res*. 2018. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2018.12.041
123. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, 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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3644
124. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord*. 2013;151(2):625-631.
125. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, et al. Accelerated TMS for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res*. 2018. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2018.12.041
126. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(7):1565-1572. doi:10.1038/s41386-018-0009-9
127. Schulze L, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis J, Blumberger DM, Downar J. Brain Stimulation Number of pulses or number of sessions ? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs . twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. 2018;11:327-336. doi:10.1016/j.brs.2017.11.002
128. Desbeaumes Jodoin V, Miron JP, Lespérance P. Safety and Efficacy of Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Protocol in Elderly Depressed Unipolar and Bipolar Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018. doi:10.1016/j.jagp.2018.10.019
129. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai a S, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(00):22-27.
130. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med*. 2007;37(03):341-349. doi:10.1017/S0033291706009597
131. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010;27(10):960-963. doi:10.1002/da.20731
132. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, Heeringen K Van. The acute effects of accelerated repetitive transcranial magnetic stimualtion on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. 2014;26:48-52.
133. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MP a., Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: An open label trial. *J Affect Disord*. 2015;173:216-220. doi:10.1016/j.jad.2014.10.068
134. Herremans SC, Van Schuerbeek P, De Raedt R, et al. The Impact of Accelerated Right Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Cue-Reactivity: An fMRI Study on Craving in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136182. doi:10.1371/journal.pone.0136182
135. Zeeuws D, Santermans L, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive rTMS applications in difficult to treat psychiatric patients: some cases. *Psychiatr Danub*. 2010;22 Suppl

1:S135-6.
136. Sakkas P, Psarros C, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Soldatos CR. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a patient suffering from comorbid depression and panic disorder following a myocardial infarction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(5):960-962. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.01.023
137. Downar J, Sankar A win, Giacobbe P, Woodside B, Colton P. Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: A case report. *Front Psychiatry*. 2012;3(30):1-5. doi:10.3389/fpsyt.2012.00030
138. Baeken C, Marinazzo D, Wu G-R, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry*. 2014;32(0):1-12. doi:10.3109/15622975.2013.872295
139. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry*. 2003;18(4):196-198. doi:10.1016/S0924-9338(03)00048-8
140. Geerts P-J, Lemmens G, Baeken C. The occurrence of depersonalization symptoms after accelerated HF-rTMS of the left DLPFC in a patient with treatment-resistant depression: a case report. *Brain Stimul*. 2015;8(3):681-682. doi:10.1016/j.brs.2015.02.010
141. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(8):1367-1377.
142. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;108(1-3):11-24. doi:10.1016/j.schres.2008.11.027
143. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: A review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):685-696. doi:10.1093/schbul/sbt078
144. Strube W, Wobrock T, Bunse T, et al. Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: A cross-sectional TMS Study. *Behav Brain Res*. 2014;264:17-25. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.041
145. Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ. The Relationship Between Cortical Inhibition, Antipsychotic Treatment, and the Symptoms of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009;65(6):503-509. doi:10.1016/j.biopsych.2008.09.012
146. Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E, Kasparek T. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *J Psychopharmacol*. 2017;31(4):500-504. doi:10.1177/0269881116662650
147. Ustohal L. Transcranial Magnetic Stimulation in the Research of Cortical Inhibition in Depres-sive Disorder and Schizophrenia, the Ef-fect of Antipsychotics. *Česká a Slov Neurol a Neurochir*. 2017;80/113(2):157-162. doi:10.14735/amcsnn2017157
148. Radhu N, Dominguez LG, Farzan F, et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain*. 2015;138(2):483-497. doi:10.1093/brain/awu360
149. Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, et al. Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):252-261. doi:10.1016/j.schres.2008.06.001
150. Speer a M, Kimbrell T a, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48(12):1133-1141. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137053.
151. Keck ME, Welt T, Post A, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive

transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(4):337-349. doi:10.1016/S0893-133X(00)00191-3

152. Czéh B, Welt T, Fischer AK, et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 2002;52(11):1057-1065. doi:10.1016/S0006-3223(02)01457-9
153. Wang H-Y, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Enhances BDNF-TrkB Signaling in Both Brain and Lymphocyte. *J Neurosci*. 2011;31(30):11044-11054. doi:10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011
154. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(2):205-215. doi:10.1016/S0893-133X(00)00099-3
155. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, et al. Correlation between reduced in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia [published erratum appears in Am J Psychiatry 1997 May;154(5):722] [see comments]. *Am J Psychiatry*. 1997;154(1):56-63.
156. Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: An Emerging Target for Brain Stimulation. *Trends Cogn Sci*. 2016;20(2):107-120. doi:10.1016/j.tics.2015.10.007
157. Hanlon CA, Dowdle LT, Moss H, Canterberry M, George MS. Mobilization of Medial and Lateral Frontal-Striatal Circuits in Cocaine Users and Controls: An Interleaved TMS/BOLD Functional Connectivity Study. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(13):3032-3041. doi:10.1038/npp.2016.114
158. Hanlon CA, Canterberry M, Taylor JJ, et al. Probing the Frontostriatal Loops Involved in Executive and Limbic Processing via Interleaved TMS and Functional MRI at Two Prefrontal Locations: A Pilot Study. *PLoS One*. 2013;8(7):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0067917
159. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):411-418. doi:10.4088/JCP.08r04808yel
160. Novak T, Horacek J, Mohr P, et al. in schizophrenia : A negative results. 2006;27(February 2006):101-105.
161. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(7):719-724. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071091
162. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):892-899. doi:10.1093/schbul/sbu170
163. He H, Lu J, Yang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(5):716-724. doi:10.1016/j.clinph.2017.02.007
164. Quan WX, Zhu XL, Qiao H, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett*. 2015;584:197-201. doi:10.1016/j.neulet.2014.10.029
165. Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*.

2015;77(11):979-988. doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009
166. Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2014;7(4):559-563. doi:10.1016/j.brs.2014.04.011
167. Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C, Zhong H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Arch psychiatry*. 2014;26(1):15-21. doi:10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003
168. Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of Adjuvant High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Negative and Positive Symptoms of Schizophrenia: Preliminary Results of a Double-Blind Sham-Controlled Study. *J Neuropsychiatr*. 2007;19(4):464-467. doi:10.1176/appi.neuropsych.19.4.464
169. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;89:111-118. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.009
170. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018;197:34-44. doi:10.1016/j.schres.2018.01.010
171. Sverak T, Mayerova M, Anderkova L, Prikryl R. Intensive High-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia A Case Study. *ECT*. 2014;30(4):E51-E53.
172. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. 2007;8(september). doi:10.1038/nrn2201
173. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage*. 2018. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.062
174. Posner M, Petersen S, Fox P, Raichle M. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science (80-)*. 1988;240(4859):1627-1631. doi:10.1126/science.3289116
175. Bressler SL, Kelso JAS, Kelso JAS. Cortical coordination dynamics and cognition. 2001;5(1):26-36.
176. Rana AQ, Ghouse AT, Govindarajan R. Basics of Electroencephalography (EEG). In: *Neurophysiology in Clinical Practice*. Cham: Springer; 2017:3-9. doi:10.1007/978-3-319-39342-1_1
177. Brunet D, Murray MM, Michel CM. Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci*. 2011;2011. doi:10.1155/2011/813870
178. Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;67(3):271-288. doi:10.1016/0013-4694(87)90025-3
179. Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:105-113. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.010
180. Skrandies W. Global Field Power and Topographic Similarity. 1990;3(1):137-141.
181. Custo A, van der Ville D, Wells WM, Tomescu IM, Michel C. EEG Resting-State Networks: microstates' source localization. *Brain Connect*. 2017;XX(Xx):brain.2016.0476. doi:10.1089/brain.2016.0476
182. Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig T, Koukkou M. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking : I . Visual imagery and abstract thoughts. 1998:1-11.
183. Heuvel MP Van Den, Pol HEH. Exploring the brain network : A review on resting-state

fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):519-534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
184. Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *Neuroimage*. 2010;52(4):1162-1170. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.052
185. Musso F, Brinkmeyer J, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G. NeuroImage Spontaneous brain activity and EEG microstates . A novel EEG / fMRI analysis approach to explore resting-state networks. *Neuroimage*. 2010;52(4):1149-1161. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.093
186. Yuan H, Zotev V, Phillips R, Drevets WC, Bodurka J. NeuroImage Spatiotemporal dynamics of the brain at rest — Exploring EEG microstates as electrophysiological signatures of BOLD resting state networks. *Neuroimage*. 2012;60(4):2062-2072. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.031
187. Custo A, Vulliemoz S, Grouiller F, Ville D Van De, Michel C. EEG source imaging of brain states using spatiotemporal regression. *Neuroimage*. 2014. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.002
188. Milz P, Faber PL, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates—Associations with modalities of thinking. *Neuroimage*. 2016;125:643-656. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.023
189. Coste CP, Kleinschmidt A. NeuroImage Cingulo-opercular network activity maintains alertness. *Neuroimage*. 2016;128:264-272. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.01.026
190. Kašpárek T, Theiner P, Filová A. Neurobiologie hyperkinetické poruchy pohledem zobrazovacích metod. *Česká a Slov Psychiatr*. 2013;109(2):73-80.
191. Seitzman BA, Abell M, Bartley SC, Erickson MA, Bolbecker AR, Hetrick WP. Cognitive manipulation of brain electric microstates. *Neuroimage*. 2017;146:533-543. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.10.002
192. Xu X, Yuan H, Lei X. Activation and Connectivity within the Default Mode Network Contribute Independently to Future-Oriented Thought. *Nat Publ Gr*. 2016;(February):1-10. doi:10.1038/srep21001
193. Rieger K, Hernandez LD, Baenninger A, Koenig T. 15 years of microstate research in schizophrenia - Where are we? A meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2016;7(FEB):1-7. doi:10.3389/fpsyt.2016.00022
194. Yoshimura M, Koenig T. A pharmaco-EEG study on antipsychotic drugs in healthy volunteers. 2007:995-1004. doi:10.1007/s00213-007-0737-8
195. Koenig T, Lehmann D, Merlo MCG, Kochi K, Hell D, Koukkou M. A deviant EEG brain microstate in acute , neuroleptic-naive schizophrenics at rest. 1999:205-211.
196. Kindler J, Hubl D, Strik WK, Dierks T, Koenig T. Clinical Neurophysiology Resting-state EEG in schizophrenia : Auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(6):1179-1182. doi:10.1016/j.clinph.2010.10.042
197. Koenig T, Prichep L, Lehmann D, et al. Millisecond by Millisecond , Year by Year : Normative EEG Microstates and Developmental Stages. 2002;48:41-48. doi:10.1006/nimg.2002.1070
198. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22-33.
199. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(4):720. doi:10.1016/S1388-2457(00)00518-6
200. Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, et al. Definition of DLPFC and M1 according to

anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage*. 2013;78:224-232. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.061
201. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(4):207-214. doi:10.1097/00004850-199511000-00001
202. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382–389.
203. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
204. Guy W (ed). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338*.; 1976.
205. Chrastina J, Ivanová K, Krejčířová O, Ježorská Š. Výzkumy subjektivní kvality života SQUALA standardizovaným dotazníkem. 2014;(April).
206. Do M, Byrne LK, Pearce AJ. Examining the feasibility and tolerability of a clinically informed multisite, repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. *J Neurosci Methods*. 2016;258:24-27. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.10.013
207. Hyvärinen A, Oja E. Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Networks*. 2000;13(4-5):411-430. doi:10.1016/S0893-6080(00)00026-5
208. Vigário RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103(3):395-404. doi:10.1016/S0013-4694(97)00042-8
209. Yusof ZM, Abdullah S, Soaad Syed Yahaya S, Othman AR. A robust alternative to the t - test. *Mod Appl Sci*. 2012;6(5):27-33. doi:10.5539/mas.v6n5p27
210. Soukup P. Věcná významnost výsledků a její možnosti měření. *Sociol ústav AV ČR, Praha*. 2013;7(2):125-148.
211. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. doi:10.3758/BF03193146
212. Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2011;187(1-2):42-48. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.017
213. Stauffer V, Case M, Kollack-Walker S, et al. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophr Res*. 2011;130(1-3):11-19. doi:10.1016/j.schres.2011.03.015
214. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):581-590. doi:10.1038/npp.2009.164
215. Patrizia R, Angelo S, Ambrosini F, et al. Augmentation of psychopharmacological treatment with r TMS to achieve clinical healing : a case report. 2018:13-16.
216. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):35-48. doi:10.4088/JCP.16cs10905
217. Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz A-M, et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol PsychiatryOnline) J*. 2017;ISSN homep(0):1562-2975. doi:10.1080/15622975.2016.1255353
218. Sverak T, Ustohal L. Efficacy and safety of intensive transcranial magnetic stimulation.

Harv Rev Psychiatry. 2018;26(1). doi:10.1097/HRP.0000000000000151
219. Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172(S33):90-92. doi:10.1192/S0007125000297729
220. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993;150(11):1643-1648. doi:10.1176/ajp.150.11.1643
221. Tapp A, Tandon R, Douglass A, Dudley E, Scholten R, Underwood M. Depression in severe chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;35(9):667. doi:10.1016/0006-3223(94)90848-6
222. Siris SG, Addington D, Azorin J-M, Falloon IR., Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001;47 (2-3):185-197. doi:10.1016/S0920-9964(00)00135-3
223. Dragomirecka E. *SQUALA : Subjective Quality of Life Analysis : Příručka pro Uživatele České Verze Dotazníku Subjektivní Kvality Života SQUALA*. 1. vyd. Praha: Psychiatrické centrum; 2006.
224. J. H, D. J. Quality of life and needs of hospitalized schizophrenic patients in the Czech Republic. *Neuroendocrinol Lett*. 2015;36(3):288-293.
225. Koivumaa-Honkanen HT, Honkanen R, Antikainen R, Hintikka J, Viinamäki H. Self-reported life satisfaction and treatment factors in patients with schizophrenia, major depression and anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(5):377-384. doi:10.1111/j.1600-0447.1999.tb07244.x
226. Atkinson M, Ph D, Zibin S, Sc M, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental ... 1997;(January):99-105.
227. Browne S, Roe M, Lane A, et al. Quality of life in schizophrenia: Relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(2):118-124. doi:10.1111/j.1600-0447.1996.tb09835.x
228. Norman RMG, Malla AK, McLean T, et al. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(4):303-309. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.102004303.x
229. Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, et al. Converging models of schizophrenia--Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog Neurobiol*. 2015;134:178-201. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.09.010
230. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2015;31(2):207-219. doi:10.1007/s12264-014-1502-8
231. Chen Q, Chen X, He X, Wang L, Wang K, Qiu B. Aberrant structural and functional connectivity in the salience network and central executive network circuit in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2016;627:178-184. doi:10.1016/j.neulet.2016.05.035
232. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, et al. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med*. 2018;48(01):82-94. doi:10.1017/S0033291717001283
233. Friston K. Disconnection and Cognitive Dysmetria in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):429-432. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.429
234. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophr Bull*. 1998;24(2):203-218. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321
235. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):91-100. doi:10.1016/j.schres.2010.08.015
236. Nishida K, Morishima Y, Yoshimura M, et al. EEG microstates associated with salience

and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(6):1106-1114. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.005
237. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):305. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
238. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(1):17-27. doi:10.1503/jpn.100176
239. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(2):148-157.
240. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 2006;9(7):971-978. doi:10.1038/nn1727
241. Anselmetti S, Cavallaro R, Bechi M, et al. Psychopathological and neuropsychological correlates of source monitoring impairment in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;150(1):51-59. doi:10.1016/j.psychres.2005.12.004
242. FRITH CD. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med*. 2004;34(3):385-389. doi:10.1017/s0033291703001326
243. Guo W, Liu F, Chen J, et al. Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs. *Med (United States)*. 2017;96(13). doi:10.1097/MD.0000000000006223
244. Burke MJ, Kaptchuk TJ, Pascual-Leone A. Challenges of differential placebo effects in contemporary medicine: The example of brain stimulation. *Ann Neurol*. 2019;85(1):12-20. doi:10.1002/ana.25387
245. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2012;5(3):337-346.
246. Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul*. 2008;1(1):27-32. doi:10.1016/j.brs.2007.08.001
247. Gomes JS, Shiozawa P, Dias ÁM, et al. Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Brain Stimul*. 2015;8(5):989-991. doi:10.1016/j.brs.2015.07.033
248. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):165-172. doi:10.1001/archpsyc.57.2.165
249. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*. 2014;204(1):20-29. doi:10.1192/bjp.bp.112.116285
250. Bio DS, Gattaz WF. Vocational rehabilitation improves cognition and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):265-269. doi:10.1016/j.schres.2010.08.003
251. Tatsumi E, Yotsumoto K, Nakamae T, Hashimoto T. Effects of occupational therapy on hospitalized chronic schizophrenia patients with severe negative symptoms. *Kobe J Med Sci*. 2011;57(4):145-154.
252. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):167-173.

7 Seznam zkratek

aCC	anteriorní cingulární kortex
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AI	anteriorní inzula
AP	antipsychotika
BA	Brodmannova area
BDI	Beckova depresivní škála
BDNF	mozkový neurotrofický faktor (brain derived neurotrophic factor)
BNSS	Brief Negative symptom scale
BOLD	zobrazování závislé na úrovni krevního kyslíku (Blood Oxygen Level-Dependent imaging)
CAINS	Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms
CEN	centrální exekutivní síť
CGI	Celkový klinický dojem
CI	interval spolehlivosti
CI	kortikální inhibice
CRF	kortikotropin
CSP	klidová kortikální perioda
CSTC	kortiko-striato-thalamo-kortikální okruh
CZP eq.	chlorpromazinový ekvivalent
dACC	dorzální anteriorní cingulární cortex
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DMN	default mode network
dmPFC	dorzomediální prefrontální kortex
DSM V	Diagnostický a statistický manuál 5. revize
EEG	elektroencefalogram
EMEA	Evropská léková agentura
EMG	elektromyeologram
FDA	Úřad pro kontrolu léčiv a potravin
FDR	False Discovery Rate
fMRI	funkční magnetická rezonance

FN	fakultní nemocnice
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GEV	celkové vysvětlení rozptylu (Global explain variance)
GFP	celková síla pole (Global field power)
GLM	obecné lineární modelování
G-PANSS	škála PANSS měřící globální příznaky
Hz	hertz
ICA	analýza nezávislých komponent
IFC	intrakortikální facilitace
IPC	intraparietální sulkus
iPL	inferiorní parietální laloky
I-rTMS	intenzivní repetitivní transkraniální magnetická stimulace
iTL	inferiorní temporální laloky
LICI	dlouho intervalová kortikální inhibice
M.I.N.I.	Mezinárodní neuropsychiatrický rozhovor
M1	primární motorická oblast
MADRS	Montgomery–Åsbergova škála měřící depresivitu
MATRICS	Výzkum na měření a léčbu kognitivních příznaků u pacientů se schizofrenií (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)
MEP	magneticky evokovaný potenciál
MKN 10	Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize
MNI	Montreálský neurologický institut (Montreal Neurologic Institute)
mPFC	mediální prefrontální kortex
MRI	magnetická resonance
MT	motorický práh
mTL	meziální temporální laloky
NIMH	Národní institut pro duševní zdravý
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
N-PANSS	subškála PANSS měřící negativní příznaky
NSA	Negative symptom assessment

ø	průměr
OFC	orbitofrontální kortex
PANSS	Škála na hodnocení pozitivních a negativních příznaků
pCC	posteriorní cingulární kortex
PCUN	precuneus
PFC	prefrontální kortex
PK	Pearsonova korelace
PK LF MU	Psychiatrická klinika lékařské fakulty a Masarykovy univerzity
P-PANSS	subškála PANSS měřící pozitivní příznaky
pPC	posteriorní parietální kortex
r_{rb}	biseriální korelace založená na pořadí (Rank Biserial Correlation)
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SANS	Škála pro hodnocení negativních příznaků
SD	směrodatná odchylka
SICI	krátký interval kortikální inhibice
SMD	standardizovaný průměrný rozdíl (standardized mean difference)
SN	salientní síť
SPM	Statisticko-parametrické mapování (Statistical Parametric Mapping)
SQUALA	analýza subjektivní kvality života (Subjective Quality of Life Analysis)
STS	standardní testová statistika
TESS	topograficko-elektrofyziologické zobrazování zdrojového stavu
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
TF	časová jednotka EEG (Time Frame)
TMS	transkraniální magnetická stimulace
VZP ČR	Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

8 Seznam obrázků

Obr. 1: Názorná ilustrace metody výpočtu EEG mikrostavů (zdroj obrázku[179]) 37

Obr. 2: EEG topografické mapy identifikované na skupinové úrovni a BOLD aktivace identifikovaná pomocí GLM a ICA (analýza nezávislých komponent; zdroj obrázku[184]). 1. mapa odpovídá sluchové dráze, 2. vizuální dráze, 3. salientní síti, 4. pozornostní síti.[173,184] 40

Obr. 3: Zdrojová lokalizace 7 EEG mikrostavů (zdroj obrázku [181]) 42

Obr. 4: Pět výsledných vzorových topografických map 58

Obr. 5: Procentuální pokrytí celkového EEG záznamu EEG mikrostavy skrz jednotlivá měření (x = medián) 59

Obr. 6: Procentuální pokrytí EEG záznamu EEG mikrostavů skrz jednotlivá měření (x = medián) u respondérů a nonrespondérů 61

9 Seznam tabulek

Tabulka 1: Demografické a klinické charakteristiky pacientů 53

Tabulka 2: Vývoj v subškále N-PANSS 53

Tabulka 3: Porovnání pacientů před rTMS, po rTMS a 14 dní po rTMS v klinických škálách 55

Tabulka 4: Porovnání vstupních demografických a klinických údajů mezi respondéry a nonrespondéry 57

Tabulka 5: Výsledky klinických měření u respondérů a nonrespondérů; porovnání před stimulací, po stimulaci a 14 dní po provedené stimulaci 57

Tabulka 6: Průměrný výskyt EEG mikrostavů a jejich následné porovnání před rTMS a po rTMS, před rTMS a 14 dní po rTMS 60

Tabulka 7: Průměrný výskyt EEG mikrostavů a jejich porovnání před rTMS a po rTMS, před rTMS a 14 dní po rTMS u respondérů a nonrespondérů 62

Tabulka 8: Statistické porovnání výskytu EEG mikrostavů mezi respondéry a nonrespondéry skrz jednotlivá měření 63

10 Seznam příloh

Příloha 1: Porovnání před, po a 14 dní po rTMS pomocí neparametrického Wilcoxonova testu; porovnání velikosti účinku pomocí Cohenova d a biseriální korelační matice založené na pořadí I

Příloha 2: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u všech 19 pacientů II

Příloha 3: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u 13 respondérů II

Příloha 4: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u 6 nonrespondérů II

Příloha 5: Svěrák T., Albrechtová L., Lamoš M., Rektorová I a Ustohal L. Intensive repetitive transcranial magnetic stimulation changes EEG microstates in schizophrenia: A pilot study. Schizophrenia Research, Amsterdam: Elsevier science BV, 2018, 193, MAR, s. 451-452 II

Příloha 6: Svěrák T. a Ustohal L. Efficacy and Safety of Intensive Transcranial Magnetic Stimulation. Harvard Review of Psychiatry, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018, roč. 26, č. 1, s. 19-26. II

Příloha 7: Svěrák T., Přikryl R., Mayerová M. a Anderková L. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A case study. Journal of ECT, USA: Lippincott Williams and Wilkins, Inc., 2014, roč. 30, č. 4, s. "E51"-"E53" II

11 Seznam publikací autora

Článek v odborném periodiku:

1) Svěrák T., Albrechtová L., Lamoš M., Rektorová I a Ustohal L. Intensive repetitive transcranial magnetic stimulation changes EEG microstates in schizophrenia: A pilot study. Schizophrenia Research, Amsterdam: Elsevier science BV, 2018, roč. 193, MAR, s. 451-452.
   IF (2017) = 3,958

2) Svěrák T. a Ustohal L. Efficacy and Safety of Intensive Transcranial Magnetic Stimulation. Harvard Review of Psychiatry, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018, roč. 26, č. 1, s. 19-26.
   IF (2017) = 3,264

3) Svěrák T., Přikryl R., Mayerová M. a Anderková L. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A case study. Journal of ECT, USA: Lippincott Williams and Wilkins, Inc., 2014, roč. 30, č. 4, s. "E51"-"E53".
   IF (2014) = 1,389

4) Svěrák T., Linhartová P., Kuhn M., Latalová A., Bednárová B., Ustohal L., Kašpárek T. Transcranial magnetic stimulation in borderline personality disorder – case series. Cesk Slov Neurol N 2019; 82(1): 48-52.
   IF (2017) = 0,508

Kapitola v odborné knize:

1) Ustohal L., Svěrák T., Albrechtová L., Hojgrová M., Hublová V. a Kašpárek T. Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia. In Yu-Chih Shen. Schizophrenia Treatment – The New Facets. Rijeka: InTech, 2016. s. 135-150, 16 s. ISBN 978-953-51-2825-0.
2) Svěrák T., Linhartová P., Fiala A. a Kašpárek T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treating Impulsivity in Borderline Personality Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. In doc. MUDr. Libor Ustohal, Ph.D. Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry. 1. vyd. Londýn: IntechOpen, 2018. s. 41-63, 23 s. ISBN 978-1-78923-651-4.

12 Souhrn poznatků disertační práce

Tato práce hodnotí vliv intenzivní rTMS na negativní příznaky u pacientů se schizofrenií. Zároveň zkoumá vliv této stimulace na EEG mikrostavy.

Intenzivní rTMS prokázala u pacientů střední míru efektu, na léčbu bylo celkem třináct respondérů a šest nonrespondérů. Efekt stimulace přetrvával i na kontrole po 14 dnech od posledního stimulačního sezení. Souběžně u respondérů poklesla i míra depresivity a zlepšila se subjektivně referovaná kvalita života. U pacientů se neobjevily žádné vážnější vedlejší účinky a stimulace byla dobře snášena. Intenzivní forma rTMS se tak dle našich výsledků jeví podobně účinná a bezpečná jako klasický stimulační design zahrnující jednu stimulaci denně v průběhu tří a více týdnů. Intenzivní rTMS se jeví jako méně účinná u pacientů s delší dobou onemocnění.

V EEG mikrostavech převažuje u pacientů mikrostav spojovaný se salientní sítí či s anteriorní default mode sítí. Zatím není v literatuře popsán jeho jednoznačný neuronální korelát. Nenalezli jsme však žádné rozdíly mezi stavem před a po stimulaci či rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry. Nelze ale jednoznačně tvrdit, že v EEG mikrostavech rozdíly nejsou vzhledem k velikosti našeho souboru. Jedná se však o první studii, která kombinuje rTMS s mapováním EEG mikrostavů a souběžně ověřuje bezpečnost a snášenlivost intenzivního stimulačního protokolu.

…… ……

Mgr. Tomáš Svěrák doc. MUDr. et Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

PŘÍLOHY

Příloha 1: Porovnání před, po a 14 dní po rTMS pomocí neparametrického Wilcoxonova testu; porovnání velikosti účinku pomocí Cohenova d a biseriální korelační matice založené na pořadí

Wilcoxonův test		N	ø		N	ø	W	p	d	rrb
PANSS	Před rTMS	19	73 (SD=12,463)	Po rTMS	19	64,789 (SD=14,18)	190	<0,001	1,626	1
				14 dní po rTMS	17	62,765 (SD=765)	153	<0,001	2,114	1
G_PANSS	Před rTMS	19	36,79 (SD=7,41)	Po rTMS	19	33,42 (SD=8,31)	136	<0,001	1,271	0,432
				14 dní po rTMS	17	31,76 (SD=7,44)	153	<0,001	1,77	1
MADRS	Před rTMS	19	16,63 (SD=6,7)	Po rTMS	19	12,68 (SD= 7,27)	91	0,002	0,956	0,42
				14 dní po rTMS	17	12,12 (SD=7,9)	109	0,006	0,834	0,425
SQUALA	Před rTMS	19	194,26 (SD=46,36)	Po rTMS	19	209,84 (SD=60,76)	54,5	0,107	-0,424	-0,426
				14 dní po rTMS	17	218,47 (SD=67,98)	29	0,023	-0,592	-0,621

Příloha 2: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u všech 19 pacientů

			1. mikrostav			2. mikrostav			
Před rTMS			M0_M1_NumTF	M0_M1_MeanDur	M0_M1_SgD		M0_M2_NumTF	M0_M2_MeanDur	M0_M2_SgD
	M0_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,925**	,972**	M0_M2_NumTF	1	,926**	,989**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,000	0,000
	M0_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,925**	1	,830**	M0_M2_MeanDur	,926**	1	,922**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,000		0,000		0,000
	M0_M1_SgD	Pearson Correlation	,972**	,830**	1	M0_M2_SgD	,989**	,922**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000			0,000	0,000	
Po rTMS			M2_M1_NumTF	M2_M1_MeanDur	M2_M1_SgD		M2_M2_NumTF	M2_M2_MeanDur	M2_M2_SgD
	M2_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,978**	,984**	M2_M2_NumTF	1	,941**	,995**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,000	0,000
	M2_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,978**	1	,938**	M2_M2_MeanDur	,941**	1	,921**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,000		0,000		0,000
	M2_M1_SgD	Pearson Correlation	,984**	,938**	1	M2_M2_SgD	,995**	,921**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000			0,000	0,000	
14 dní po rTMS			M3_M1_NumTF	M3_M1_MeanDur	M3_M1_SgD		M3_M2_NumTF	M3_M2_MeanDur	M3_M2_SgD
	M3_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,845**	,967**	M3_M2_NumTF	1	,882**	,986**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,000	0,000
	M3_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,845**	1	,687**	M3_M2_MeanDur	,882**	1	,819**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,002		0,000		0,000
	M3_M1_SgD	Pearson Correlation	,967**	,687**	1	M3_M2_SgD	,986**	,819**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,002			0,000	0,000	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

3. mikrostav				4. mikrostav				5. mikrostav			
	M0_M3_NumTF	M0_M3_MeanDur	M0_M3_SgD		M0_M4_NumTF	M0_M4_MeanDur	M0_M4_SgD		M0_M5_NumTF	M0_M5_MeanDur	M0_M5_SgD
M0_M3_NumTF	1	,950**	,532*	M0_M4_NumTF	1	,896**	,984**	M0_M5_NumTF	1	,961**	,969**
		0,000	0,019			0,000	0,000			0,000	0,000
M0_M3_MeanDur	,950**	1	0,264	M0_M4_MeanDur	,896**	1	,840**	M0_M5_MeanDu	,961**	1	,906**
	0,000		0,276		0,000		0,000		0,000		0,000
M0_M3_SgD	,532*	0,264	1	M0_M4_SgD	,984**	,840**	1	M0_M5_SgD	,969**	,906**	1
	0,019	0,276			0,000	0,000			0,000	0,000	
	M2_M3_NumTF	M2_M3_MeanDur	M2_M3_SgD		M2_M4_NumTF	M2_M4_MeanDur	M2_M4_SgD		M2_M5_NumTF	M2_M5_MeanDur	M2_M5_SgD
M2_M3_NumTF	1	,969**	,803**	M2_M4_NumTF	1	,915**	,982**	M2_M5_NumTF	1	,935**	,987**
		0,000	0,000			0,000	0,000			0,000	0,000
M2_M3_MeanDur	,969**	1	,664**	M2_M4_MeanDur	,915**	1	,835**	M2_M5_MeanDu	,935**	1	,883**
	0,000		0,002		0,000		0,000		0,000		0,000
M2_M3_SgD	,803**	,664**	1	M2_M4_SgD	,982**	,835**	1	M2_M5_SgD	,987**	,883**	1
	0,000	0,002			0,000	0,000			0,000	0,000	
	M3_M3_NumTF	M3_M3_MeanDur	M3_M3_SgD		M3_M4_NumTF	M3_M4_MeanDur	M3_M4_SgD		M3_M5_NumTF	M3_M5_MeanDur	M3_M5_SgD
M3_M3_NumTF	1	,951**	0,364	M3_M4_NumTF	1	,873**	,985**	M3_M5_NumTF	1	,912**	,979**
		0,000	0,151			0,000	0,000			0,000	0,000
M3_M3_MeanDur	,951**	1	0,090	M3_M4_MeanDur	,873**	1	,790**	M3_M5_MeanDu	,912**	1	,818**
	0,000		0,731		0,000		0,000		0,000		0,000
M3_M3_SgD	0,364	0,090	1	M3_M4_SgD	,985**	,790**	1	M3_M5_SgD	,979**	,818**	1
	0,151	0,731			0,000	0,000			0,000	0,000	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

Příloha 3: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u 13 respondérů

			1. mikrostav				2. mikrostav		
Před rTMS			M0_M1_NumTF	M0_M1_MeanDur	M0_M1_SgD		M0_M2_NumTF	M0_M2_MeanDur	M0_M2_SgD
	M0_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,932**	,970**	M0_M2_NumTF	1	,920**	,988**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,000	0,000
	M0_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,932**	1	,830**	M0_M2_MeanDur	,920**	1	,891**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,000		0,000		0,000
	M0_M1_SgD	Pearson Correlation	,970**	,830**	1	M0_M2_SgD	,988**	,891**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000			0,000	0,000	
Po rTMS			M2_M1_NumTF	M2_M1_MeanDur	M2_M1_SgD		M2_M2_NumTF	M2_M2_MeanDur	M2_M2_SgD
	M2_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,964**	,977**	M2_M2_NumTF	1	,934**	,995**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,000	0,000
	M2_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,964**	1	,897**	M2_M2_MeanDur	,934**	1	,911**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,000		0,000		0,000
	M2_M1_SgD	Pearson Correlation	,977**	,897**	1	M2_M2_SgD	,995**	,911**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000			0,000	0,000	
14 dní po rTMS			M3_M1_NumTF	M3_M1_MeanDur	M3_M1_SgD		M3_M2_NumTF	M3_M2_MeanDur	M3_M2_SgD
	M3_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,875**	,972**	M3_M2_NumTF	1	,749**	,974**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,008	0,000
	M3_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,875**	1	,747**	M3_M2_MeanDur	,749**	1	0,587
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,008		0,008		0,058
	M3_M1_SgD	Pearson Correlation	,972**	,747**	1	M3_M2_SgD	,974**	0,587	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,008			0,000	0,058	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

3. mikrostav				4. mikrostav				5. mikrostav			
	M0_M3_NumTF	M0_M3_MeanDur	M0_M3_SgD		M0_M4_NumTF	M0_M4_MeanDur	M0_M4_SgD		M0_M5_NumTF	M0_M5_MeanDur	M0_M5_SgD
M0_M3_NumTF	1	,954**	0,526	M0_M4_NumTF	1	,903**	,985**	M0_M5_NumTF	1	,967**	,973**
		0,000	0,065			0,000	0,000			0,000	0,000
M0_M3_MeanDur	,954**	1	0,269	M0_M4_MeanDur	,903**	1	,850**	M0_M5_MeanDu	,967**	1	,926**
	0,000		0,374		0,000		0,000		0,000		0,000
M0_M3_SgD	0,526	0,269	1	M0_M4_SgD	,985**	,850**	1	M0_M5_SgD	,973**	,926**	1
	0,065	0,374			0,000	0,000			0,000	0,000	
	M2_M3_NumTF	M2_M3_MeanDur	M2_M3_SgD		M2_M4_NumTF	M2_M4_MeanDur	M2_M4_SgD		M2_M5_NumTF	M2_M5_MeanDur	M2_M5_SgD
M2_M3_NumTF	1	,962**	,821**	M2_M4_NumTF	1	,892**	,979**	M2_M5_NumTF	1	,933**	,987**
		0,000	0,001			0,000	0,000			0,000	0,000
M2_M3_MeanDur	,962**	1	,678*	M2_M4_MeanDur	,892**	1	,797**	M2_M5_MeanDu	,933**	1	,880**
	0,000		0,011		0,000		0,001		0,000		0,000
M2_M3_SgD	,821**	,678*	1	M2_M4_SgD	,979**	,797**	1	M2_M5_SgD	,987**	,880**	1
	0,001	0,011			0,000	0,001			0,000	0,000	
	M3_M3_NumTF	M3_M3_MeanDur	M3_M3_SgD		M3_M4_NumTF	M3_M4_MeanDur	M3_M4_SgD		M3_M5_NumTF	M3_M5_MeanDur	M3_M5_SgD
M3_M3_NumTF	1	,971**	0,148	M3_M4_NumTF	1	1,000**	,981**	M3_M5_NumTF	1	,942**	,983**
		0,000	0,665			0,000	0,000			0,000	0,000
M3_M3_MeanDur	,971**	1	-0,056	M3_M4_MeanDur	1,000**	1	,981**	M3_M5_MeanDu	,942**	1	,874**
	0,000		0,870		0,000		0,000		0,000		0,000
M3_M3_SgD	0,148	-0,056	1	M3_M4_SgD	,981**	,981**	1	M3_M5_SgD	,983**	,874**	1
	0,665	0,870			0,000	0,000			0,000	0,000	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

Příloha 4: Korelační matice údajů o celkovém výskytu, četnosti výskytu a průměrné době trvání v rámci jednotlivých EEG mikrostavů u 6 nonrespondérů

			1. mikrostav				2. mikrostav		
Před rTMS			M0_M1_NumTF	M0_M1_MeanDur	M0_M1_SgD		M0_M2_NumTF	M0_M2_MeanDur	M0_M2_SgD
	M0_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	0,747	,953**	M0_M2_NumTF	1	,985**	,996**
		Sig. (2-tailed)		0,088	0,003			0,000	0,000
	M0_M1_MeanDur	Pearson Correlation	0,747	1	0,519	M0_M2_MeanDur	,985**	1	,978**
		Sig. (2-tailed)	0,088		0,291		0,000		0,001
	M0_M1_SgD	Pearson Correlation	,953**	0,519	1	M0_M2_SgD	,996**	,978**	1
		Sig. (2-tailed)	0,003	0,291			0,000	0,001	
Po rTMS			M2_M1_NumTF	M2_M1_MeanDur	M2_M1_SgD		M2_M2_NumTF	M2_M2_MeanDur	M2_M2_SgD
	M2_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,990**	,990**	M2_M2_NumTF	1	,956**	,997**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000			0,003	0,000
	M2_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,990**	1	,970**	M2_M2_MeanDur	,956**	1	,939**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,001		0,003		0,005
	M2_M1_SgD	Pearson Correlation	,990**	,970**	1	M2_M2_SgD	,997**	,939**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,001			0,000	0,005	
14 dní po rTMS			M3_M1_NumTF	M3_M1_MeanDur	M3_M1_SgD		M3_M2_NumTF	M3_M2_MeanDur	M3_M2_SgD
	M3_M1_NumTF	Pearson Correlation	1	,970**	,995**	M3_M2_NumTF	1	,967**	,997**
		Sig. (2-tailed)		0,001	0,000			0,002	0,000
	M3_M1_MeanDur	Pearson Correlation	,970**	1	,942**	M3_M2_MeanDur	,967**	1	,965**
		Sig. (2-tailed)	0,001		0,005		0,002		0,002
	M3_M1_SgD	Pearson Correlation	,995**	,942**	1	M3_M2_SgD	,997**	,965**	1
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,005			0,000	0,002	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

3. mikrostav				4. mikrostav				5. mikrostav			
	M0_M3_ NumTF	M0_M3_ MeanDur	M0_M3_ SgD		M0_M4_ NumTF	M0_M4_M eanDur	M0_M4_ SgD		M0_M5_ NumTF	M0_M5_M eanDur	M0_M5_S gD
M0_M3_ NumTF	1	,962**	0,751	M0_M4_ NumTF	1	,898*	,994**	M0_M5_ NumTF	1	,912*	,942**
		0,002	0,085			0,015	0,000			0,011	0,005
M0_M3_ MeanDur	,962**	1	0,554	M0_M4_ MeanDur	,898*	1	,873*	M0_M5_ MeanDu	,912*	1	0,725
	0,002		0,254		0,015		0,023		0,011		0,103
M0_M3_ SgD	0,751	0,554	1	M0_M4_ SgD	,994**	,873*	1	M0_M5_ SgD	,942**	0,725	1
	0,085	0,254			0,000	0,023			0,005	0,103	
	M2_M3_ NumTF	M2_M3_ MeanDur	M2_M3_ SgD		M2_M4_ NumTF	M2_M4_M eanDur	M2_M4_ SgD		M2_M5_ NumTF	M2_M5_M eanDur	M2_M5_S gD
M2_M3_ NumTF	1	,976**	0,682	M2_M4_ NumTF	1	,954**	,992**	M2_M5_ NumTF	1	,929**	,995**
		0,001	0,136			0,003	0,000			0,007	0,000
M2_M3_ MeanDur	,976**	1	0,514	M2_M4_ MeanDur	,954**	1	,916*	M2_M5_ MeanDu	,929**	1	,896*
	0,001		0,297		0,003		0,01		0,007		0,016
M2_M3_ SgD	0,682	0,514	1	M2_M4_ SgD	,992**	,916*	1	M2_M5_ SgD	,995**	,896*	1
	0,136	0,297			0,000	0,01			0,000	0,016	
	M3_M3_ NumTF	M3_M3_ MeanDur	M3_M3_ SgD		M3_M4_ NumTF	M3_M4_M eanDur	M3_M4_ SgD		M3_M5_ NumTF	M3_M5_M eanDur	M3_M5_S gD
M3_M3_ NumTF	1	,940**	,863*	M3_M4_ NumTF	1	1,000**	,998**	M3_M5_ NumTF	1	,872*	,991**
		0,005	0,027			0,000	0,000			0,024	0,000
M3_M3_ MeanDur	,940**	1	0,663	M3_M4_ MeanDur	1,000**	1	,998**	M3_M5_ MeanDu	,872*	1	0,801
	0,005		0,151		0,000		0,000		0,024		0,056
M3_M3_ SgD	,863*	0,663	1	M3_M4_ SgD	,998**	,998**	1	M3_M5_ SgD	,991**	0,801	1
	0,027	0,151			0,000	0,000			0,000	0,056	

* Korelace je signifikantní na úrovni 0.05 (2-tailed).

** Korelace je signifikantní na úrovni 0.01 (2-tailed).

Příloha 5

ARTICLE IN PRESS

SCHRES-07376; No of Pages 2

Schizophrenia Research xxx (2016) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Intensive repetitive transcranial magnetic stimulation changes EEG microstates in schizophrenia: A pilot study

Tomas Sverak [a,b], Lenka Albrechtova [a], Martin Lamos [c], Irena Rektorova [b,*], Libor Ustohal [a,b]

[a] Department of Psychiatry, Masaryk University and University Hospital Brno, Jihlavska 20, 625 00 Brno, Czech Republic
[b] Applied Neurosciences Research Group, Central European Institute of Technology, Masaryk University (CEITEC MU), Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Czech Republic
[c] Multimodal and Functional Neuroimaging, Central European Institute of Technology, Masaryk University (CEITEC MU), Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 April 2017
Received in revised form 31 May 2017
Accepted 23 June 2017
Available online xxxx

Keywords:
Schizophrenia
Intensive rTMS
Electroencephalography
Microstate

Dear editor,

We report our pilot study results, which show for the first time that intensive repetitive transcranial magnetic stimulation (I-rTMS) may induce specific EEG microstate changes in patients with negative symptoms of schizophrenia and these changes are linked to the stimulation treatment aftereffects.

Relevant links between EEG microstate classes and psychopathology in schizophrenia have been described previously (Rieger et al., 2016). EEG microstates are transient, patterned, and quasi-stable states or patterns of an EEG. The spatial configuration and the temporal parameters of the EEG microstates are almost consistent across many studies and recordings; usually, four resting-state EEG microstate classes (A–D) explain >80% of the resting-state data (Britz et al., 2010; Khanna et al., 2015; Tomescu et al., 2015). In the current study, we applied intensive rTMS (I-rTMS) combined with EEG microstate analysis with the aims of treating negative symptoms of schizophrenia as assessed by the negative subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale (N-PANSS) and identifying the neural underpinnings of rTMS-induced effects.

Nine patients (mean age 30.56 ± 8.99 years, disease duration 4.38 ± 4.17 years, mean chlorpromazine equivalent daily dose 550 ± 122.47 mg) diagnosed with schizophrenia (DSM-IV criteria) and experiencing negative symptoms received the I-rTMS treatment (four stimulations/day for four consecutive days with a total of 32,000 pulses, frequency 10 Hz, intensity 110% of the patient's resting motor threshold). The study was approved by the local ethics committee. The rTMS (DuoMag XT, Deymed Diagnostic) was applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC; the MNI coordinate: −42 34 39) using a 70BF figure-of-eight coil and non-invasive neuronavigation (Brainsight Software, ver. 2.2). Responders to rTMS treatment were classified as those with the N-PANSS score decrease by ≥20%.

EEG data were acquired from 10 min recordings and 19 Ag/AgCl electrodes placed conventionally according to the International 10–20 system. Global field power (GFP; Britz et al., 2010) was computed and EEG map representations of GFP local maxima were used for consequent processing by k-means clustering. Microstate parameters were computed for each patient, consisting of mean microstate duration ("duration"), mean number of microstates per second ("occurrence") and percentage of total analysis time occupied in that state ("percent total time"). MATLAB and Cartool software (ver. 3.55; brainmapping.unige.ch/cartool; (Brunet et al., 2011)) were used for data processing and analysis.

We identified five responders and four non-responders to I-rTMS treatment (N-PANNS decreased from 19.7 ± 4.83 to 12.0 ± 2.92 and from 19.5 ± 4.45 to 16.25 ± 4.27, respectively). Five microstate template maps (see Fig. 1) across subjects in each group explained >90% of the global variance before and after the treatment. Four of the maps were previously identified by Britz et al. (2010) and were thus categorized as four microstate template maps – A, B, C, D in accordance with this study while microstate E was a novel finding. Wilcoxon's non-parametric test revealed a significant rTMS-induced decrease of the density of the microstate template map C in responders only ($p = 0.043$). Moreover, a significant difference in the density of microstate C after the I-rTMS treatment between responders and non-responders was detected: it was lower in responders than in non-responders ($p = 0.016$), see Fig. 1 for details. Spearman's correlation showed a trend ($R = 0.5$; $p = 0.17$) for association between changes in N-PANSS and changes in the C microstate template map density before and after the treatment.

In this pilot study, we show for the first time that rTMS-induced improvement of negative symptoms of schizophrenia was associated with a change (decrease) in the density of the class C microstate. This microstate template map has been linked to the salience network which includes the anterior cingulate and the frontoinsular cortex (Britz et al., 2010) and it was found to be dysfunctional in schizophrenia as

* Corresponding author.
E-mail addresses: tomas.sverak@mail.muni.cz (T. Sverak), albrechtova.lenka@fnbrno.cz (L. Albrechtova), martin.lamos@ceitec.muni.cz (M. Lamos), irena.rektorova@fnusa.cz (I. Rektorova), 40282@mail.muni.cz (L. Ustohal).

http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.044
0920-9964/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Sverak, T., et al., Intensive repetitive transcranial magnetic stimulation changes EEG microstates in schizophrenia: A pilot study, Schizophr. Res. (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.044

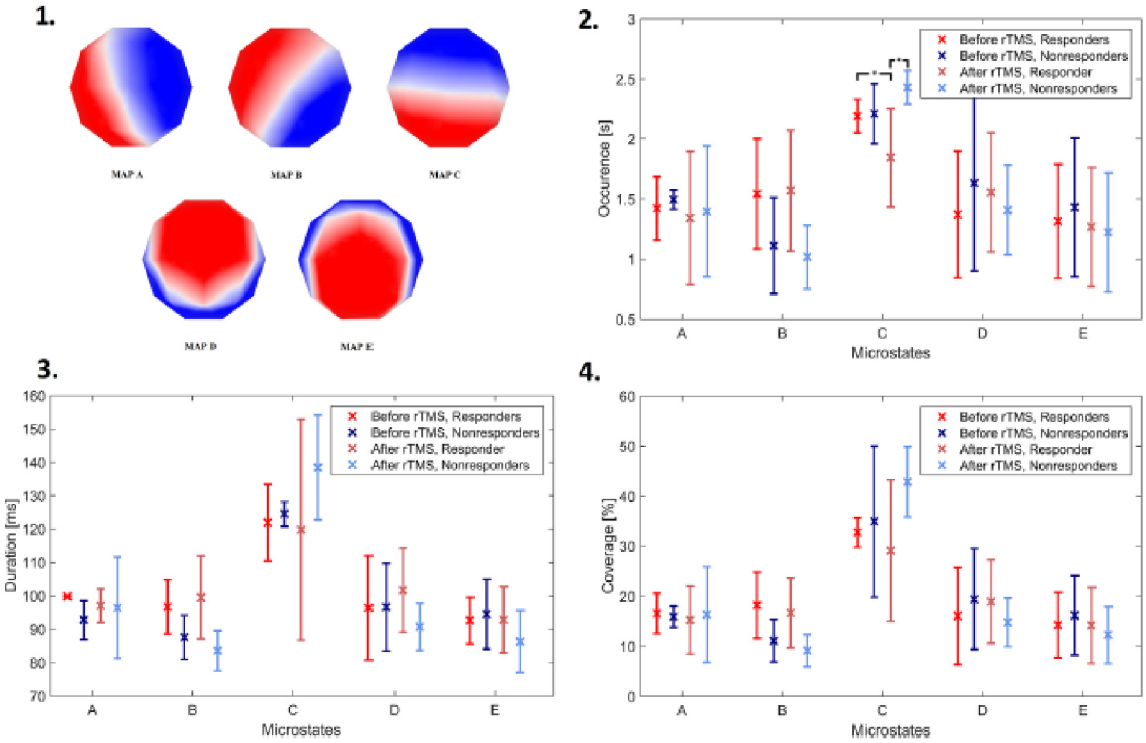


Fig. 1. Results of the microstate analysis divided into four graphs. First graph represents the topographic configuration of the five microstate classes (A, B, C, D and E). 2–4. graphs represent the temporal microstate parameters: frequency of occurrence, mean duration and time coverage. The star (*) shows statistically significant differences ($p < 0{,}05$) between the groups. Error bars indicate the standard deviation.

measured by various MRI techniques (Goodkind et al., 2015; Peters et al., 2016) and by EEG (for review, see Rieger et al., 2016). The salience network plays important roles in schizophrenia by integrating, detecting, and filtering pertinent internal and external stimuli as well as by recruiting the appropriate networks for sensory information processing (Chen et al., 2016). Abnormalities of this network have been associated with the emergence of psychotic symptoms (Palaniyappan and Liddle, 2012; Tomescu et al., 2015) and changes in class C microstates were also induced by antipsychotic treatment (Kikuchi et al., 2007). Our pilot study results suggest that I-rTMS treatment may induce a decrease in the density in the C microstate in schizophrenia patients and support the improvement of negative symptoms in treatment responders. The limitation of this preliminary study is that our sample size did not enable the comparison of the effects of an active stimulation and a sham stimulation. Further research is needed to replicate these results in larger patient cohorts.

Contributions

Tomas Sverak designed the study design and protocol and with Libor Ustohal and Irena Rektorova managed the literature searches and analysis. Tomas Sverak also wrote the first draft of the manuscript. Lenka Albrechtova helped with stimulation of the schizophrenia patients and she made their clinical assessment. Martin Lamos undertook the statistical and EEG analysis. All authors contributed to and approved the final manuscript.

Role of funding source

Our pilot study wasn't supported by any grant. It is a common study of two workplaces, when the patients were recruited from Psychiatry clinic of Faculty hospital Brno, where they also were stimulated by I-rTMS and recorded by EEG. Data from EEG was analyzed at Ceitec. The research design was also created and finalized by people from both workplaces.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgement

We acknowledge the core facility MAFIL of CEITEC supported by the Czech-BioImaging large RI project (LM2015062 funded by MEYS CR) for their support with obtaining scientific data presented in this paper.

References

Britz, J., Van De Ville, D., Michel, C.M., 2010. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. NeuroImage 52 (4):1162–1170. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.052.

Brunet, D., Murray, M.M., Michel, C.M., 2011. Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. Comput. Intell. Neurosci. http://dx.doi.org/10.1155/2011/813870.

Chen, Q., Chen, X., He, X., Wang, L., Wang, K., Qiu, B., 2016. Aberrant structural and functional connectivity in the salience network and central executive network circuit in schizophrenia. Neurosci. Lett. 627:178–184. http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.05.035.

Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, et al., 2015. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. JAMA Psychiat. 72 (4):305. http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206.

Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C.M., Farzan, F., 2015. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. Neurosci. Biobehav. Rev. 49:105–113. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.010.

Kikuchi, M., Koenig, T., Wada, Y., Higashima, M., Koshino, Y., Strik, W., et al., 2007. Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: time and frequency domain approaches. Schizophr. Res. 97 (1–3):163–172. http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.012.

Palaniyappan, L., Liddle, P.F., 2012. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. J. Psychiatry Neurosci. 37 (1):17–27. http://dx.doi.org/10.1503/jpn.100176.

Peters, S.K., Dunlop, K., Downar, J., 2016. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: a central pathway in psychiatric disease and treatment. Front. Syst. Neurosci. 10 (December):1–23. http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2016.00104.

Rieger, K., Hernandez, L.D., Baenninger, A., Koenig, T., 2016. 15 years of microstate research in schizophrenia - where are we? A meta-analysis. Front. Psych. 7 (FEB):1–7. http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00022.

Tomescu, M.I., Rihs, T.A., Roinishvili, M., Karahanoglu, F.I., Schneider, M., Menghetti, S., et al., 2015. Schizophrenia patients and 22q11.2 deletion syndrome adolescents at risk express the same deviant patterns of resting state EEG microstates: a candidate endophenotype of schizophrenia. Schizophr. Res. 2 (3):159–165. http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.005.

Příloha 6

REVIEW

Efficacy and Safety of Intensive Transcranial Magnetic Stimulation

Tomas Sverak, MA, and Libor Ustohal, MD, PhD

Abstract: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is customarily applied on a daily basis for prolonged periods of time for the treatment of psychiatric diseases. The process is demanding in terms of staff and patient time, and the onset of the effect is slow. Recently, intensive rTMS protocols have been introduced in which stimulation is applied to the same area more than once a day with a higher than standard number of pulses. This article reviews 16 articles to determine the safety and efficacy of such protocols. Intensive rTMS seems to be effective in various mental disorders. It appears to have, in general, the same adverse events as classic, long-term, daily rTMS, and it is largely well tolerated by the patients. One episode of depersonalization, one of increased suicidal thoughts, and two of induced mania were observed in the 16 studies reviewed. The advantages of intensive rTMS are in the possible acute effect of the stimulation and in the possible reduction in the time required to achieve remission in depression (and potentially other disorders). It remains uncertain whether intensive rTMS is more effective than sham stimulation or once-daily, long-term rTMS.

Keywords: efficacy, intensive treatment, nomenclature, repetitive transcranial magnetic stimulation, safety

This article discusses repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) carried out multiple times a day on the same area, with each stimulation session separated by a predefined time delay, and with each session including at least the same number of pulses as the usual stimulation protocols. Such rTMS designs, with multiple sessions each day, are designated *intensive* rTMS (I-rTMS). This review maps the available studies about I-rTMS to assess its efficacy and safety, to examine the history and terminology of this relatively new stimulation design, and to summarize the basic problems accompanying I-rTMS.

rTMS uses alternating magnetic fields, based on Faraday's law of electromagnetic induction, to induce electric currents in cortical tissue. *Sham rTMS* is an inactive stimulation that should have no effect. The principles of rTMS and sham stimulation are described in more detail by Lefaucher and colleagues.[1]

rTMS is applied on a daily basis for prolonged periods of time; the process is demanding in terms of staff and patient time. The daily, long-term application of rTMS presents many difficulties, particularly in patients with low compliance or who are experiencing acute problems. Because of the limited number of facilities using the technology, rTMS is also not often easily accessible to patients.

A classic stimulation design for depression was approved by the U.S. Food and Drug Administration.[2] It has 3000 pulses, 10 Hz, at 120% intensity of the individual motor threshold, 4 seconds train, 26 seconds intertrain. Usually, the treatment of depression with daily-stimulation design lasts 10 to 30 days,[3] one session per day. For example, the I-rTMS design could have two stimulation sessions (or more) each day, with the consequence that the patient receives at least 6000 pulses in one day. The treatment takes less time because the patient receives the required number of pulses more quickly—in half the number of days or less. This treatment protocol is desirable when the rapid onset of rTMS's effect is needed, when the patient has difficulty receiving the stimulation every day for ten days, or when remission needs to be induced as soon as possible. In such circumstances, shortening and intensifying the treatment has a significant benefit and could also potentially reduce or eliminate the need to commute for treatment. The general benefits or risks of I-rTMS have been reviewed in no previous study.

A number of new stimulation protocols for I-rTMS have been introduced in recent years. The literature[4–6] includes terms like *intensive*, *accelerated*, and *high dose* to describe this rTMS, which features multiple rTMS sessions in one day, divided by specific time periods. Safety guidelines[7,8] do not address the issue of the maximal possible number of pulses in one day or in one week, or the maximal number of daily stimulation sessions.

From the Department of Psychiatry, Masaryk University; Applied Neuroscience Research Group, Central European Institute of Technology, Masaryk University; University Hospital Brno, Brno, Czech Republic.

Original manuscript received 29 July 2016; revised manuscript received 3 November 2016, accepted for publication subject to revision 2 December 2016; revised manuscript received 16 December 2016.

Correspondence: T. Sverak, Department of Psychiatry, Masaryk University and University Hospital Brno, Jihlavska 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Email: tomas.sverak@mail.muni.cz

Supplemental digital contents are available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.harvardreviewofpsychiatry.org).

© 2018 President and Fellows of Harvard College

DOI: 10.1097/HRP.0000000000000151

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The studies included in this review were identified through searches of the PubMed, Web of Science, and Scopus databases as of June 15, 2016. The following terms were used in the search: (*intensiv** OR *acceler** OR "*high dose*") AND (*rTMS* OR "*repetitive transcranial magnetic stimulation*"). We found 140 (PubMed), 40 (Web of Science), and 40 (Scopus) articles. Fourteen studies with the words *intensive*, *accelerated*, or *high dose* directly in connection with *rTMS* in the title were identified. The studies by Baeken and colleagues[9,10] were eliminated from this review even though they present new information about subgenual anterior cingulate functional connectivity[9] and insight on this same area from 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) brain imaging[10] after accelerated high-frequency rTMS; the two studies are based on a previous study[5] in which the stimulation design and its efficacy and safety were described. Similarly, with the study by Herremans and colleagues[11] that presents new information about the effect of accelerated rTMS on the anterior cingulate cortex in alcohol-dependent patients, the information about the stimulation design was already mentioned in a previous article.[12] Zeeuws and colleagues[13] described the treatment of three patients with I-rTMS in a conference paper; one of these three patients is further described in a case study.[14] The case study is not included in this review since it provides the same information about I-rTMS effectiveness and safety as the conference paper. Studies by Anderson and colleagues[15] and Downar and colleagues[16] were not included in this review since they do not meet our established criteria for I-rTMS, even though they have the term *high dose* in their titles. After eliminating the studies that were performed on the same research population[9–11,14] or on animals,[17] 9 studies remained. An additional search was performed, using the following terms: (*daily*) AND (*rTMS* OR "*repetitive transcranial magnetic stimulation*"); this search returned 355 (PubMed), 33 (Web of Science), and 26 (Scopus) articles of potential interest. These search terms were chosen because some studies that meet the criteria for I-rTMS did not use any special term for this kind of stimulation. Of those studies, we selected 7 in which rTMS was carried out more than once a day, although the expressions *intensive*, *accelerated*, or *high dose* were not used. Bilateral rTMS studies are not included in this review; although studies by Vercammen and colleagues[18] and Bais and colleagues[19] have the word *bilateral* in their titles, these studies contain groups of patients who did not receive only bilateral stimulation but did receive stimulation that meets the criteria for I-rTMS. The study by Loo and colleagues[20] is difficult to classify because of their methodology: bilateral, high-frequency stimulation of both hemispheres simultaneously as a treatment for patients with resistant major depression.

HISTORY OF INTENSIVE rTMS

Early studies and the terms chosen to describe multiple rTMS sessions in one day are examined here.

The forerunner of I-rTMS could be considered bilateral stimulations in which patients received a high number of pulses in two stimulation sessions in one day. The term *high-dose rTMS* was used for the first time in a study in which the visual cortex was stimulated with a higher number of pulses (1200–3800) than previous studies.[21] The aim of that study was to assess whether the stimulation affects the blood-brain barrier and whether it might cause localized swelling of the brain. Another use of this term appeared in a study by Anderson and colleagues[15] in which they examined whether high doses of rTMS within a day or over a week produced significant adverse events. Thirty-one healthy volunteers received about 38,880 pulses over a three-day period. The notion of high-dose rTMS initially concerned a high dose of pulses during a single day[15] and also in a single session.[22] It later included larger doses of pulses administered in a few sessions each day.[6] That said, as early as 2001[23]—in a study in which the authors did not give the stimulation any special term—high-frequency stimulation twice daily, with a ten-minute gap between two sessions on the same area—was used to treat depression and to stimulate the release of thyroid-stimulating hormone.[23] This stimulation design for treating major depression was later described by Loo and colleagues.[24] The term *accelerated rTMS* was first applied in a study by Holtzheimer and colleagues in 2010,[4] in which they evaluated the efficacy and safety of the stimulation in patients with treatment-resistant depression. Zeeuws and colleagues[13] first used the term *intensive rTMS* in a conference paper about the treatment of three psychiatric patients with different diagnoses.

Terms such as *high dose*, *accelerated*, and *intensive* rTMS have appeared in the titles of studies without any further specification in the text. Questions concerning these different terms are addressed below in the discussion section under "Nomenclature of the New rTMS Designs."

An overview of current available studies with an I-rTMS design is presented in Supplemental Tables 1 (information about stimulation designs; available online at http://links.lww.com/HRP/A64)[4–6,9–14,18,19,23–31] and 2 (information about studies and patients; available online at http://links.lww.com/HRP/A65).[4–6,12,13,18,19,23–30]

OVERVIEW OF AVAILABLE STUDIES

This section introduces the identified studies; it describes their aims, stimulation designs, patients, stimulation efficacy (as evaluated by the studies' own authors), adverse events, and numbers of patients who ended the treatment prematurely. Four case studies, three open-label studies, two crossover studies, and six double-blind studies are presented.

Case Studies

Sakkas and colleagues[25] treated one patient diagnosed with treatment-resistant depression and suicidal ideation, and one diagnosed with bipolar affective disorder. The stimulation protocol was 20 Hz stimulation over the left prefrontal cortex (5 cm anterior to the primary motor area), twice a

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

day for 15 days, 48,000 pulses at 110% intensity of the individual motor threshold. Both patients developed hypomania during I-rTMS; treatment was discontinued. The first patient had no previous experience of manic symptoms.

The second case study by Sakkas and colleagues[27] concerned a patient with diagnoses of depression, panic disorder, and myocardial infarction in his medical history. He received 20 Hz rTMS twice a day for 15 days and received 24,000 pulses over the left prefrontal cortex at 120% intensity of the individual motor threshold. The patient's Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score had decreased from 32 points to 15 after rTMS stimulation. No adverse events were observed.

Zeeuws and colleagues[13] investigated the effect of I-rTMS on three patients with various mental disorders (treatment-resistant depression, schizoaffective disorder, and bipolar I disorder, mixed episode). The patients received five stimulation sessions per day for four days. The left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was targeted and stimulated at 120% intensity of the individual motor threshold; the total number of pulses was 31,200. Response to rTMS was observed in the patient with bipolar disorder on the first day. The patient's HDRS score decreased by 50%. The HDRS score of the patient with treatment-resistant depression also decreased, from 28 points to 5 points, a few days after rTMS. The patient with schizoaffective disorder improved only slightly (5 points on the HDRS). On the Brief Psychiatric Rating Scale, the patient's scores in blunted affect and emotional withdrawal improved during rTMS, but not significantly. In one case, headache after two stimulation days and mild pain at the stimulation site were described. No other adverse events occurred.

Sverak and colleagues[29] studied the treatment effect on negative symptoms, as well as the safety, of 10 Hz I-rTMS in a patient diagnosed with paranoid schizophrenia. The treatment protocol involved 32,000 pulses over four days (at four sessions per day). The left DLPFC was stimulated at 110% intensity of the individual motor threshold. The effect of the stimulation was measured by the negative symptom subscale (N-PANSS) of the positive and negative symptom scale (PANNS). N-PANSS decreased by 35% (from 26 to 17 points) as measured immediately after the last stimulation. The patient's symptoms increased back to 22 points on the N-PANSS 14 days after the last stimulation. The total improvement was therefore only four points (15.3%). The patient had a mild, one-hour headache on the fourth day of stimulation at the site of the coil placement. The pain subsided spontaneously. No other adverse event was observed.

Some adverse events were described in a published case study[31] of a woman with recurrent major depression, generalized anxiety disorder, and nicotine addiction, who was treated with a stimulation design based on the study by Baeken and colleagues,[5] as described below. Symptoms of increased anxiety became apparent after the third day of active stimulation. The patient became progressively more restless, tense, and anxious. Over the following days of the study, she developed a gradually increasing ideation about self-harm behavior but did not want to commit suicide. She experienced significant symptoms of depersonalization, including an unrealistic sense of loss of control over her mind and body; she became overly sensitive to ambient noises; her irritability further increased; and she felt depressed. She displayed no manic symptoms. The rTMS treatment was interrupted because of the rapid onset of these significant changes in her behavior. Depressive symptoms and symptoms of depersonalization persisted for several months before they were improved.

Open-Label Studies

I-rTMS in depression Holtzheimer and colleagues[4] measured the effect of rTMS on 14 patients with treatment-resistant depression. Stimulation of 10 Hz was administered for two days in 15 separate sessions (10 on the first day and 5 on the second day). The left DLPFC was stimulated by 15,000 pulses at 110% intensity of the individual motor threshold. The effect of stimulation was measured by the HDRS. Compared to baseline, average HDRS scores were reduced by 47% one day after stimulation, by 45% three weeks after stimulation (four patients did not come to the follow-up visit), and by 55% six weeks after stimulation (five patients did not come to the follow-up visit). Increased suicidal thoughts were an adverse event in one patient. Another patient demanded a reduction in TMS intensity, to 77% of his motor threshold. Although the lower intensities were, as expected, better tolerated, the treatment was later stopped because the patient was concerned that TMS might not have any effect at such a low intensity. There were no other adverse events.

McGirr and colleagues[30] measured the effectiveness and acceptability of the I-rTMS protocol in 27 patients with moderate to severe chronic and treatment-resistant major depressive disorder. The stimulation protocol was as follows: 10 Hz stimulation over the left DLPFC at 120% intensity of the individual motor threshold, with 60,000 pulses in ten days (at two stimulation sessions per day). The primary outcome was measured by the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology. The authors also used Beck's anxiety inventory and the World Health Organization Quality of Life-BREF to evaluate quality of life. I-rTMS had a statistically significant effect (Mauchly's $W = 1.00$; $F[1,26] = 66.98$, $p < .001$) in improving depressive symptoms. Statistically significant results were obtained in reducing anxiety (Mauchly's $W = 1.00$; $F[1,26] = 24.40$, $p < .001$) and in improving quality of life ($F[1,26] = 29.16$, $p < .001$). They observed adverse events according to the Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Ratings scale. Adverse events were reported by 25.9% of patients more than half of the time; 22.2% reported moderate to severe adverse events; and 18.5% of patients experienced impairment due to the adverse events. No significant adverse events occurred during the study, and there were no rTMS-related dropouts.

I-rTMS in alcohol craving Herremans and colleagues[12] observed the impact of right prefrontal rTMS on alcohol craving

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

in 26 alcohol-dependent patients. The patients each received 23,400 pulses of 20 Hz stimulation over the right prefrontal cortex in 15 stimulation sessions in four days (with 1, 4, 5, and 5 sessions, respectively). The stimulation was at 110% intensity of the individual motor threshold. The authors evaluated the effect of rTMS on the general level of craving and cue-induced alcohol craving using functional magnetic resonance imaging. They used the Alcohol Urge Questionnaire and the Obsessive-Compulsive Drinking Scale to evaluate general cravings. The general level of craving was reduced after rTMS on both of these measures (AUQ-Z = –2.36, p = .02; OCDS-Z = –2.41, p = .02), but no statistically significant changes in cue-induced alcohol craving were seen on fMRI. Two patients complained of post-stimulation headache, which subsided with the administration of an oral analgesic. The stimulation was well tolerated without any serious adverse events. The effect on the anterior cingulate cortex is described in a subsequent article (published in 2016, one year later).[11]

Crossover Studies

I-rTMS in depression Baeken and colleagues[5] examined the effect of I-rTMS in 20 refractory, medication-resistant, unipolar depressed patients. The stimulation protocol was as follows: five sessions per day for four days; 20 Hz at 110% intensity of the individual motor threshold; 31,200 pulses. The left DLPFC was stimulated. For the sham stimulation, the coil was placed on the same localization (left DLPFC) and held at an angle of 90°, so that one edge rested on the scalp. Seven patients (35%) were identified as clinical responders, with initial symptoms reduced by 50% on the HDRS. Both groups showed significant differences from baseline on the HDRS ($F[2,17] = 21.49$, $p < .01$), but at the end of the study, the difference between groups was not significant ($F[1,18] = 15$, $p = .71$). The interaction between time and the type of stimulation was not statistically significant ($F[2,17] = 0.46$, $p = .64$). Some patients experienced headache (6 patients), fatigue (2), or dizziness (1), especially during the first stimulation session. These adverse events spontaneously resolved within a short time or when paracetamol was administered. The one patient who dropped out reported having experienced no effect of rTMS treatment. Baeken and colleagues describe the impact of I-rTMS on subgenual anterior cingulate connectivity in two subsequent articles 2014 and 2015.[9,10]

Desmyter and colleagues[28] examined the acute effect of accelerated intermittent theta-burst stimulation on 12 suicide-risk patients with unipolar depression. The patients received 32,800 pulses at 100% stimulation intensity of the individual motor threshold, in four days (five stimulation sessions per day). The left DLPFC was stimulated. A specially designed sham coil, looking the same as the active coil, was placed on the same target in the same position but without any active stimulation, and was used like a sham condition. I-rTMS results were measured by Beck's Scale for Suicidal Ideation and the HDRS. Significant decreases in suicidal ideation, compared to baseline, were found in both groups ($F[2,9] = 6.76$, $p < .01$), but at the end of the study, no significant differences were found between the groups ($F[2,9] = 0.70$, $p = .42$). The HDRS results were not significant for either group. The authors described some adverse events such as headaches during and after the stimulation, and a feeling of discomfort at the site of stimulation. All of these events resolved spontaneously within a few hours or after a single dose of paracetamol.

Double-Blind Studies

I-rTMS in depression Szuba and colleagues[23] used 10 Hz stimulation twice a day for ten days in treating 14 patients with primary diagnoses of major depression (DSM-IV). Patients received 20,000 pulses at 100% intensity of the individual motor threshold over their left DLPFC. The coil for the sham condition was held at an angle of 90° away from the tangential plane. The efficacy of the stimulation was assessed before and after each session using the Profile of Mood States and the six-item HDRS. The active stimulation group achieved significant improvement in POMS in the mood-state subscales for Depression/Dejection ($p = .0055$), Tension/Anxiety ($p = .019$), and Anger/Hostility ($p = .023$), and a trend toward improvement was evident on the modified HDRS ($.05 < p \leq .1$). Most patients with active rTMS reported mild to moderate discomfort on the scalp after eight stimulation sessions. These symptoms were not reported by patients in the sham group. The patients in the active group and one patient from the sham group experienced headaches after five stimulations. If the headaches did not resolve spontaneously, mild analgesics were used.

Loo and colleagues[24] described the treatment of 38 patients with diagnoses of major depression (DSM-IV). The patients each received 10 Hz stimulation over the left DLPFC at 110% intensity of the individual motor threshold, twice a day for 10 days, 30,000 pulses in 20 sessions. For the sham stimulation, an inactive coil was placed on the patient's head, and an active coil was discharged (with the same parameters as the active stimulation) at least one meter away, out of the patient's line of sight. The efficacy was measured by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. Initial values were not different between groups (sham = 32.6 [SD = 4.3]; active = 29.5 [SD = 3.9]). A statistically significant difference ($p = .004$) was observed after two weeks of rTMS between the active and sham groups (sham = 27.1 [SD = 10.2]; active = 18.9 [SD = 7.7]). Several adverse events appeared. Fifteen patients from the active group reported pain on the scalp; eight had headaches, four reported tearfulness; three experienced twitching eyebrows; one had nausea and agitation; and one reported feeling "high."

I-rTMS in auditory hallucinations in schizophrenia Brunelin and colleagues[26] tried to improve source-monitoring deficits in 24 schizophrenia patients and to investigate the relation between auditory hallucinations and source-monitoring performance after rTMS treatment. A 1 Hz frequency was used to

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

stimulate the left temporoparietal cortex at 90% intensity of the individual motor threshold twice a day for five days. Patients each received a total of 10,000 pulses. The placebo coil looked identical to the active coil and produced an identical sound without superficial scalp stimulation at the same location. The effect was measured by the Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS). rTMS significantly improved scores in the active group (25.5 ± 5.7 vs. 14.1 ± 9.9; $t = 2.5$; $z = 3.139$; $p = .002$) but not in the sham group (21.5 ± 9.1 vs. 20.5 ± 6.5; $t = 25.5$; $z = 0.204$; $p = .83$). The authors did not mention anything about the stimulation tolerability and safety.

Vercammen and colleagues[18] measured the effect of rTMS on verbal-auditory hallucinations in schizophrenia patients in three different conditions. One condition, with 12 patients in the group, met the criteria for I-rTMS. Patients received 1 Hz stimulation of the left temporoparietal cortex for six days. The sessions were twice a day at 90% intensity of the individual motor threshold, with 14,400 total pulses. The sham stimulation used a Magstim sham coil, which does not deliver a measurable magnetic field but does produce the same clearly audible clicking sound as the active coil. This sham coil worked at the same frequency of 1 Hz and on the same location as the left-sided stimulation. The effect of rTMS was measured by the AHRS. The Positive and Negative Affect Scale (PANAS) for mood evaluation and PANSS for clinical assessment were also used. Immediately after the last stimulation, there were no group differences in the changes in scores. Statistical significance was reached by the main effect of time across all groups: $\chi^2(2) = 10.23$, $p < .01$, $\phi = .60$. After one week of follow-up assessment, there was a significant decrease compared to baseline in the AHRS score for the groups in which the left and bilateral temporoparietal cortex were stimulated but not for the sham-stimulation group (respectively: $t = 2.00$, $z = 2.03$, $p = .043$, ES = .59; $t = 0.00$, $z = 2.02$, $p = .043$, ES = .58). Within-group analyses showed that the group undergoing left-side stimulation improved significantly in terms of general psychopathology ($t = 3.5$, $z = 2.82$, $p = .0047$, ES = .81). No serious adverse events occurred. Four patients experienced mild headache; one patient reported restless legs during the stimulation (though restless legs were also part of his medical history); one patient experienced light-headedness during stimulation; and another patient reported a transient earache on the stimulated side.

Bais and colleagues[19] monitored the short- and long-term effects of 1 Hz rTMS over the left temporoparietal junction area in 51 schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. Two stimulation sessions per day for six days administered a total of 14,400 pulses. The stimulation was at 90% intensity of the individual motor threshold. A coil that produced the same clicking sound, without delivering a measurable magnetic field, was used for the sham stimulation. The authors measured the short-term efficacy of the stimulation using PANSS, AHRS, and PANAS. They also used AHRS and PANAS in the follow-up visits four weeks and three months after the last stimulation. There was no significant effect of group on the PANSS Hallucination item P3 ($F[2,44.0] = 1.034$, $p = .364$). However, the effect over time (pre- vs. post-treatment) was significant (on PANSS item P3, $F[1,44.0] = 5.942$, $p = 0.019$; on AHRS, $F[3,40.9] = 2.89$, $p = 0.047$; and on PANAS, $F[3,38.0] = 5.69$ and $p = .003$ after four weeks after the treatment, and $F[3,40.5] = 6.29$ and $p < .001$ after three months follow-up compared to baseline). The interaction between time and treatment group showed a trend for significance ($F[2,44.0] = 2.545$, $p = .090$). The same effect (effect x group) was not significant on the AHRS or PANAS. The most frequent adverse events in the active group were twitching facial muscles (10 patients), mild transient headache (9), light-headedness (1), earache (1), and minor pain in the left arm (1). Two patients in the sham group reported mild headache; others reported a tingling sensation (1), blunted affect (1), and concentration problems (1).

I-rTMS in suicidal ideation George and colleagues[6] studied whether high doses of rTMS to 41 suicidal inpatients is safe and feasible, and whether this dose of rTMS might rapidly improve suicidal thinking. A 10 Hz stimulation of the left DLPFC was administered, with 54,000 pulses divided into three sessions daily for three days. The stimulation was at 120% intensity of the individual motor threshold. For the sham stimulation, sham rTMS was used with a similar coil that looked identical as active coil. It contained a metal insert blocking the magnetic field and utilized electrodes on the scalp, which delivered a matched somatosensory sensation. The primary outcome was measured by Beck's Scale for Suicidal Ideation. The score was significantly reduced from baseline after three days of stimulation (sham group change, 15.3 points; active group change, 15.4 points). However, no significant difference between groups was found at the end of the study. The authors mapped a total of 33 adverse events, 21 of which were experienced during sham stimulations and 12 during active stimulations. Thirteen patients experienced, during the course of the study, at least one adverse event (six patients from the sham group and seven from the active group). One subject was excluded from the study due to a skin rash at the stimulation site that progressed to a second-degree burn. The most frequently experienced adverse event was headache (in 22% of subjects: four from the sham group and five from the active group).

RESULTS

This section summarizes the safety and efficacy of the identified I-rTMS studies. The safety section is first. The efficacy section is divided into four parts that describe the effect of rTMS on various mental disorders (depression, schizophrenia-auditory hallucinations, suicidal ideation, and other psychiatric diagnoses).

Safety of Intensive rTMS

The stimulation was mostly administered to patients with various mental disorders, including depression, schizophrenia

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

with auditory hallucinations, alcohol abuse, and suicidal ideations. The most commonly reported adverse events in the analyzed studies were headache and scalp discomfort during stimulation. Headache spontaneously resolved within a short period of time or after a small dose of oral analgesics (usually paracetamol). More serious adverse events included suicidal ideation in one case, switch to mania in two cases, and skin rash in one case. Another serious adverse event was one instance of depersonalization. It is important to note that these adverse events were very rare. It seems that I-rTMS protocols do not lead to different safety outcomes (as described in safety guidelines)[7,8] than regular rTMS protocols—other than depersonalization.

Efficacy of intensive rTMS

Depression Every study with depressive patients is included here, but it is important to note that this group is still very heterogenous because it involves different stages of depression, different stages of pharmacologic resistance, and depression with suicidal ideation. I-rTMS was used to treat 129 patients with depression in two double-blind studies,[23,24] two crossover studies,[5,28] three open-label studies,[4,13,30] and two case studies.[25,27] The differences between the patient state before and after treatment are statistically significant in most of the studies. It is uncertain whether I-rTMS is more effective than sham stimulation; statistically significant differences were found between the active and sham group in two studies that were double-blind[23,24] but not in two studies that had crossover designs.[5,28]

Auditory hallucinations in schizophrenia Low-frequency I-rTMS was used especially to treat auditory hallucinations in three double-blind studies with 111 schizophrenia patients.[18,19,26] Two studies found significant differences or a trend to significant differences between the active and sham groups. The auditory hallucinations were improved, and the left stimulation twice a day seems to have been more efficient than bilateral stimulation. In the third study, however, no statistical differences were found study.

Suicidal ideation Two studies[6,28] aimed to decrease suicidal ideation in 53 patients. I-rTMS may have the potential to acutely decrease suicidal ideation, but the efficacy compared to sham was not proven in either study. Suicidal ideation was improved in both groups (active and sham) after the treatment.

Other mental disorders I-rTMS could have potential in treating alcohol addiction (through reduced craving) and in treating the negative symptoms in schizophrenia. For both of these mental disorders, however, compliance is usually not good. Shortening the treatment by intensifying it could have positive impact on patient compliance and on the possibility of completing the rTMS treatment. More studies are needed.

DISCUSSION

Nomenclature of the New rTMS Designs

Three different terms for other-than-one-day stimulation designs were found in the literature: *intensive* or *intensified*, *high dose*, and *accelerated*. Their meaning is still unclear in the current articles. No standard has been established in the international literature.

The authors of this review are inclined to use *intensive rTMS* to refer to rTMS that satisfies following criteria: it occurs several times a day; it is administered to the same area and at the same frequency; and the patient undergoes an overall higher number of pulses per day than in standard or usual protocols. rTMs protocols that are divided into more sessions per day for better tolerance by patients but that have the same total number of pulses as standard treatments are not intensive. To use the term *intensive* properly, all four requirements should be met: at least two sessions per day; same area; same frequency; and higher number of pulses.

The notion of *accelerated* rTMS basically meets all four criteria, but it is potentially ambiguous because we do not know the original underlying stimulation design that was accelerated. Therefore, it may be misleading to speak directly about acceleration. rTMS could be carried out, for example, twice a day for two weeks.[27] It is currently unclear whether *acceleration* actually refers to acceleration of the therapy (which usually lasts two or more weeks) or to its intensification.

The term *high dose* presents another sort of problem. This term might refer either to the total number of pulses or to the number of stimulation sessions carried out in a day. We can find both uses in the present literature.[6,15,22] We propose that the term *high-dose rTMS* be used when the following conditions are met: a higher than standard number of pulses administered during a single, continuous stimulation in one area, with the same frequency.

To illustrate the above points, suppose that a typical antidepressant protocol[2] uses 3000 pulses per session. When 6000 pulses are used without a time gap and with continuous stimulation to treat depression, the term *high-dose rTMS* should be used. With a time gap after 3000 pulses and then a subsequent session (once or more additional sessions in one day), the term *intensive rTMS* should be used.

Actual Limits and Question for the Future

The studies reviewed here (see also Supplemental Tables 1, http://links.lww.com/HRP/A64, and 2, http://links.lww.com/HRP/A65) raise a series of questions that have not been addressed in safety recommendations:[7,8] how many sessions, and with how many pulses, can patients undergo in one day? Also, the optimal time interval between rTMS sessions should be assessed for the future use of I-rTMS. Until these questions are answered, physicians should watch for possible adverse events, especially depersonalization, suicidal thoughts, skin rash, and symptoms of mania. The rTMS treatment should be immediately interrupted if depersonalization or an increase

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

of suicidal thoughts is observed. Skin rash and burns can be prevented by a thin pad of nonconductive material (e.g., cloth or rubber) between the coil and scalp. Whenever manic symptoms are observed, the treatment should be alleviated or discontinued, depending on the severity of symptoms. Underlying neurobiological mechanisms of this effect during stimulation of the DLPFC or ventromedial prefrontal cortex are still unclear; more studies addressing this issue are needed. It is still unclear whether I-rTMS has a greater potential than classic, long-term, daily rTMS to induce mania in depression patients and whether I-rTMS and depersonalization in a stimulated patient are directly linked.

The question also remains of how long I-rTMS should last. Standard rTMS protocols for stimulation are still lacking except for depression.[2] For other mental disorders, the maximum number of pulses that can be administered safely in a specific time, and with what effects, needs to be determined. It is also necessary to determine whether short-term rTMS has the same effect as long-term rTMS with the same total dose of pulses. This review could not answer these questions. New, unexpected questions will also need to be addressed. One study found that individuals with higher hedonic capacity demonstrated a greater effect from rTMS over the left DLPFC.[32] This result raises the questions whether the optimal dose of rTMS pulses could vary with the individual and depend on individual hedonic capacity.

I-rTMS studies have to solve the same problems as studies of daily rTMS—namely, to determine the ideal control stimulation, the persistence of the therapeutic effect, and the frequency and the dose of the pulses. The effect of rTMS in double-blind studies is usually distorted because an agreed placebo treatment for rTMS is still lacking. Indeed, the sham group itself usually improves from baseline in both classic daily rTMS (e.g., Loo et al.[33]) and I-rTMS in the double-blind studies. The development of sham stimulation is discussed in more detail in Lefaucher and colleagues.[1] There remain only the options summarized by Loo and colleagues:[34] "The choice of a sham for TMS involves a trade-off between effective blinding and truly inactive 'stimulation.'"

Another issue concerns the potential persistence of the effect of I-rTMS, given that longer-term follow-up studies are lacking. A study by George and colleagues[35] concluded that the effect of rTMS is dependent on the dose of pulses, but two questions arise: How should the dose be distributed over time in order to achieve the optimal effect? Can the effect of the I-rTMS be as long-lasting as the effect of the same dose of pulses spread over a longer period?

The efficacy of I-rTMS needs to be compared to longer-term, daily rTMS in a double-blind study (which would require four stimulated groups). No such study has yet been conducted, nor have the results of methodologically similar studies been compared. Currently, rTMS studies are often done on insufficiently large groups of subjects;[1,3,36] more double-blind studies are needed.

CONCLUSION

The studies reviewed here included more than 200 patients with various mental disorders. Treatment with I-rTMS was well tolerated by patients, and it seemed to be safe. Some adverse events were mentioned in the studies, but they are not much different from the adverse events with classic rTMS design, with the exception of depersonalization (one instance)[28] and increased suicidal thoughts.[4] The switch to mania[25] has been observed in the classic, low-frequency rTMS design (110% motor threshold, 1200 stimuli/day, 10 sessions).[37] No seizures were observed. Patients ended the treatment earlier than intended only in exceptional cases. The premature termination of I-rTMS treatment seems no more frequent, and possibly less frequent, than in the classic (daily and long term) stimulation design.

It is difficult to determine with precision the effectiveness of I-rTMS when the studies are so heterogeneous. It is also not yet possible to compare the efficacy I-rTMS versus the standard design of a single daily session of rTMS. For now, it is fair to say that I-rTMS designs seem to be effective for various mental disorders. Its advantages are in the possibilities of achieving an acute effect and of reducing the time required to achieve remission. More double-blind studies are needed. It is also important for future studies to use consistent and unified terminology for various stimulation designs.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

The article was written as part of the project for the conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Czech Republic).

REFERENCES

1. Lefaucheur J, André-obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150–206.
2. Letter from Peña CL, U.S. Food and Drug Administration, to Terkelsen L, Tonica Elektronik. 31 July 2015. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K150641.pdf
3. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med 2014;44:225–39.
4. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2010;27:960–3.
5. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. J Affect Disord 2013;151:625–31.
6. George MS, Raman R, Benedek DM, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. Brain Stimul 2014;7:421–31.

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

7. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009;120:2008–39.
8. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1–16.
9. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. World J Biol Psychiatry 2014;15:286–97.
10. Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, et al. The impact of accelerated HF-rTMS on the subgenual anterior cingulate cortex in refractory unipolar major depression: insights from 18FDG PET brain imaging. Brain Stimul 2015;8:808–15.
11. Herremans SC, De Raedt R, Van Schuerbeek P, et al. Accelerated HF-rTMS protocol has a rate-dependent effect on dACC activation in alcohol-dependent patients: an open-label feasibility study. Alcohol Clin Exp Res 2016;40:196–205.
12. Herremans SC, Van Schuerbeek P, De Raedt R, et al. The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: an fMRI study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients. PLoS One 2015;10:e0136182.
13. Zeeuws D, Santermans L, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive rTMS applications in difficult to treat psychiatric patients: some cases. Psychiatr Danub 2010;22 suppl 1:S135–6.
14. Zeeuws D, De Rycker K, De Raedt R, De Beyne M, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in an electroconvulsive shock therapy-resistant bipolar I patient with mixed episode. Brain Stimul 2011;4:46–9.
15. Anderson B, Mishory A, Nahas Z, et al. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. J ECT 2006;22:49–53.
16. Downar J, Sankar A, Giacobbe P, Woodside B, Colton P. Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: a case report. Front Psychiatry 2012;3:30.
17. Dockx R, Baeken C, Duprat R, et al. Regional cerebral blood flow changes after accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation of the canine frontal cortex. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:S290.
18. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. Schizophr Res 2009;114:172–9.
19. Bais L, Vercammen A, Stewart R, et al. Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. PLoS One 2014;9:e108828.
20. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. Psychol Med 2003;33:33–40.
21. Niehaus L, Hoffmann KT, Grosse P, Röricht S, Meyer BU. MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation of visual cortex. Neurology 2000;54:256–8.
22. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, 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. J ECT 2011;27:18–25.
23. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. Biol Psychiatry 2001;50:22–7.
24. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. Psychol Med 2007;37:341–9.
25. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. Eur Psychiatry 2003;18:196–8.
26. Brunelin J, Poulet E, Bediou B, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. Schizophr Res 2006;81:41–5.
27. Sakkas P, Psarros C, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Soldatos CR. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a patient suffering from comorbid depression and panic disorder following a myocardial infarction. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:960–2.
28. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, van Heeringen K. The acute effects of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. Psychiatr Danub 2014;26 suppl 1:48–52.
29. Sverak T, Mayerova M, Anderkova L, Prikryl R. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a case study. J ECT 2014;30:e51–3.
30. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MP, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. J Affect Disord 2015;173:216–20.
31. Geerts PJ, Lemmens GM, Baeken C. The occurrence of depersonalization symptoms after accelerated HF-rTMS of the left DLPFC in a patient with treatment-resistant depression: a case report. Brain Stimul 2015;8:681–2.
32. Duprat R, De Raedt R, Wu GR, Baeken C. Intermittent theta burst stimulation increases reward responsiveness in individuals with higher hedonic capacity. Front Hum Neurosci 2016;10:294.
33. Loo CK, Mitchell PB, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. Am J Psychiatry 1999;156:946–8.
34. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? Biol Psychiatry 2000;47:325–31.
35. George M, Wassermann E. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 1995;6:1853–6.
36. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 2014;215:505–13.
37. Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. J Clin Psychiatry 2002;63:249.

Copyright © 2018 President and Fellows of Harvard College. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Příloha 7

3. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1608–1610.

4. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45:651–660.

Electroconvulsive Therapy in the Presence of Cranial Metallic Objects

To the Editor:

We read with interest the report by Freeman et al[1] of the safe and successful administration of electroconvulsive therapy (ECT) in a patient with maxillary and mandibular metallic implants. We report herein successful administration of 2 courses of ECT in a patient with facial metallic implants (FMIs).

CASE REPORT

A 52-year-old man was admitted to a psychiatric hospital for the treatment of bipolar I disorder, depressed, without psychotic features for several weeks' duration characterized by depressed mood, anhedonia, sleep disturbance, hopelessness, diminished energy, low libido, and suicidal thoughts to jump in front of a train. The patient was first diagnosed with bipolar disorder at the age of 23 years. He received numerous trials of medications that included mood stabilizers, antidepressants, benzodiazepines, and antipsychotics. The patient attempted suicide twice by overdosing with prescribed medications and jumping in front of a train. He had a family history of suicide, with 3 first-degree relatives dying by hanging, overdosing, and wrist cutting. His medical history was significant for hypertension, hypercholesterolemia, non–insulin-dependent diabetes, as well as a remote (>20 years) facial reconstructive surgery and subsequent placement of a titanium plate over his left zygomatic, maxillary, and frontal bones after he was attacked while jogging. Given the severity of the patient's symptoms and lack of response to psychopharmacology, ECT was considered. Before ECT, the patient scored 30 of 30 on the Folstein Mini-Mental Status Examination[2] and 32 on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.[3] Medicine, neurology, and ophthalmology were consulted. No additional known risk was identified. Amlodipine 10 mg daily and metformin 1000 mg daily were continued. Informed consent for ECT was obtained, and we additionally documented discussion of the unclear risk associated with ECT in the presence of a craniofacial titanium plate. The Thymatron System IV ECT device was used. Right unilateral ECT was begun using the d'Elia position, and seizure threshold of 5% (motor seizure, 48.7 seconds; electroencephalographic seizure, 99.7 seconds) was determined by titration. The following stimulus parameters were subsequently used: energy, 30%; current, 0.9 A; pulse width, 0.25 milliseconds; frequency, 50 Hz; charge, 150 millicoulombs; and stimulus duration, 6.7 seconds. The motor seizure duration ranged between 16.6 and 49.7 seconds; the electroencephalographic seizure duration ranged from 24.6 to 99.7 seconds. During the course of ECT, the patient's medications included venlafaxine XR 75 mg daily. The patient responded to 12 treatments. There were no side effects except for mild-to-moderate headache managed by ibuprofen. The patient was discharged on venlafaxine XR 225 mg and lithium carbonate 1200 mg (level, 0.8 mEq/L). On the day of discharge, he scored 30 of 30 on the Folstein Mini-Mental Status Examination and 12 on the Hamilton Rating Scale for Depression. Five months later, the patient was readmitted for a depressive relapse in the context of medication noncompliance. After reevaluation and obtaining a new consent, another course of right unilateral ECT was administered (energy 30% throughout). The patient responded well after 9 treatments, with no complications. He was once again discharged on venlafaxine XR and lithium carbonate after further education regarding the need for adherence.

COMMENT

A recent review article[4] of the safety of ECT in the presence of cranial metallic objects (cMOs) identified 4 cases with FMI among 24 cMO cases overall. Besides FMI, the other types of cMO in these patients reviewed by Gahr et al[4] consisted of cerebral clipping systems, 8 cases; cerebral coils, 2 cases; deep brain stimulator, 4 cases; osteosynthesis materials or other metallic medical devices, 7 cases; and foreign bodies, 3 cases. Including our case, that of Freeman et al,[1] and those of Gahr et al,[4] there are now 6 reports concerning FMI. The experience with cMO and ECT apparently consists of 26 cases overall.

Neither the case reported by Freeman et al[1] nor the cMO cases reviewed by Gahr et al[4] were described as receiving more than 1 course of ECT. In our patient, 2 courses of ECT in the presence of FMI were administrated safely and successfully twice within a 5-month period.

In summary, we are encouraged by an expanding literature indicating that ECT can be used safely and effectively in patients with various types of cMO.

Dimitry Francois, MD
Department of Psychiatry
Weill Cornell Medical College
New York
dif9013@med.cornell.edu

Caitlin Snow, MD
Nabil Kotbi, MD
Robert C. Young, MD
Department of Psychiatry
Weill Cornell Medical College
New York

Charles H. Kellner, MD
Department of Psychiatry
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York

The authors have no conflicts of interest or financial disclosures to report.

REFERENCES

1. Freeman GM Jr, Perry MT, Manatt GS, et al. Electroconvulsive therapy after maxillofacial metallic implants. *J ECT*. 2014;30:3–4.

2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.

3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.

4. Gahr M, Connemann BJ, Freudenmann RW, et al. Safety of electroconvulsive therapy in the presence of cranial metallic objects. *J ECT*. 2014;30:62–68.

Intensive High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia
A Case Study

To the Editor:

A recent meta-analysis from Shi et al[1] demonstrated that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has a moderate effect size in the treatment of negative symptoms in schizophrenia, with a treatment course of 15 days or more (1 session per day). Fifteen days of treatment are time-consuming for staff and for patients. Therefore, we decided to examine the possibility of intensified treatment by performing more than 1 session per day, as suggested by Zeeuws et al.[2] They demonstrated good safety and tolerability of their intensified stimulation design in patients experiencing various disorders (but not with schizophrenia). Therefore, we followed a

© 2014 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © 2014 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

similar stimulation design for the treatment of negative symptoms in a patient with schizophrenia.

Our study involved a 37-year-old male patient diagnosed with paranoid schizophrenia in accordance with the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, confirmed by 2 experienced psychiatrists and using the Mini-International Neuropsychiatric Interview.

The patient is a right-handed nonsmoker with his first and only episode of schizophrenia occurred in 2012, at the age of 35 years. Positive symptoms have subsided because of the treatment with antipsychotics (6 mg/d of paliperidone and 30 mg/d of aripiprazole), but the negative symptoms still persisted. He has not undergone any previous treatment with rTMS or electroconvulsive therapy. Before the start of the study, the patient signed an informed consent. The informed consent and study design were approved by the local ethics committee.

Six weeks before treatment, he had stable and unchanging medications, which remained unchanged during rTMS treatment. Two weeks before the stimulation, electroencephalogram was performed for safety reasons. Subsequently, he underwent magnetic resonance imaging (1.5-T, 3-dimensional–turbo field-echo, voxel size 1 × 1 × 1 mm, Intera magnetic resonance imaging scanner) for focusing the left dorsolateral prefrontal cortex (LDLPFC; Brodmann area, 9/46), which is associated with negative symptoms.[3] Direct targeting to achieve the best possible placement of stimulation coil was carried out using a frameless stereotactic neuronavigation (Brainsight Frameless). We used Talairach coordinates for LDLPFC ($x, y, z = -42, 35, 34$).[4] The treatment was done with Magstim high-speed magnetic stimulator (Magstim Company Limited, Wales, United Kingdom) with a 70-mm figure-8 stimulating coil. We used a 10-Hz stimulation of the LDLPFC with intensity of 110% of individual resting motor threshold (resting motor threshold was measured using electromyogram) with 2000 stimuli per session (every train lasted 10 seconds and every intertrain lasted 30 seconds). The treatment protocol of total 16 high-frequency rTMS (HF-rTMS) stimulations was spread for 4 days (4 stimulations per day separated by 20-minute–long intervals), yielding a total of 32,000 pulses. After the end of stimulation, the patient remained hospitalized for 1 day for safety reasons and for observation of his response to the treatment. He underwent follow-up 2 weeks after the last rTMS stimulation.

The patient was evaluated by several psychiatric scales. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was applied before the first stimulation, at the end of every stimulation day, and 2 weeks after the last stimulation. Other psychiatric evaluations used were Sheehan Disability Scale and Personal and Social Performance Scale; for the exclusion of depression symptoms, we used Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale and Calgary Depression Scale for Schizophrenia. These scales were used only before the start of the first stimulation, after its completion, and 2 weeks after the last testing.

After all stimulation sessions, the patient improved in the overall evaluation in accordance with the PANSS by 25.8% (from 66–49 points). Negative symptoms were reduced by 34.6% (from 26–17) and positive symptoms were reduced by 11% (from 9–8). The test results obtained during the patient's follow-up visit 2 weeks after the end of the sessions showed that his negative symptoms increased from 17 to 22 points and his overall evaluation increased from 49 to 57 points. There was only 9 (14.4%) points of improvement in the overall evaluation from the initial 66 points at the end of the study. He improved in the positive symptoms from 9 to 8 points (by 11.1%), in the negative symptoms from 26 to 22 points (by 15.3%), and in the global symptoms from 31 to 27 points (by 12.9%). In other clinical scales, the patient had a similar trend like in the PANSS (Personal and Social Performance Scale, 35, 50, and 35; Sheehan Disability Scale, 24, 18, and 22; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, 19, 8, and 15; and Calgary Depression Scale for Schizophrenia, 1, 1, and 1).

Fourth day after stimulations, the patient described the mild headache in the place of the coil placement lasting for 1 hour. The pain subsided spontaneously, so there was no need for additional medication. The treatment was without any adverse effects in the early 3 days. He evaluated the rTMS treatment after its completion like unpleasant but bearable. After 2 weeks, the patient reported that the effect of stimulation had lasted only 4 days, after which it had gradually faded. Our stimulation design was well tolerated and it seems to be safe.

The effect of rTMS was very pronounced on the first day, when the patient seemed to be euphoric. This possibly related to LDLPFC stimulation and the influence of this area on the mood.[5] Simultaneously, the stimulating effect achieved on the first day was almost unchanged during the days of further rTMS sessions.

Our main result is that it is possible to handle 16 stimulation sessions during the 4 days without any major problems and adverse effects. Our clinical study showed that, after 4 days, the patient improved in the negative symptoms and in the global symptoms. However, the treatment effect of rTMS did not last, and during the follow-up visit 2 weeks later, it was noticeable that benefits from the stimulations were only minimal.

In conclusion, this case study shows that HF-rTMS may be well tolerated in patients with schizophrenia and that it could be an additional treatment for their antipsychotic therapy. However, future controlled studies with larger samples are needed to investigate the effect of HF-rTMS on negative symptoms of schizophrenia.

Tomas Sverak, MA
Department of Psychiatry
Faculty of Medicine
Masaryk University
Brno, Czech Republic
Applied Neuroscience Research Group
Central European Institute of Technology
Masaryk University
Brno, Czech Republic
362515@mail.muni.cz

Radovan Prikryl, MD, PhD
Michaela Mayerova, MD
Department of Psychiatry
Faculty of Medicine
Masaryk University
Brno, Czech Republic
Department of Psychiatry
University Hospital Brno
Brno, Czech Republic
Applied Neuroscience Research Group
Central European Institute of Technology
Masaryk University
Brno, Czech Republic

Lubomira Anderkova, MA
Applied Neuroscience Research Group
Central European Institute of Technology
Masaryk University
Brno, Czech Republic
First Department of Neurology
School of Medicine
Masaryk University
St Anne's Teaching Hospital
Brno, Czech Republic

The authors have no conflicts of interest or financial disclosures to report.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank MUDr Libor Ustohal, PhD, for providing valuable feedback and Mgr Dusan Macuga for assisting in language correction.

REFERENCES

1. Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:505–513.
2. Zeeuws D, Santermans L, Baeken C, et al. Intensive rTMS applications in difficult to treat

© 2014 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © 2014 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

psychiatric patients: some cases. *Psychiatr Danub* 2010;22:135–136.

3. Martino DJ, Bucay D, Butman JT, et al. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;152:121–128.
4. Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, et al. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage* 2013;78:224–232.
5. George M, Wassermann E, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853–1856.

Electroconvulsive Therapy in a Patient With Catatonia and an Intracranial Arachnoid Cyst

To the Editor:

Although there are no absolute contraindications to the use of electroconvulsive therapy (ECT), the presence of a space-occupying intracranial lesion has traditionally been considered a relative contraindication. The concern has been that intracranial pressure may be elevated by intracranial masses and that ECT could acutely increase it further, leading to brain edema or potentially fatal brain stem herniation.

Nonetheless, a number of cases have been reported in which ECT has been safely administered despite the presence of a space-occupying intracranial lesion such as an arachnoid cyst.[1–6] Arachnoid cysts are benign, intra-arachnoid collections of cerebrospinal fluid (CSF). We describe an additional case of a young woman with new-onset psychotic mania and a large intracranial arachnoid cyst located at the midline in the posterior fossa. Emergent ECT was performed because of the severity of psychotic and manic symptoms with emerging evidence of catatonia and resulted in safe and rapid resolution of symptoms.

CASE REPORT

Ms B, a 21-year-old woman, was admitted 1 week after a syncopal episode resulting in a fall and facial laceration. After several days of complaint of headache (of unclear severity and with no other associated symptoms), she abruptly became confused and disorganized, then agitated, and was admitted to the inpatient medical service for evaluation.

Computed tomographic scan of the head revealed an extensive cystic lesion in the posterior fossa. Structural magnetic resonance imaging was obtained and demonstrated a posterior fossa arachnoid cyst measuring 4.6 × 8.8 × 4.0 cm. The lesion was noted to exert mild to moderate mass effect, splaying the occipital poles and flattening and displacing the cerebellar vermis. There was no evidence of significant compression or obstruction of the fourth ventricle or the rest of the ventricular system. Collateral information obtained from the patient's parents determined that the cyst was likely congenital in origin because it had been noted early in her lifetime.

Her initial physical examination was unremarkable, and her neurological examination was without focal deficits. Her complete blood cell count, serum chemistries, liver function tests, coagulation panel, creatine kinase, folate and B_{12} levels, urine toxicology, pregnancy test, hemoglobin A_{1c}, thyroid-stimulating hormone, rapid plasma reagin, human immunodeficiency virus test, and QuantiFERON Gold were unremarkable. Her erythrocyte sedimentation rate was mildly elevated at 38 mm/h; her C-reactive protein was also mildly elevated at 0.8 mg/dL. This evidence of an inflammatory process led to further laboratory investigation. A serum autoimmune panel including antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA, anti-scl-70, anti-Smith, anti-ribonucleoprotein anti-cardiolipin, anti-Sjögren's syndrome A, anti-Sjögren's syndrome B, and serum complement levels was within normal limits. Lumbar puncture was performed and CSF studies were normal except for mildly elevated CSF protein at 53 mg/dL.

Psychiatric evaluation revealed that the patient had been psychiatrically well until several days before admission; in the interim between the syncopal episode and admission, she had developed markedly decreased need for sleep, auditory hallucinations, grandiose and persecutory delusions with religious themes, hypersexuality, distractibility, profound affective lability, and psychomotor activation sufficient to require restraint.

She was transferred to the inpatient psychiatric unit, and treatment with olanzapine and lithium carbonate was initiated. However, on the second day of psychiatric hospitalization, she began to show evidence of catatonia, demonstrating mutism, extreme negativism, posturing, and periods of excessive motor activity alternating with stupor. Electroconvulsive therapy was therefore recommended.

Using a Thymatron System IV device, the patient was given a total of 6 right unilateral treatments (d'Elia position) with a pulse width of 0.25 milliseconds and a frequency of 140 Hz with a total of 508 mC delivered. Anesthesia consisted of 60 mg of succinylcholine, 100 mg of methohexital, and 100% oxygen by mask.

The patient tolerated the treatments well, with substantial improvement in organization of behavior and her thought process after the initial treatment. She was able to be discharged after a total of 6 treatments; at that point, all catatonic signs had resolved, her sleep and activity level had normalized, and she no longer reported hallucinations or delusions. She was discharged to the care of her parents, with outpatient care arranged. When contacted 5 months after discharge, the patient was reported to be in remission, taking olanzapine, and working full time.

DISCUSSION

Arachnoid cysts are benign, intra-arachnoid collections of CSF. They are common and represent 1% of intracranial space-occupying lesions; most (90%) are supratentorial. They are classified into cysts of congenital origin or as secondary cysts that include CSF collections arising due to trauma, hemorrhage, inflammation, and tumors. The pathophysiologic processes giving rise to congenital arachnoid cysts remain uncertain.

As space-occupying intracranial lesions, arachnoid cysts are generally considered a relative contraindication to ECT. The concern is that increased intracranial pressure at baseline can be further acutely increased by ECT-induced cerebral hyperperfusion, leading to brain stem herniation, with consequent neurological deterioration and, potentially, even death.

The first use of ECT in the setting of an arachnoid cyst was reported by Escalona et al,[1] who described a successful and uncomplicated course of 11 unilateral ECT treatments in a 53-year-old man with melancholic bipolar depression and an arachnoid cyst in the middle cranial fossa. Since then, experience with several additional patients with intracranial arachnoid cysts has been reported.[2–6] Ours is the third case (the second case in an adult) to describe the use of ECT in a patient with catatonia and an arachnoid cyst.

Consistent with others' experience, this patient did not experience any significant adverse effects or complications as a result of ECT and responded fully. Thus, evidence to date indicates that ECT can be safely and effectively performed in patients with arachnoid cysts, even with evidence of mild to moderate mass effect.

Kurt J. Kastenholz, MD
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, IL
kurt-kastenholz@fsm.northwestern.edu

© 2014 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © 2014 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.