

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Predikce terapeutické odpovědi při léčbě afektivních poruch
repetitivní transkraniální magnetickou stimulací**

**Prediction of the therapeutic response in the treatment of
affective disorders using repetitive transcranial magnetic stimulation**

MUDr. Jakub Albrecht

Disertační práce

Praha, 2021

Školitel: doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že já, níže podepsaný, jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Trojanovicích dne 27. 2. 2021

MUDr. Jakub Albrecht

Podpis

Identifikační záznam:

ALBRECHT, Jakub. Predikce terapeutické odpovědi při léčbě afektivních poruch repetitivní transkraniální magnetickou stimulací. *[Prediction of the therapeutic response in the treatment of affective disorders using repetitive transcranial magnetic stimulation]*. Praha, 2021. 147 stran, 5 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika. Školitel: Anders Martin.

Poděkování:

Rád bych zde vyjádřil svou vděčnost svému školiteli doc. MUDr. Martinu Andersovi, Ph.D. za vedení práce. Dále srdečné díky za podporu a pomoc patří panu prof. MUDr. Jiřímu Rabochovi, DrSc. V neposlední řadě pak kolegům z laboratoře, MUDr. Jozefovi Budayovi a MUDr. Tadeáši Marešovi za milou spolupráci. Své rodině děkuji za trpělivost, kterou se mnou měla a stále má...

Obsah

1. Depresivní porucha	3
1.1 Definice a prevalence depresivní poruchy.....	4
1.2 Klasifikace depresivní epizody.....	6
1.3 K léčbě rezistentní depresivní epizody.....	7
2. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).....	11
2.1 Postavení rTMS mezi dalšími modalitami v léčbě depresivní poruchy	15
2.2 Princip rTMS	20
2.3 Indikace rTMS.....	21
2.4 Kontraindikace rTMS.....	23
2.5 Tolerabilita rTMS.....	24
2.6 Aplikace rTMS	25
2.7 Stimulační parametry rTMS	26
2.8 Lokalizace rTMS	27
2.9 Účinnost rTMS v léčbě depresivní poruchy	34
2.10 Multimodální přístup k stimulačním metodám	37
3. Predikce terapeutické odpovědi	38
3.1 Markery biologické.....	39
3.2 Markery neurofyziologické	40
3.3 Markery psychologické	40
3.4 Budoucnost predikce za užití výpočetní technologie	41
3.5 Markery spojené s odpovědí na léčbu depresivní poruchy	43
4. Cíle studie a klinické předpoklady.....	45
4.1 Účinnost a tolerabilita rTMS	46
4.2 Faktory potenciálně prediktivní hodnoty k účinnosti	47
4.3 Vliv současně užívané medikace	50
4.4 Vliv přítomnosti osobnostní symptomatiky na účinnost rTMS	51
4.5 Korelace použitých škál.....	52
4.6 Porovnání s vlastními daty	53
5. Metodika.....	54
5.1 Protokol optimalizace psychofarmakologické léčby před zahájením rTMS.....	55
5.2 Průběh léčby rTMS.....	57

5.3 Vstupní kritéria	59
5.4 Hodnocení subjektivního vnímání terapeutického efektu a statistická analýza	61
5.5 Demografické vlastnosti zkoumaného souboru	65
6. Výsledky	70
6.1 Nežádoucí účinky a přerušení léčby	70
6.2 Analýza výsledků hodnocením Zungovy sebesuzovací stupnice deprese (SDS)	71
6.3 Analýza výsledků hodnocených Škálou vnímaného stresu (PSS)	83
6.4 Analýza výsledků hodnocených Zkráceným inventářem depresivních příznaků (QIDS-SR)	84
6.5 Analýza výsledků hodnocených Beckovým inventářem úzkosti (BAI)	86
6.6 Korelace mezi jednotlivými užitými škálami	89
6.7 Analýza užitých léčebných energií pro rTMS	91
6.8 Analýza vlivu užívané medikace na motorický práh	92
7. Diskuse	95
7.1 Účinnost a tolerabilita rTMS	95
7.2 Faktory účinnosti potenciálně prediktivní hodnoty	97
7.3 Vliv současně užívané medikace	100
7.4 Vliv přítomnosti osobnostní symptomatiky na účinnost rTMS	101
7.5 Korelace použitých škál	102
7.6 Porovnání s vlastními daty	102
7.7 Shrnutí diskuse	104
8. Závěr	107
Použité zkratky	110
Seznam obrázků	113
Seznam grafů	114
Seznam tabulek	116
Shrnutí	117
Summary	119
Literatura (hlavní autor / spoluautor)	123
Použitá literatura (řazeno abecedně)	127

1. Depresivní porucha

Depresivní porucha, respektive depresivní epizody, jsou jednou z nejčastějších afektivních poruch, které výrazně snižují kvalitu života a zkracují jeho délku. Depresivní porucha vede k významné morbiditě i mortalitě, komplikuje průběh somatických onemocnění a přispívá k významným socio-ekonomickým i kulturním dopadům. Depresivní porucha se stává jednou z hlavních příčin invalidity v celosvětovém měřítku (Friedrich MJ, 2017).

V roce 1997 byl zveřejněn odhad závažnosti unipolární depresivní poruchy v kontextu DALY (disability adjusted life years). Zatímco v roce 1990 bylo pořadí „kolaterální nákladnosti onemocnění“ 1. respirační infekce, 2. střevní infekce, 3. perinatální úmrtnost a na 4. místě unipolární depresivní porucha, odhad pro rok 2020 byl: 1. ischemická choroba srdeční a 2. unipolární depresivní porucha (Murray CJ, Lopez AD, 1997).

WHO (světová zdravotnická organizace) v roce 2004 zveřejnila v rámci Global Burden of Disease data naznačující, že ve vybraných skupinách populace již depresivní porucha představovala nejvyšší ekonomickou zátěž. Např. u žen, z vysokopříjmových zemí, středního věku (15–44 let), byla unipolární depresivní porucha hlavní položkou DALY. Neuropsychiatrická onemocnění pak tvořila téměř 1/3 všech kolaterálních nákladů (WHO, 2008).

Uvádí se, že celosvětově trpělo depresivní poruchou v roce 2015 více než 322 milionu osob (tj. 4,4 % populace). Počet osob žijících s depresivní poruchou se zvýšil mezi lety 2005 a 2015 o 18,4 % (GBD, 2015). Zdroj WHO udává, že depresivní porucha je hlavním přispěvatelem ke globální invaliditě, kdy podíl na DALY v roce 2015 byl 7,5 % (WHO, 2017a).

Data zveřejněna WHO pro rok 2017 (WHO, 2017b) udávají roční prevalenci 4,4 % (viz Graf 1). Data publikovaná WHO za rok 2017 uvádí, že depresivní poruchou celosvětově trpělo přes 264 milionů osob (GBD, 2018).

Relativně čerstvá data z období 2017–2018 zpracovaná v rámci národního sledování v USA (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) udávají výskyt depresivní poruchy u 8,7 % populace (95 % CI 13,1 %–15,7 %; Daly M et al., 2021).

Nejmarkantnějším projevem depresivní poruchy je dokonaná sebevražda. Odhaduje se, že 788 tisíc osob zemřelo v roce 2015 sebevraždou, což činí 1,5 % všech úmrtí celosvětově. V České republice bylo hlášeno v průměru 1560 případů dokonaného suicidia (mezi lety 2010 a 2014, Český statistický úřad), z čehož byli v 82,6 % muži. Odhaduje se, že přibližně 30 % z nich byly osoby trpící depresivní poruchou. Pro srovnání průměrný počet vražd se pohybuje v ČR okolo 175,2 případů ročně (Policejní prezidium ČR) a počet úmrtí při dopravních nehodách okolo 600 ročně (*IRTAD; OECD International Traffic Safety Data and Analysis Group*) ve srovnatelném období.

1.1 Definice a prevalence depresivní poruchy

Depresivní epizoda není jenom smutek, který trvá 14 dní. Příznaky depresivní poruchy se dají rozdělit do tří oblastí: samotná afektivní porucha, tělesná manifestace a kognitivní porucha (Mirazziti D et al., 2010).

Depresivní porucha zahrnuje: depresivní náladu (bývá definována jako smutná nálada neodpovídající okolnostem), ztrátu zájmu a volní aktivity (abulie) a neschopnost prožívat radost (anhedonie). Přidružuje se nedostatek energie, únava, snížené sebehodnocení, snížené sebevědomí, pocity viny, sebeobviňování, suicidální ideace a chování, iritabilita, nerozhodnost,

smutné anebo pesimistické výhledy do budoucnosti, snížená schopnost soustředění, narušení krátkodobé i dlouhodobé paměti, zpomalení myšlení, porucha psychomotoriky (ať už ve smyslu zpomalení či paradoxní agitovanosti), porucha spánku, narušení apetitu, porucha sexuálních funkcí. Může být přítomna i porucha spánku, ať již ve smyslu snížení potřeby, nedostatečného osvěžení spánkem, nebo naopak nadměrné spavosti (jde o změnu oproti předchozímu stavu).

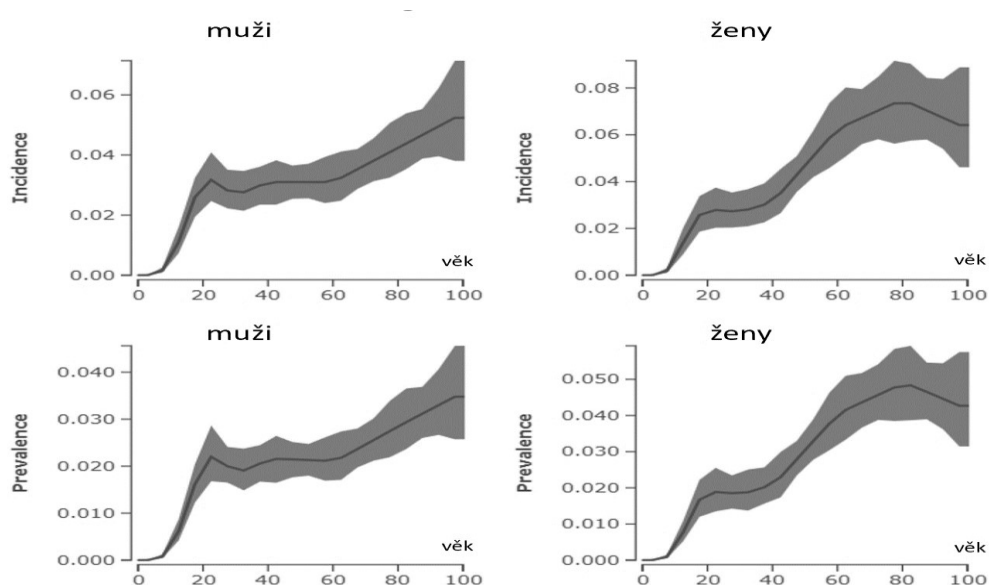
Příznaky depresivní epizody musejí být přítomny alespoň 2 týdny, měly by být přítomny v dostatečné tíži po většinu dnů a většinu času během dne. Depresivní epizodu je možné diagnostikovat i při kratším trvání, ale symptomy mají obvykle výraznou tíži anebo prudký začátek (Raboch J et al., 2019).

Příznaky se mohou vyskytovat dlouhodobě nebo se periodicky vracet. Vedou k narušení schopnosti zvládat pracovní i sociální život, mohou vést k narušení základních aktivit běžného dne, případně k výrazné invalidizaci.

Roční prevalence depresivní poruchy je vyšší u nízko a středně příjmových skupin populace. U žen je přibližně 2x vyšší. Výskyt se zvyšuje s věkem. Vyšší roční prevalence je popisována u nezaměstnaných, u obyvatel větších měst a u osaměle žijících lidí.

Ve vybraných skupinách osob je prevalence markantně vyšší. Např. u osob se somatickými onemocněními je jednorocní prevalence celkově 9,4 %, u hospitalizovaných pacientů celkově 33 %, u hospitalizovaných onkologických pacientů 42 %, u pacientů po cévní mozkové příhodě 46 % a po infarktu myokardu 45 % (Raboch et al., 2018).

Graf 1. Celoživotní prevalence depresivní poruchy: 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen (healthdata.org).



1.2 Klasifikace depresivní epizody

Depresivní porucha je součástí několika diagnóz, jak je definuje Mezinárodní klasifikace nemocí ve své 10. revizi (MKN-10, verze pro rok 2020).

Jedná se o primární poruchy nálady (F32.x depresivní epizoda, F33.x rekurentní depresivní porucha, F31.3 a F31.4 depresivní epizoda bipolární afektivní poruchy), organické poruchy nálady (F06.3), depresivní poruchu u neurotických, stresových a somatoformních poruch (F41.2 smíšená úzkostně-depresivní porucha, F43.2 poruchy přizpůsobení) a depresivní symptomatika v rámci (F25.1) schizoafektivní poruchy, depresivní typ. Depresivní porucha se může rozvinout v návaznosti na jiné duševní poruchy (postschizofrenní deprese, F20.4) nebo jako jejich komorbidita (např. u poruch osobnosti), či jako následek dlouhodobého abúzu psychoaktivních látek (F1x.8). Další kategorií jsou stavy spojené s jinými fyziologickými

stavy, např. „poporodní deprese“ (F53.x Duševní poruchy a poruchy chování související se šestinedělním nezařazené jinde).

Rozlišujeme tři klinické stupně závažnosti podle průběhu: lehkou, středně těžkou a těžkou depresivní epizodu. Těžká depresivní epizoda může být s psychotickými příznaky nebo bez nich.

1.3 K léčbě rezistentní depresivní epizody

Některé zdroje uvádí, že pouze asi jen 1/3 pacientů je adekvátně léčena, a z nich jen 1/3 dosáhne remise po první antidepresivní léčbě (Mojtabaj R, 2017). Rezistentní depresivní porucha (TRD, treatment-resistant depression) je relativně častou formou (uvádí se až u 1/3 pacientů), která dále komplikuje léčbu a negativně ovlivňuje průběh onemocnění (Nemeroff CB, 2007). V souvislosti s TRD se hovoří o hypotéze prvního příznaku rozvoje neurodegenerativního onemocnění (Nemeroff CB, 2012; Dostál V, 2011). Přesná data dosud chybí.

Obecně je za TRD považován případ, kdy selžou alespoň dva či více adekvátních postupů EBM (evidence based medicine), nejčastěji jde o podávání antidepresiv.

Faktem zůstává, že 30–40 % pacientů s úzkostnými a depresivními příznaky nereaguje na standardní postupy léčby (psychoterapie, psychofarmakoterapie; Bystrisky A, 2006; Rush AJ et al., 2006).

Obecné obtíže nastávají i v definici úzdravy. Dochází k posunu termínu a cíle léčby. Od samotné remise (tedy „klinické normoforie“, snížení vnímavosti vůči příznakům), syndromologické úzdravě (absenci příznaků) ke konceptu funkční úzdravy (recovery) s absencí negativních a přítomností pozitivních afektů.

Rezistenci k léčbě lze definovat pomocí různých kritérií. Příkladem je dělení dle Thase a Rushe (TR-S upraveno dle Bareše M. a Kopečka M. 2006), které rozlišuje 5 stupňů:

- I. Selhání alespoň jedné léčby antidepresivem z hlavní třídy
- II. stupeň – st. I + selhání antidepresiva z jiné třídy, než byla užitá
- III. stupeň – st. II + selhání tricyklických antidepresiv (TCA)
- IV. stupeň – st. III + selhání inhibitoru monoaminoxidáz (IMAO)
- V. stupeň – st. IV + selhání elektrokonvulzivní léčby

Další možností určení stupně rezistence je využití dat studie STAR*D (Sinyor M et al., 2010), která byla provedena u 4000 pacientů trpících nepsychotickou depresivní epizodou a byla dokončena roku 2006. Studie postupovala ve čtyřech krocích, kdy kritériem pro posun do dalšího kroku léčby bylo nedosažení remise nebo responze (50 % redukce příznaků) po určeném časovém období:

1. stupeň – podávání citalopramu 14 dní (úprava dávky byla možná), míra remise 28–33 %, responze 47 % (závažnější prognóza u pacientů s delší epizodou, komorbidní anxiétou, abúzem psychoaktivních látek a se somatickými onemocněními).

2. stupeň – 7 různých kombinací kognitivně-behaviorální terapie (KBT) a citalopramu, nebo změna na jiné antidepresivum ze stejné třídy, u pacientů léčených KBT bylo dosaženo shodné léčebné odpovědi jako u pacientů léčených citalopramem. Pacienti, kteří užívali druhé antidepresivum, dosáhli remise rychleji než v případě, kdy byla léčba kombinována s KBT.

2a. stupeň – pacienti, kteří nedosáhli remise ve stupni 2, změna antidepresiva, nebyl pozorován rozdíl.

3. stupeň – ke stávající léčbě přidáno lithium nebo trijodothyronin nebo změna na antidepresivum mirtazapin nebo nortriptylin (12 týdnů). Kvalita remise byla hodnocena pomocí celkového skóre Hamiltonovy stupnice pro posuzování deprese (HAM-D) – 12,3 % pro mirtazapin a 19,8 % pro nortriptylin (bez statistického rozdílu mezi oběma preparáty). Pro kombinaci s lithiem pak 15,9 % a 24,7 % pro trijodothyronin, rozdíl opět nebyl statisticky signifikantní, více pacientů předčasně přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky lithia.

4. stupeň – léčba IMAO tranlycyprominem nebo kombinací venlafaxinua mirtazapinu. Průměrná míra dosažení remise u 13 % bez rozdílu mezi variantami, více pacientů předčasně přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky tranlycyprominu.

V předkládané práci byl hledán způsob léčby především TRD pacientů s výraznou lékovou polypragmazií. U mnoha pacientů dochází při polypragmazií ke vzniku nežádoucích účinků a interakcí (uvádí se již při kombinaci 3 a více preparátů, DiBernarso A et al., 2018; Hadley D et al., 2011).

Velmi častou komorbiditou depresivních epizod jsou poruchy úzkostného spektra, které průběh depresivních epizod komplikují a obvykle negativně ovlivňují výsledek léčby (Kim et al., 2005). Léčba samotné úzkosti bývá úspěšná i bez užití cílených farmakologických nebo biologických metod a absolvováním psychoterapeutické formy léčby (Diefenbach GH, 2013). Toto vyžaduje schopnost pacienta aktivně v terapii spolupracovat, což opět komplikuje samotná podstata depresivní poruchy (hypobulie, nesoustředěnost, snížení kognitivní výkonnosti, zhoršené sebehodnocení atp.).

Další (duální) diagnózou, se kterou se setkáváme v klinické praxi velice často, je abúzus psychoaktivních látek, zejména alkoholu. Metabolity

etylalkoholu při dlouhodobém podávání působí depresogenně, nehledě na to, že má na mozek a další orgánové systémy negativní efekt. Dlouhodobá konzumace a nadužívání, byť ze sekundární motivace, vede k rozvoji syndromu závislosti, který léčení komplikuje (Ramsey SE et al., 2005). Jednak dochází k interakci alkoholu a jeho metabolitů s psychofarmakologickou léčbou a v neposlední řadě dochází k nevratnému poškození vyšší nervové činnosti (Oscar-Berman M et al., 2003).

Konkomitantní abúzus konopných produktů může vést k rozvoji apaticko-abulického syndromu, který perspektivu léčitelnosti depresivní poruchy znesnadňuje. Výzkum vlivu kanabinoidů však v oblasti léčby stále pokračuje (Lyon L, 2020).

2. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Magnetismus je znám od doby železné. Slovo magnet je odvozeno z řeckého μαγνήτις [λίθος] tedy magnētis [lithos] čili kámen pocházející z Magnesie, oblasti Řecka. První zmínky o magnetitu spadají do období cca 500 let př. n. l. ze starověkého Řecka, Indie a Číny (Fowler M, 1997). Jednalo se o permanentní magnety. První praktické využití můžeme vysledovat ve 12. a 13. století našeho letopočtu, od kdy začaly být magnety využívány pro lodní navigaci.

Zákonitosti elektrodynamiky – přitahování a odpuzování shodných nábojů popsal Charles Coulomb (1736–1806). Pokusy s elektrickým (galvanickým proudem) se datují do konce 18. století. André-Maria Ampère (1775–1836) vytvořil nejen základy pojmu elektrický proud, ale popsal též, že vodič protékaný proudem generuje magnetické pole, a odstartoval pozdější využití elektromagnetů. Objev chemické baterie (Voltova sloupce) Alessandrem Voltou (1745–1827) kolem r. 1800 umožnil první pokusy se žabími stehýnkami stimulovanými přímo elektrickým proudem Luigim Galvanim (1737–1798), který již předtím pozoroval stahy svalů vlivem jisker statické elektřiny nebo dotykem bimetallickým vodičem. Tehdy se však ještě oba domnívali, že se jedná o tzv. živočišnou energii.

Synovec Galvaniho, dr. Giovanni Aldini (1762–1834) byl pravděpodobně první lékař, který využil moderního pojetí elektrického proudu k léčbě melancholie již okolo roku 1801. V literatuře se dají vystopovat indicie, které svědčí pro to, že právě tento lékař se stal předlohou slavného doktora Frankensteinova ze známého románu Mary Shelleyové (1797–1851), který oživoval mrtvé. Zde je nasnadě paralela mezi strnule ležícím pacientem

v katatonním či depresivním stuporu, imponujícím na první pohled mrtvého člověka.

Stimulační proudy užívané k povrchové stimulaci nervů byly slabé okolo 20 mA a trvaly jen zlomky milisekund (okolo 100 mikrosekund), bylo však potřeba vysokých napětí (okolo 250 V), aby byl překonán kožní odpor (Reilly JP 1998). Zákonitost vztahu odporu, napětí a proudu, slavnou rovnicí $U = I \times R$, dodnes známou jako Ohmův zákon, zformuloval roku 1827 Georg Simon Ohm (1780–1854).

Roku 1820 byl popsán Biotův-Savartův-Laplaceův zákon matematicky zpřesňující magnetickou indukci způsobenou pohybem elektrického náboje. To byl první krok k popisu elektromagnetické indukce, která je základem moderního přístroje pro repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS). Za objevitele zákonů elektromagnetické indukce, magnetických a elektrických siločar je považován Michael Faraday (1791–1867), který mimo jiné obohatil slovník o pojmy anoda, katoda, elektroda a ion.

Hlavním autorem sjednocené teorie elektřiny a magnetismu, tj. fyzikálního popisu těchto dvou navzájem neoddělitelných jevů, byl James Clerk Maxwell (1831–1879), jehož dílem jsou tzv. Maxwellovy rovnice (1873), v monumentálním dvousvazkovém díle *Treatise on Electricity and Magnetism*. Tyto vedly k tzv. druhé velké unifikaci ve fyzice (první byl pochopitelně Newton se svými třemi pohybovými zákony).

Obecně platí, že pohybuje-li se vodič v magnetickém poli, uzavřeným obvodem protéká proud. Tento jev je využíván např. v dynamu nebo při rekuperaci v hybridních automobilech. Působení pohybujícího se nebo nehomogenního anebo periodicky se měnícího magnetického pole na vodič, dochází k indukci elektrického proudu. Opačný děj nastává, protéká-li vodičem v uzavřeném obvodu proud, pak se kolem vodiče generuje

magnetické pole kolmé na směr toku proudu (Ampérovo pravidlo pravé ruky).

Prvním novodobým lékařem užívajícím magnetismus k léčbě melancholie byl pravděpodobně Francouz Jacques-Arsène d'Arsonval (1851–1940), který okolo roku 1896 zkoumal především vliv vysokofrekvenčních proudů na lidské tělo. Subjekty svého zkoumání uzavíral do velké cívky elektromagnetu a jedinci následně zažívali různé vjemy, např. zrakové pseudohalucinace tzv. fosfeny.

V roce 1902 dva rakouští psychiatři Adrian Pollacsek a Berthold Beer, kteří měli svou laboratoř ve stejné ulici jako Sigmund Freud ve Vídni, patentovali elektromagnetický přístroj, který překvapivě připomínal moderní zařízení. Využívali jej mimo jiné v léčbě melancholických pacientů, stimulovali vertex hlavy.

Významnou postavou vývoje medicínálního využití elektromagnetismu z pohledu technického byl britský elektrotechnický inženýr Sylvanus P. Thompson (1851–1916), který kolem roku 1910 podnikal výzkumy vlivu silných magnetických polí generovaných masivní elektromagnetickou cívkou na lidský mozek.

Základy vývoje moderního přístroje započaly roku 1976 v Královské nemocnici v Hallamshiru ve Spojeném království. Výzkum vedl ke konstrukci prvního moderního medicínálně využitelného magnetického neurostimulátoru. Za vůdčí postavu je spolu se svými kolegy považován profesor Anthony T. Barker (nar. 1950) z Univerzity v Sheffieldu v Anglii.

Roku 1985 byl sestrojen první klinický magnetický stimulátor (Barker et al., 1985). Přístroj byl schopen fokální stimulace míchy a mozku s dostatečnou kapacitou k vyvolání motorických evokovaných odpovědí (Hales RE et al., 2008).

Úsměvným se tedy zdá, že první informace o novém přístroji ve vědeckém periodiku nebyla delší než jeden sloupec. Profesor Barker byl oceněn na 2. mezinárodní konferenci mozkové stimulace (Brain Stimulation Conference) v Madridu v roce 2017 a stal se prvním výhercem Mezinárodní ceny mozkové stimulace (International Brain Stimulation Award) za mimořádný přínos na poli stimulace mozku.

Základní výhodou rTMS je tedy možnost aplikovat léčebnou energii v podobě elektrického proudu – bez nutnosti používat elektrické elektrody, čímž je zcela odbourána problematika nežádoucích účinků např. ve formě popálení při nedostatečném odporu v uzavřeném elektrickém obvodu.

Jedna z prvních vědeckých studií účinnosti rTMS v léčbě TRD byla publikována již v roce 1993 (Hoflich et al., 1993).

V roce 2008 schválila americká Food and Drug Administration (FDA) parametry TMS k léčbě dospělých pacientů s depresivní poruchou, kteří nereagovali na psychofarmakologickou léčbu (Bermudes RA et al., 2018):

- TMS je efektivní u pacientů, kteří nereagují na antidepresivní medikaci.
- Na rozdíl od elektrokonvulzivní terapie (EKT) je možné poskytovat TMS ambulantně bez nutnosti anestezie nebo sedace.
- Na rozdíl od EKT nepůsobí TMS kognitivní poruchu jako vedlejší účinek.
- Na rozdíl od léčby antidepresivou TMS nezpůsobuje systémové nežádoucí účinky (metabolický syndrom, poruchy sexuality atd.).
- Na rozdíl od antidepresiv, která jsou zatížena možností chyby při užívání ze strany pacienta (parciální nebo úplná nonadherence), při podávání TMS je přímá kontrola zdravotníkem.

Od roku 2010 je rTMS schválenou léčebnou modalitou v psychiatrii v České republice. rTMS je neinvazivní metoda, při které je pulzním magnetickým

polem indukovan elektrický potenciál v mozku s cílem léčebného ovlivnění neuropsychiatrických onemocnění. V ČR je celá řada pracovišť, kde se přístroje TMS využívají jak v experimentální, tak klinické praxi.

Moderní přístroj k výkonu transkraniální magnetické stimulace generuje pulzní magnetické pole, které dosahuje maxima v čase okolo 100 mikrosekund a intenzity magnetické indukce v řádu jednotek Tesla. Velmi záleží na konfiguraci a anatomických poměrech a také na geometrii cívky. Energie takového obvykle bifázického pulzu je v řádu stovek joulů. Přístrojem v takovém případě protéká proud v řádech kiloampér a při výboji se dosahuje napětí řádově kilovoltů (Davey K et al., 2000). Ztráty v elektrickém obvodu, který obsahuje zdroj napětí, kapacitátory, diody, odpory, stimulační cívku a tyristor, jsou velmi vysoké (okolo 60 % energie se mění na teplo), což hraje důležitou roli v taktice chlazení kabeláže a stimulačních cívek (Nahas Z., 2003).

2.1 Postavení rTMS mezi dalšími modalitami v léčbě depresivní poruchy

V moderní léčbě depresivní poruchy rozlišujeme z didaktických důvodů postupy psychologické (zahrnující psychoterapeutické postupy a psychoedukaci), programové (tedy rehabilitační, případně lázeňská péče), farmakologické (léčba psychofarmaky s cílem ovlivnit neurotransmitterové systémy, imunitní odpověď, cirkadiánní rytmicitu aj.) a metody biologické.

Biologické postupy někdy nazýváme neuromodulačními nebo též neurostimulačními (Albrecht J, 2014; Anders M et al., 2014). Patří mezi ně na jedné straně zcela neinvazivní metody (terapie jasným bílým světlem a jinými chronobioterapeutickými prostředky, jako je spánková deprivace, léčba tmou apod), a na druhé straně v některých indikovaných případech

spoléháme na psychochirurgické zákroky (nejedná se již o prefrontální či transorbitální lobotomii), které považujeme za slepou cestu a poškození pacientů, a které jsou zakázány Českou neurochirurgickou společností ČLS JEP, ale jedná se o implantaci stimulačních elektrod pro hlubokou mozkovou stimulaci.

Elektrokonvulzivní terapie, zlatý standard, metoda etablovaná již více než 80 lety používání a ověřená klinickou praxí (ročně podstoupí tuto léčbu okolo 1 milionu pacientů), byla a je předmětem vášnivé diskuse nejen na poli odborném, ale i u laické veřejnosti, především konzumentů populární kultury, a též zájmem antipsychiatrického hnutí (Mádlová K et al., 2017). Hlavním problémem EKT je stigmatizace a srovnávání s dnes již obsoletními výkony, jako byla ablativní psychochirurgie. EKT využívá intenzivního modulovaného střídavého elektrického proudu dodávaného skalpovými elektrodami uspanému a myorelaxovanému pacientovi s cílem vyvolat indukovaný sekundárně generalizovaný tonicko-klonický epileptiformní záchvat (Kališová L et al., 2018). Energie dodávaná elektrodami, jejichž polarita se mění s frekvencí stimulace, činí maximálně 200 J na jednotlivou aplikaci. Při použití moderních modifikací (ultrakrátké pulzy, unilaterální aplikace, titrace energie podle záchvatového prahu, individualizovaná anesteziologická péče), se jedná o naprosto bezpečnou metodu s minimem nežádoucích účinků a v podstatě benigním profilem kognitivních vedlejších účinků. Výsledný léčebný efekt je zprostředkován celou řadou biochemických, neurotransmiterových, genetických i neuroplastických a neuroneogenetických mechanismů (Albrecht J et al., 2017). Výčet aspektů EKT je nad rámec tohoto sdělení a autor si dovoluje odkázat na recentní publikaci (Kališová L /ed/, 2019).

Mezi postupy minimálně invazivní, u nichž je provádění zatíženo nutností celkové anestézie z důvodu poskytnutí myorelaxace, neboť se jedná o

metody konvulzivní, patří lety ověřená elektrokonvulzivní terapie (EKT) a nově se etablující magnetokonvulzivní (MST) a fokální elektricky administrovaná záchvatová terapie (FEAST).

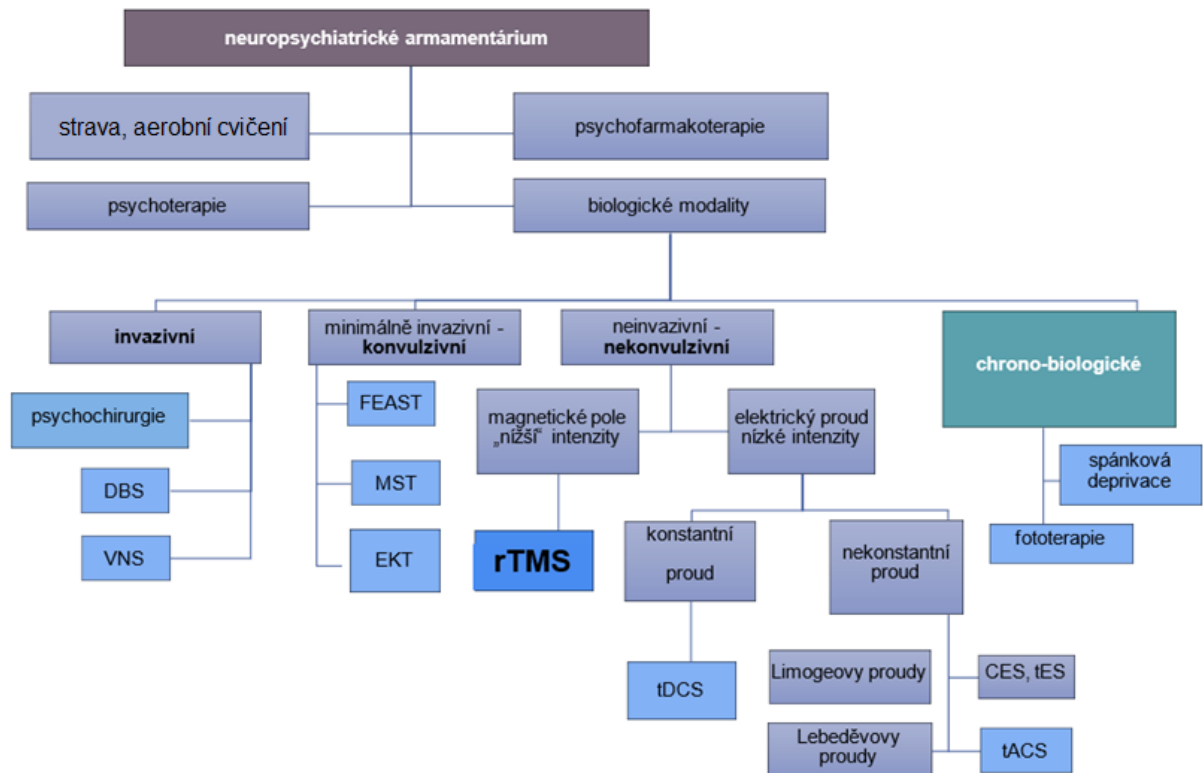
MST využívá řádově silnějších magnetických indukcí, které jsou skalpovou cívkou přenášeny do mozku pacienta v celkové anestezii myorelaxovanému s cílem vyvolat indukovaný tonicko-klonický paroxysmus. Množí se studie potvrzující účinnost srovnatelnou s EKT, avšak s lepšími kognitivními výsledky. Výhodou je absence elektrod – tedy přímého působení elektrického proudu na lidskou tkáň. Samotný autor metody Profesor Sackeim považuje MST za slepou uličku ve vývoji stimulačních metod.

Zcela unikátní je pak transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (transcranial direct current stimulation, tDCS) (Albrecht J et al., 2014), která je nejen naprosto neinvazivní, podobně jako rTMS, ale je navíc finančně velice výhodná. Rozdílných účinků je dosahováno pod skalpovou katodou (záporná elektroda – inhibice mozkové aktivity) a pod anodou (kladná elektroda – excitace mozkové aktivity). I pro tuto modalitu jsou dnes již k dispozici randomizované studie i metaanalýzy potvrzující účinnost v léčbě depresivní poruchy (Mareš T et al., 2019).

FEAST je výsledkem snahy o lokalizovanější stimulaci mozku při zachování účinnosti EKT. Aplikovaný elektrický proud je sice střídavý, ale pomocí polovodiče je odstraněna jedna polarita proudové vlny, čímž elektrody získávají podobný charakter jako při užití tDCS. Do budoucna se uvažuje, že nahradí EKT a nutnost anestezie s myorelaxace. Pod malou kruhovou anodou umístěnou nad frontálními oblastmi dochází k výrazné stimulaci cerebrální aktivity, zatímco pod obdélníkovou katodou uloženou nad primární motorickou oblastí dochází ke snížení její aktivace. Tím by mohlo být dosaženo vyvolání epiparoxysmu, který by neměl motorický doprovod.

Množí se jednotlivé studie prokazující účinek. Profesor Sackeim, autor i této metody, označuje tuto modalitu za budoucnost konvulzivních metod.

Obrázek 1. Neuropsychiatrické armamentárium (zkratky viz Tab 1).



Tabulka 1. Přehled stimulačních metod využívaných klinicky a experimentálně v neuropsychiatrii na počátku 21. století.

Modalita		chirurgická	s anestézií	konvulzivní	hluboká mozková	bezkontaktní	fokální
BLT	léčba jasným bílým světlem	NE	NE	NE	NE	ANO	NE
CES	kraniální elektrická stimulace	NE	NE	NE	NE	NE	NE
DBS	hluboká mozková stimulace	ANO	ANO	NE	ANO	NE	ANO
dTMS	hluboká magnetická mozková stimulace	NE	NE	NE	ANO	ANO	ANO
ECS	epidurální kortikální stimulace	ANO	ANO	NE	NE	NE	ANO
EKT	elektrokonvulzivní terapie	NE	ANO	ANO	ANO	NE	A/N
FEAST	fokální elektrická konvulzivní stimulace	NE	ANO	ANO	?	NE	A/N
FUS	fokusovaný ultrazvuk	NE	NE	NE	ANO	ANO	ANO
LFMS	nízkoenergetická magnetická stimulace	NE	NE	NE	ANO	ANO	NE
LLLT	nízkoenergetická laserová terapie	NE	NE	NE	NE	ANO	ANO
MST	magnetokonvulzivní terapie	NE	ANO	ANO	NE	ANO	ANO
NIIR	nízkoenergetická infračervená stimulace	NE	ANO	NE	NE	ANO	ANO
OG	optogenetika	ANO	ANO	NE	ANO	ANO	ANO
rTMS	transkraniální magnetická stimulace	NE	NE	NE	NE	ANO	ANO
tACS	transkraniální stimulace střídavým proudem	NE	NE	NE	NE	ANO	ANO
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem	NE	NE	NE	NE	ANO	ANO
tsDCS	transkutánní spinální stimulace stejnosměrným proudem	A/N	NE	NE	NE	A/N	NE
VNS	vagová stimulace	ANO	ANO	NE	NE	NE	NE

2.2 Princip rTMS

Pokrok v nanotechnologiích nám umožnil pohlédnout na indukční děje velmi silnou optikou. Dnes je již možné fyzikálně změřit magnetické pole generované kolem axonu neuronu (okolo 2 nT), kterým se šíří akční potenciál za pomoci měření kvantových defektů v diamantu (Barry JF et al., 2016).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) patří mezi relativně nové přírůstky v armamentáriu biologických metod léčby v psychiatrii a neurologii. Patří mezi tzv. neinvazivní a nekonvulzivní léčebné metody. Je běžně využívána v klinické praxi. Hlavní roli ale nadále zastává ve výzkumu u různých neuropsychiatrických onemocnění a funkcí mozku a míchy obecně.

Princip rTMS vychází z dvojedinosti elektrického a magnetického pole, jak již bylo popsáno. Silné magnetické pole (okolo 2 T) vzniká průchodem střídavého proudu s variabilní frekvencí a o vysokém výkonu ve stimulační cívkce umístěné na intaktním skalpu. Pod cívkou vzniká v malém objemu (záleží na uspořádání a geometrii cívky, ale jedná se přibližně o válec se základnou velikosti pětikoruny a hloubce 3–5 cm, přesněji gradient zploštělý více v jedné z rovin s bi-fázickým vrcholem) efektivní magnetické pole a ve vodivých tkáních se indukují sekundární elektrické děje.

Magnetické pole reaguje s dipóly a vodiči zapojenými v uzavřených obvodech (dráhy bílé hmoty, centra a jednotlivé vrstvy šedé kůry) i otevřených obvodech (lipidová dvojvrstva) a indukují se slabé elektrické proudy (μA) o nízkém napětí (mV). Na buněčných membránách vzrušivých tkání vyvolávají depolarizační nebo hyperpolarizační změny a může dojít i ke spuštění akčního potenciálu. Jednotlivý nadprahový pulz aplikovaný nad

primární motorickou oblastí indukuje motorický evokovaný potenciál (MEP) v příslušných svalových skupinách. Rázy takto indukovaného magnetického pole procházejí (v závislosti na permisivitě a permeabilitě látky) různě: měkkými tkáněmi hlavy, kalvou, mozkovými obaly, mozkomíšním mokem, potažmo krví, a nakonec mozkovou tkání. V šedé i bílé hmotě vybudují šíření synchronizované elektrické odpovědi na membránách neuronů i neuropilu. Depolarizační nebo hyperpolarizační vlny se šíří podél komisurálních spojů do korespondujících oblastí ipsilaterálně, ale i do kontralaterální hemisféry.

Při stimulaci primární motorické kůry dostatečnou intenzitou dojde k pohybu svalových skupin analogicky k topologickému uspořádání motorické kůry zdravého jedince a k neurofyziologicky (elektromyograficky, EMG) měřitelné m-odpovědi v horizontu milisekund (Priori A et al., 1993).

Základním experimentálním paradigmatem využití TMS pro brain-mapping je vytvoření tzv. „virtuální léze,“ tedy dočasné změny metabolické i neurotransmitterové aktivity populace neuronů v žádané oblasti, což umožňuje pozorovat a měřit (např. pomocí funkční magnetické rezonance, fMRI) změny v dalších spřažených oblastech mozku a behaviorální odpověď.

2.3 Indikace rTMS

Původní indikací k užití TMS bylo u pacientů s rezistentní psychózou. Především se jednalo o zmírnění halucinatorní (verbálně akustické) symptomatiky. Dodnes je studován vliv stimulace například na kognitivní výkon u pacientů léčených pro schizofrenii, negativní symptomatiku

schizofrenie (Přikryl R et al., 2013) či vliv na průběh reziduálních psychotických poruch (Cordes J et al., 2009).

Celá řada kazuistik, sérií kazuistik, studií, ale i metaanalýz byla publikována v současné vědecké literatuře k tematice léčby depresivní poruchy pomocí rTMS. Ucelený pohled byl již před časem v česky publikovaných pracích (Ustohal L, 2010) a anglicky (Ustohal L et al., 2011).

K 11. 5. 2020, při zadání klíčových slov „depression“ a „rtms,“ vyhledávač Google Scholar vrátil 74 100 položek. Vyhledávač PubMed ke stejnému dni při zadání klíčových slov „depression“ a „rtms“ uvedl 2618 odkazů a Web of Science pak na stejná klíčová slova vypsál 2064 odkazů na jednotlivé články.

Při léčbě 10 Hz rTMS aplikované nad dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) u pacientů trpících farmakorezistentní depresivní poruchou je odhadována responze okolo 20–40 % (Richieri R et al., 2011). Podobných výsledků lze dosáhnout 1 Hz stimulací pravého DLPFC.

Některé studie přímo specificky cílí na redukci jednotlivých klusterů symptomů (např. kognitivní deficit u depresivní poruchy, Kučerová H et al., 2008).

Mezi indikační oblasti, mimo afektivní poruchy, patří léčba centrálního tinitu (Anders M et al., 2010), zmírnění bažení u pacientů závislých na alkoholu (Hoeppner J et al., 2011) či kouření (redukce konzumace cigaret u pacientů trpících schizofrenií (Přikryl R et al., 2014) a jiných psychoaktivních látkách (např. stimulancia; Škront T et al., 2020). Proběhly pilotní studie zabývající se vlivem stimulace na chronický únavový syndrom (Kozelek P et al., 2004) či na stres způsobený zaměstnáním (syndrom vyhoření u zdravotníků; Kim YI et al., 2016).

Probíhají studie efektivity v léčbě poruch úzkostného spektra, spektra poruch příjmu potravy – např. ovlivnění jídelního chování u pacientů léčených pro depresivní poruchu (Jaššová K et al., 2019), byla publikována kazuistika úzkostně-depresivního syndromu u pacientky léčené pro mentální anorexii (Jaššová K et al., 2018). Proběhly studie porovnávající účinnost psychoterapie a rTMS v léčbě psychogenního přejídání (Jaššová K et al., 2020; Kviatkovská K et al., 2016). Zpracovány byly i výsledky léčby u obsedantně-kompulzivní poruchy (Ustohal L et al., 2008). Jsou prováděny výzkumy na poli poruch pozornosti (Fiala A et al., 2015).

RTMS má přesah i do neurologie, a to nejen v diagnostice (evokované potenciály) a výzkumu některých neurodegenerativních onemocnění (Minks E et al., 2011), ale své využití nachází i v léčbě pacientů trpících esenciálním třesem, parkinsonismem, epilepsií, roztroušenou sklerózou apod., ale i v neurorehabilitaci.

Mezi další indikace, které jsme ověřovali i na našem pracovišti, patří fMRI navigovaná theta burst stimulace somatosenzorického kortexu v léčbě rezistentní chronické orofaciální bolesti (Fricová J et al., 2018).

V rámci zvažování indikace se řídíme doporučenými postupy v psychiatrii (Raboch J et al., 2014).

2.4 Kontraindikace rTMS

Při dodržení standardů léčby se jedná o zcela bezpečnou metodu léčby (Rossi S et al., 2009).

Absolutní kontraindikací rTMS je přítomnost kovových materiálů intrakraniálně, protože může dojít k jejich dislokaci nebo zahřívání.

Na pomezí absolutní a relativní kontraindikace se nachází implantovaný kardiostimulátor, resp. kardioverter/defibrilátor. Zde velmi záleží na vzdálenosti stimulační cívky od tohoto zařízení (obecně magnetická indukce slábne se třetí mocninou vzdálenosti). Nadále nejednoznačná je stimulace u implantovaných hlubokých mozkových elektrod.

Mezi relativní kontraindikace patří anamnéza epileptických anebo epileptiformních (psychogenních) záchvatů, které může především vysokofrekvenční stimulace provokovat. K dalším kontraindikacím mohou patřit i stavy s vyšším rizikem provokace záchvatů: zvýšený intrakraniální tlak, užívání léčiv ovlivňující záchvatový práh, stavy po čerstvých mozkových infarktech nebo abnormity na EEG. Incidence indukovaných epileptických záchvatů je však velmi nízká (Příkryl R et al., 2005).

2.5 Tolerabilita rTMS

Aplikace rTMS je zcela bezpečná u zdravých jedinců (Pascual-Leone A et al., 1993) a celková snášenlivost stimulace je velice příznivá. Vedlejší nežádoucí účinky jsou ve většině případů krátkodobé, plně reverzibilní, s benigním průběhem. Patří mezi ně mírná bolestivost v místě stimulace (především při užití vyšších energií a frekvencí), cefalea, bolestivost chrupu (při neuzítí ochranných pomůcek a stimulaci poblíž průběhu musculus masseter a m. temporalis), přechodné rozostření zraku (vlivem na okohybné svaly) v průběhu stimulace nebo subjektivně nepříjemně prožívané svalové záškuby (zejména při lokalizaci cívky nad primární motorickou oblastí M1 např. při stanovování motorického prahu).

Další okruh nežádoucích účinků zahrnuje možnost přesmyku do mánie u pacientů trpících bipolární afektivní poruchou. Toto riziko je vyšší při užití

vyšší energie a tzv. „rychlých stimulačních protokolů“, jako je intermitentní theta burst (Zheng A et al 2020).

V českých zemích byl popsán první případ pacienta trpícího schizofrenií doprovázenou negativní symptomatikou, u něhož došlo k indukci masivních pozitivních příznaků po stimulaci rTMS (Příkryl R et al., 2011).

2.6 Aplikace rTMS

Denní dávku popisujeme energií (dodávanou magnetickou indukci cívky) a počtem pulzů, které mají charakteristicky bi-fázický, a tedy plně sinusový průběh a jsou aplikovány s určitou frekvencí (0,3–50 Hz) ve skupinách (triplety) s určenou prodlevou či jako opakující se izolované pulzy nebo vzorce pulzů.

Přesný neurobiologický mechanismus účinku není prozatím známý, ale probíhá intenzivní výzkum především v oblasti neuroplasticity, dlouhodobé potenciace a deprese, zánětlivých mechanismů, synaptického působení a řady dalších mechanismů včetně působení na glii.

Stimulace může působit aktivačně nebo inhibičně na kortikální excitabilitu, a to v závislosti na lokalizaci cívky nad jednotlivými oblastmi mozku, populaci neuronů v dané lokalitě a parametrech samotné stimulace. Může ovlivňovat motorické, senzorické, emoční či kognitivní funkce.

Efektivita rTMS (po stanovení adekvátní energie pulzu v závislosti na amplitudě motorické odpovědi) je ovlivněna celou řadou faktorů (genetických, vlivu pohlaví, věku a stavu mozkové tkáně, psychofarmakologickou léčbou, celkovým stavem pacienta, předchozí stimulací aj.).

K dosažení klinického efektu je nutná kumulace „celkové dávky“ obvykle v režimu denního podání v rozmezí 5–20 sezení. Tento faktor spolu s energií jednotlivých pulzů může být klíčový k dosažení uspokojivé remise.

Jsou známy práce zabývající se intenzifikovanými programy rTMS (až 4x denně ve čtyřech po sobě jdoucích dnech) s prokazatelným vlivem na změny EEG mikrostavů a pozitivní ovlivnění stavu u pacientů trpících schizofrenií s přítomnou negativní symptomatikou (Svěrák T et al., 2018).

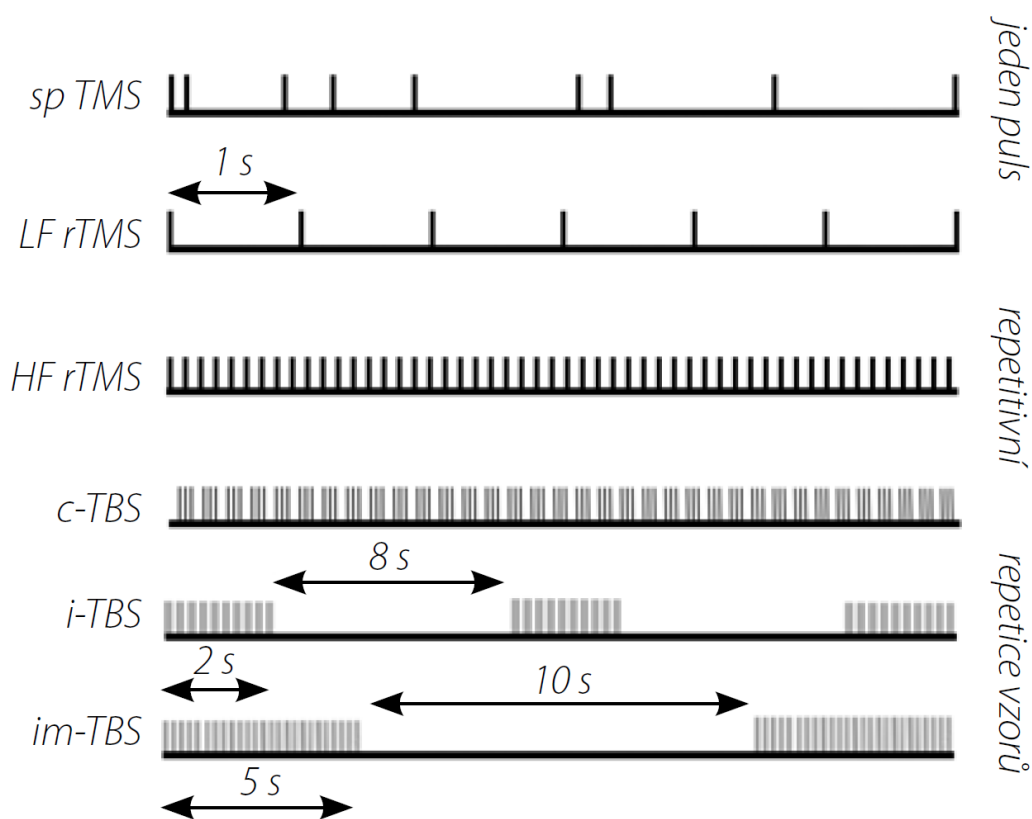
2.7 Stimulační parametry rTMS

Nízkofrekvenční (LF, ≤ 1 Hz) rTMS je považována za inhibitor regionální kortikální aktivity, zatímco vysokofrekvenční (HF, $>1-3$ Hz) působí aktivačně, resp. excitačně. Celková dávka pulzů během aplikace je rozdělena do jednotlivých tzv. trainů (skupin) střídaných mezičasy (intertrain, především danými technickými parametry přístroje – doba k efektivnímu ochlazení cívky; Speer AM et al., 2000).

Novější protokoly zahrnují i tzv. „theta burst stimulaci“ (TBS), kdy jsou jednotlivé pulzy uskupeny do salv (obvykle 3 pulzy v jedné salvě o frekvenci 50 Hz): c-TBS (kontinuální theta burst) – 50 Hz pulzy jsou aplikovány po pěti salvách za sekundu (frekvence je shodná s theta vlnami elektroencefalogramu) po dobu 20–40 sekund a působí na kortex inhibičně. Další variantou je excitačně působící i-TBS (intermitentní theta burst), kdy jsou pulzy aplikovány po dobu pouze 2 sekund a jsou opakovány každých 10 sekund, celkově obvykle 190 sekund. Další protokol „im-TBS“ spočívá v aplikaci 25 salv v pěti sekundách opakovaných každých 15 sekund v osmi cyklech.

I-TBS byl FDA schválen v roce 2018 v USA v léčbě farmakorezistentních depresivních epizod (Kaster TS et al., 2020).

Obrázek 2. Schematické znázornění stimulačních parametrů v závislosti na frekvenci opakování pulzů.



(*sp* – jednotlivý pulz, *LF* – nízkofrekvenční, *HF* – vysokofrekvenční, *c* – kontinuální, *i* – intermitentní, *im* – intenzivní intermitentní)

2.8 Lokalizace rTMS

Běžným cílem rTMS stimulace je **dorzolaterální prefrontální kortex** (Albrecht J et al., 2017). Průkopnickou prací byla studie George a Wassermanna, která postulovala antidepressivní působení rTMS při stimulaci levého DLPFC (George MS et al., 1994).

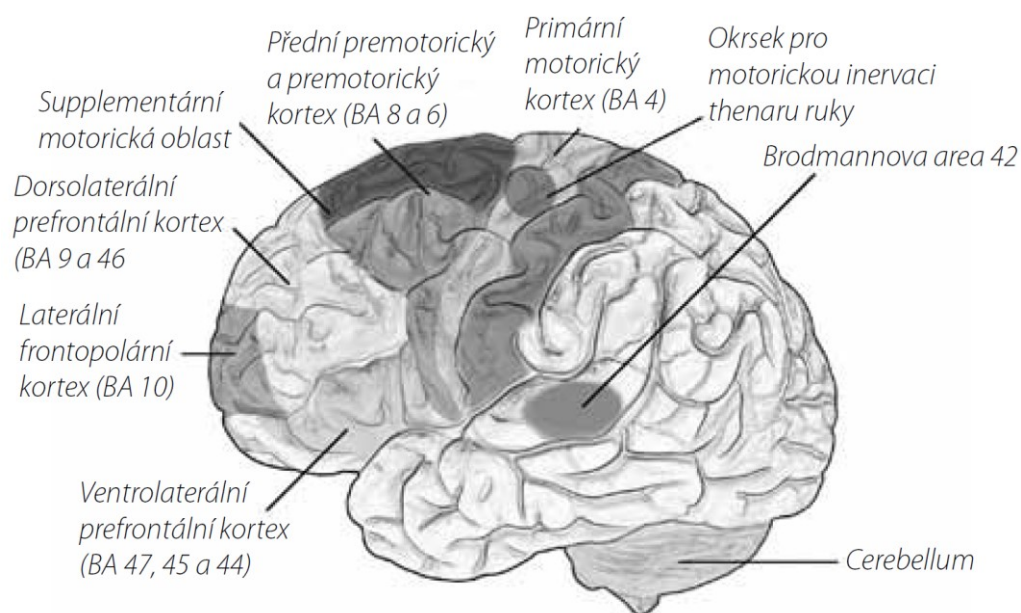
Již od konce 80. let a začátkem 90. let 20. století série neurozobrazovacích studií (především pozitronová emisní tomografie a SPECT provedených u depresivních pacientů) potvrdily hypoaktivitu v oblasti DLPFC dominantní hemisféry.

Ačkoliv byla při interpretaci zdůrazněna hypoaktivita levého DLPFC, výsledky ukázaly symetrické bilaterální snížení aktivity v této oblasti u depresivních pacientů, což bylo opakovaně prokazováno ve studiích v dalších dvou dekadách. DLPFC bylo cílem stimulace u většiny úspěšných placebem kontrolovaných randomizovaných studií (George MS et al., 2010). Nejvíce důkazů potvrzuje účinnost HF stimulace levého DLPFC. V několika studiích bylo prokázáno, že LF stimulace pravého DLPFC vykazuje stejnou účinnost (Padberg F et al., 1999). Tato zjištění jsou v souladu se soudobými pozorováními symetrických změn aktivity v oboustranném DLPFC.

DLPFC hraje v regulaci nálady relativně okrajovou roli. Ústřední roli má v regulaci vědomých afektivních stavů, především kognitivní kontrolu nad emotivitou a reakcí na stres. Tato oblast je klíčová pro udržení a zesílení sensorických vstupů. Hraje klíčovou roli v procesech učení, paměti, pozornosti, okruhu odměny. Její správná funkce podporuje vědomou filtraci percepce. Podobně jako ventrolaterální prefrontální kortex (VLPFC) má i DLPFC přímé spoje do mediálního prefrontálního kortexu (MPFC), orbitofrontálního kortexu (OFC) a do kortexu anteriorního cingula (ACC), které jsou pak přímo spojeny s limbickým systémem.

Zajímavou otázkou pak je stranová lokalizace stimulace. Přestože dosud nepanuje naprostá shoda v lateralitě mozku, některé studie ukazují na možnost zobecnění pravidla o působení vysoko a nízkofrekvenčního TMS s ohledem na dominanci hemisfér. Donse L et al., 2018 prokázali srovnatelnou účinnost HF protokolu nad levým DLPFC s LF protokolem nad pravým DLPFC.

Obrázek 3. Topograficko-anatomické uspořádání vybraných oblastí kortexu.



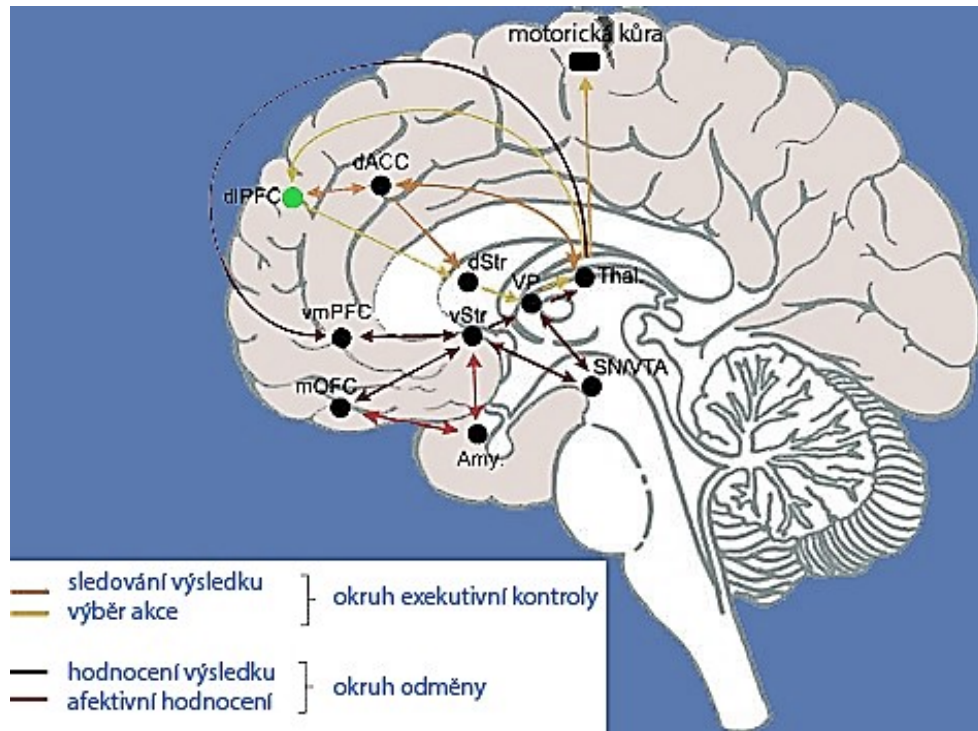
2.8.1 Dorzomediální prefrontální kortex (DMPFC)

Lokalizace stimulace DMPFC je, na základě mnoha důkazů, zvláště ze studií mozkových lézí, slibnou alternativou. Na rozdíl od neutrálního vlivu lézí v DLPFC u afektivních poruch, je poškození DMPFC spojeno s velmi vysokým (až v 80 %) rizikem rozvoje těžké depresivní poruchy, v porovnání s postižením mimo prefrontální kortex a kontrolní skupinu bez mozkového poranění (Koenigs M et al., 2008).

Meta-analýza voxelové morfometrie provedená ze studií u více než 1000 depresivních pacientů oproti stejnému počtu zdravých kontrol odhalila jen minimální změny DLPFC, a to jen na pravé straně. Na druhé straně více abnormalit bylo pozorováno v oblasti DMPFC a v přilehlém anteriorním cingulárním kortexu (ACC; Bora E et al., 2012).

Abnormální oblasti byly téměř identické s oblastmi identifikovanými PET studií porovnávající metabolickou aktivitu u respondérů a non-respondérů na stimulaci rTMS v oblasti DLPFC pro depresivní poruchu (Li CT et al., 2010).

Obrázek 4. Hypotetický model zapojení DLPFC v rozhodovacích a odměnných okruzích a spoje do limbického systému (volně podle Koukolíka F, 2012).



(*vmPFC* – ventromediální prefrontální kortex; *mOFC* – mediální orbitofrontální kortex; *dACC* – dorzální anteriorní cingulum; *SN/VTA* – ventrální tegmentum; *VP* – nucl. ventralis posterior; *vSTR* – ventrální striatum; *dSTR* – dorzální striatum; *Amy* – amygdala; *Thal* – thalamus)

Zároveň byla DMPFC oblast identifikována jako „dorsální nexus“: unikátní mozková oblast, kde se protínají dráhy kognitivní kontroly, afektivní regulace a sebereflexe (volní afektivní regulace) u depresivních pacientů, nikoliv však u zdravých jedinců (Sheline YI et al., 2010).

2.8.2 Frontopolární kůra (FPC)

Dalším slibným místem, především pro inhibiční formy stimulace, je frontopolární kůra (FPC), cytoarchitektonicky definovaná jako BA 10

(frontopolární prefrontální kortex, rostrolaterální prefrontální kortex a přední prefrontální kortex). Unikum této oblasti mezi regiony čelních laloků tkví v tom, že BA 10 nemá žádné přímé vstupy ze senzorického kortexu. Bývají zde umisťovány procesy související se sebereflexí, dlouhodobým plánováním, minulými nebo budoucími událostmi a hypotetickými scénáři. Patologické vzorce ruminace a sebereflexe jsou důležitými prvky depresivního syndromu a meta-analýzy zobrazovacích studií (Fitzgerald PB et al., 2008) odhalily zvýšenou klidovou aktivitu jako konzistentní nález u depresivních pacientů. Úprava excesivní aktivity BA 10 může sloužit jako nová strategie v léčbě refrakterních depresivních epizod pomocí rTMS.

2.8.3 Ventromediální prefrontální kortex (VMPFC)

Spojitosť VMPFC s regulací emotivity sahá ke slavnému případu Phinease Gage z 19. století, jehož temperament (osobnost) se drasticky změnil poté, co utrpěl lézi VMPFC (a DMPFC, což bývá často opomíjeno). Novější kazuistika popisuje „opačného Phinease Gage“, 33letého muže s anamnézou patologické agresivity a násilného chování, který utrpěl podobné penetrační poranění VMPFC způsobené suicidálním pokusem kuší. Po zranění se pacient stal zcela necharakteristicky poslušným až poddajným, netečným ke svému poranění a nepatřičně žoviálním (Ellenbogen JM et al., 2005). Podobně, ve studiích veteránů s poraněním hlavy, byly fokální léze VMPFC silným prediktivním faktorem rozvoje depresivní symptomatiky, ve srovnání s lézemi mimo prefrontální kortex nebo se zraněními mimo oblast hlavy (Koenigs M et al., 2008).

Z těchto zjištění vyplývá opačný efekt lézí VMPFC oproti lézím DMPFC. Tento nález potvrzují i stimulační studie hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Neúmyslně navozená inhibice DMPFC při DBS vede k rozvoji dysforie. Naopak DBS indukovaná inhibice subgenikulárního cingulárního

kortexu a přilehlého VMPFC vede ke zmírnění depresivních příznaků u jinak rezistentních pacientů (Lozano AM et al., 2008).

Studie konektivity pomocí DTI (diffusion tensor imaging) ukazují blízký vztah mezi VMPFC a centromediálními jádry amygdaly, které hrají klíčovou roli v regulaci kmenové a autonomní aktivity ve spojitosti s emocemi (Bach DR et al., 2011).

Subgenikulární cingulární kortex má projekce do mnoha kortikálních a subkortikálních oblastí vykazujících abnormální aktivitu při depresivní poruše, včetně hypothalamu, nucleus accumbens a dorsálního mozkového kmene (Beckmann M et al., 2009). Tyto široké spoje s limbickým a autonomním systémem mohou vysvětlovat efekt stimulace VMPFC na zmírnění depresivní symptomatiky.

2.8.4 Ventrolaterální prefrontální kortex (VLPFC)

Oblast VLPFC je klíčová pro hodnocení emočního náboje externích stimulů a také slouží jako významný substrát kognitivního vlivu na emocionální stavy. Z pohledu konektivity přijímá vzruchy z viscerálních a exterosensorických modalit, projekce vedou do bazolaterální amygdaly, hypothalamu, ventrálního striata a dalších subkortikálních limbických struktur (Price JL et al., 2010). VLPFC zprostředkovává emoční posuzování u zdravých jedinců modulací aktivity amygdaly a nucleus accumbens. Aktivita VLPFC tlumí odpověď amygdaly a sympatického nervového systému na negativní stimuly, avšak u pacientů s depresivní poruchou je tento vzorec opačný: vyšší aktivita VLPFC koreluje s vyšší aktivitou amygdaly a silnější sympatickou odpovědí (Johnstone T et al., 2007). Vyplývá z toho, že depresivní porucha může zahrnovat kontraproduktivní aktivaci VLPFC v reakci na externí stresory. Ve shodě s tímto předpokladem zobrazovací studie potvrdily zvýšenou metabolickou aktivitu u pacientů trpících depresivní poruchou (Drevets WC, 2007). Tato zjištění vedou

k myšlence, že inhibiční stimulace VLPFC může být užitečná alespoň v některých případech depresivní poruchy.

Zobrazovací studie srovnání respondérů a non-respondérů k magnetické stimulaci v oblasti DLPFC prokázaly redukci v metabolické aktivitě šedé hmoty VLPFC u non-respondérů (Paillere Martinot ML et al., 2011).

S ohledem na tuto skutečnost, umístění stimulační cívky více laterálně a frontálně při excitatorní stimulaci DLPFC (tedy blíže k VLPFC), vedlo k vyšší míře antidepresivní odpovědi (Herbsman T et al., 2009). Tudíž VLPFC se nabízí jako slibný cíl pro stimulaci rTMS u pacientů s depresivní poruchou.

2.8.5 Komplikace stimulace související s lokalizací stimulační cívky

Přes sílu důkazu efektivity stimulace v non-DLPFC oblastech existují nejrůznější praktické otázky, které komplikují stimulaci v těchto místech. Například oblast VMPFC leží přibližně 7 cm hluboko od nejbližšího místa na povrchu lebky, tedy již mimo efektivní dosah magnetického pole. Podnětnou oblast pro rTMS představuje oblast VLPFC, která ale rovněž leží hluboko uvnitř frontálního operkula, podél orbitálního povrchu prefrontálního kortexu. Stimulace, byť povrchových částí VLPFC, je spojena s narušenou tolerabilitou samotné stimulace z důvodu blízkosti okohybných, mimických a temporálních svalů.

Oblasti DMPFC a FPC jsou v porovnání s výše uvedenými daleko více dostupné. DMPFC leží v hloubce „pouhých“ 3–5 cm, zatímco polární a laterální oblasti FPC jsou méně než 2 cm pod povrchem. Konvenční stimulační cívky, především ty se šikmým zahnutím (120–150°), jsou schopny těchto míst dosáhnout. Umístění cívky je rovněž snadnější, neboť v obou případech jsou umístěny ve střední čáře blízko nasionu.

2.8.6 Multiregionální a multiprotokolární stimulace

Například meta-analýza (Brunoni AR et al., 2017) akutní léčby depresivní poruchy naznačuje, že stimulace bilaterální má mírně vyšší účinnost než stimulace unilaterální. Pro úplnost je nutno poznamenat, že vzhledem k velkému rozšíření nízké a vysokofrekvenční stimulace je dostupnost dostatečně velkého množství dat o ostatních protokolech limitující.

Pro praktickou aplikaci je však také potřeba zohlednit časovou náročnost jednotlivých výkonů, která při konstantním množství impulsů za sezení a kvalitním chlazení TMS cívky upřednostňuje z časového a potažmo i ekonomického hlediska protokoly zahrnující vyšší frekvence. Z tohoto důvodu je velké úsilí věnováno výzkumu stimulace theta burstem, který zkracuje dobu stimulace na minuty.

2.9 Účinnost rTMS v léčbě depresivní poruchy

Pro předkládanou práci byl jedním ze zdrojů studie Padberga et al., z roku 2002, která rozděluje protokoly podle intenzity stimulace do tří kategorií: 1. intenzita odpovídá motorickému prahu (motor threshold, MT), 2. subprahová stimulace (90 % MT) a 3. nízkenergetická (sham) stimulace. Stimulace sestávala z 10 sezení, při HF rTMS o frekvenci 10 Hz, 1500 stimulů v oblasti DLPFC. Byla popsána redukce depresivní symptomatika o 30–33 % při užití energie odpovídající MT.

Za pomoci DTI (diffusion tensor imaging) zobrazení a následné voxel-based analýzy byla u rezistentních nemocných oproti zdravým kontrolám popsána statisticky významně snížená hodnota frakcionované anizotropie (FA) bílé hmoty ve středním frontálním gyru (Peng H 2012). Do dvojitě slepé, randomizované studie, bylo zařazeno 30 mladých, rezistentních pacientů s unipolární depresivní poruchou (19 muži a 11 žen). HF rTMS v oblasti

pravého DLPFC prodělalo 17 nemocných, 13 z nich byly kontroly. Výsledky naznačily výrazné zvýšení redukované FA. Zvýšení FA pozitivně korelovalo se snížením depresivní symptomatiky.

Ve studii (Arns M, 2012) při použití HF a LF-rTMS DLPFC v kombinaci s psychoterapií byla stanovena celková míra response na 77,8 %, u respondérů byla remise 64 %. „Průměrná dávka byla 20,66“ aplikací. Z celkového počtu pacientů (N = 90) jich 32,2 % nebylo léčeno farmakologickou léčbou, 22 % z nich užívalo preparáty první volby (SSRI nebo SNRI), zbývajících 46 % mělo kombinovanou farmakoterapii. Mezi medikovanými a nemedikovanými skupinami nebyl nalezen rozdíl v klinickém efektu měřeném pomocí BDI (Beckův inventář úzkosti), závislost na počtu návštěv ani responzi ($p < 0,1$), z čehož vyplynulo, že medikace nebyla faktorem ovlivňujícím léčbu. Hlavní zaměření studie však bylo na možnost predikce response (R) a non-response (NR) na základě hodnocení některých proměnných pomocí EEG. Byl prokázán rozdíl mezi R a NR v předním anteriorním prefrontálním kortexu, frontocentrální theta a prefrontální kordancí delta a beta vln (představující zvýšení relativní prefrontální hemoperfúze). Zrakový kognitivní evokovaný potenciál (prokázané zvýšení amplitudy vlny P300) vyžaduje další zkoumání, prozatím ale nebyla prokázána signifikantní korelace s celkovou klinickou responzí.

Meta-analýza (Berlim M, 2013) porovnávala data z osmi RTCs (randomizovaných dvojitě slepých placebem kontrolovaných studií), kde bylo celkově zahrnuto 263 pacientů trpících depresivní poruchou: po průměrně $12,6 \pm 3,9$ stimulací rTMS pravého DLPFC 38,2 % (50/131) z aktivně stimulovaných a 5,1 % (20/132) kontrol jevilo responzi (OR = 3,35; 95 % CI = 1,4-8,02; $p = 0.007$). K remisi došlo u 34,6 % (35/101) aktivně stimulovaných a u 9,7 % (10/103) kontrol.

Meta-analýza (Haesebaert et al., 2016) hledala nejefektivnější a nejlépe tolerovatelný protokol rTMS akutní léčby těžkých depresivních epizod. Bylo shromážděno 4233 pacientů z 81 randomizovaných studií a byly porovnávány klasické protokoly (priming nízkofrekvenční, bilaterální, unilaterální, vysokofrekvenční, nízkofrekvenční a theta burst). Ve výsledku byly popsány jen malé rozdíly v účinnosti a tolerabilitě jednotlivých protokolů. Nejvýraznější efekt byl popsán u tzv. priming nízkofrekvenční stimulace (OR = 4,66; 95 % CI, 1,70-12,77), a také u stimulace bilaterální (OR, 3,96; 95 % CI, 2,37-6,60) oproti vysokofrekvenční stimulaci (OR, 3,07; 95 % CI, 2,24-4,21), stimulaci theta burstem (OR = 2,54; 95 % CI, 1,07-6,05) a samostatné nízkofrekvenční stimulaci (OR = 2,37; 95 % CI, 1,52-3,68).

Novější studie efektivity léčby rTMS zahrnující i studie iTBS je studie THREE-D. Jedná se o multicentrickou studii porovnávající HF TMS a iTBS u bezmála 400 subjektů s ohledem na subjektivně posuzovanou kvalitu života. Stimulační oblastí byla levá DLPFC a studie sledovala pacienty dlouhodobě (12 týdnů) (Giacobbe P et al., 2020).

Vliv rTMS je tedy komplexní, jsou pozorovány změny neuroendokrinních procesů, neurotransmitterových systémů, neurotrofních faktorů a zánětlivých parametrů. Zobrazovacími metodami lze prokázat metabolické změny (Baeken CH et al., 2011).

Dostupná data dle studie Bareše (Bareš et al., 2017) prozatím neopravňovala pro využití rTMS u rezistentní depresivní poruchy. Na druhou stranu v kontrolovaných podmínkách (dvojitě slepá multicentrická studie) účinnost hluboké TMS byla prokázána (Levkovitz Y et al., 2010).

2.10 Multimodální přístup k stimulačním metodám

Demonstrovali jsme možnost využití „prestimulace“ vysokofrekvenčním rTMS před EKT u pacienta s velmi vysokým záchvatovým prahem (ST; Albrecht J et al., 2019). Stimulovanou oblastí byla suplementární motorická oblast, parametry: 15 Hz, 900 pulzů v 6 trainech, užitá energie 90 % MT tedy 70 % maximálního výkonu přístroje, 70 minut před každým zákrokem EKT. U pacienta došlo při retitraci EKT energie ke snížení záchvatového prahu na polovinu.

Pro ověření účinnosti a stanovení dalších vlivů této „prestimulace“ byla provedena dvojitě slepá randomizovaná studie, kdy stimulovanou oblastí pomocí HF rTMS (15 Hz, 900 pulzů, 6 trainů) byl DLPFC. Analýza výsledků ukazuje, že v experimentální skupině došlo ke snížení ST (průměr 22,4 mC SD 8,22) oproti kontrolní skupině (průměr 34,22 mC SD 12,88), tedy rozdíl o 30,7 % (Wilcoxonův test $p = 7e-04$; Buday J et al., 2020).

3. Predikce terapeutické odpovědi

Významnou oblastí zájmu moderní medicíny založené na důkazech je snaha nalézt faktory neboli markery, které by pomohly u konkrétního jedince, na základě zobecnění poznatků, s výběrem adekvátního modelu léčby, usnadnit možnosti odhadnout trajektorii průběhu poruchy, ozřejmit prognózu a eliminovat dobu k zahájení odpovídající léčby, a tím na jedné straně zmírnit utrpení pacientů, ale v neposlední řadě také snížit přímé i nepřímé psycho-socio-ekonomické dopady.

Rozlišujeme biomarkery diagnostické a biomarkery léčebné odpovědi (Perlis RH, 2011).

Specifikem psychiatrie je, že se jedná o velmi komplexní obor, který v sobě zahrnuje jak poznatky „klasické“ biologicky, biochemicky, geneticky a fyziologicky orientované medicíny, psychologicko-socio-kulturní a religiózní povahu každého člověka s ohledem na jeho individualitu (Kapur S et al., 2012).

Ve zcela zjednodušeném modelu lze prediktivní (bio)markery rozdělit na pozitivní a negativní a podle podstaty na biologické, neurofyziologické a psychologické.

Další možnosti dělení faktorů predikce účinnosti se nabízí podle spjatosti s pacientem (věk, rezistence k dosavadní léčbě a trvání současné epizody) a léčbou samotnou (Lisanby SH et al., 2009).

3.1 Markery biologické

Mezi markery čistě biologické lze zahrnout mozkový neurotrofní faktor (BDNF, Castrén E et al., 2010), který se jeví spolu s dalšími neurotrofními faktory velice slibně (Fernandes BS et al., 2009), insulinu podobný faktor (IGF-1; Malberg JE et al., 2007), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF; Fabel K et al., 2003), fibroblastový růstový faktor 2 (FGF-2; Gaughran F et al., 2006), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α ; Tuglu C et al., 2003), interleukin 1 a 6 (IL1 a IL-6; Maes M et al., 1997), interleukin 1 β (IL-1 β ; Müller N et al., 2006), interferon alfa (INF α ; Capuron L et al., 2001), nebo dokonce vysoce sensitivní C-reaktivní protein (hs-CRP; De Berardis D et al., 2006) a mnoho dalších (Miller AH et al., 2009; Schmidt HD et al., 2007).

Zpětnou analýzou dat shromážděných v rámci studie STAR*D (Lin E et al., 2008) byla vysledována celá řada potenciálních biomarkerů vztažených k jednomu konkrétnímu léčebnému zásahu (užívání citalopramu). Byly to např. FK506-binding protein-5 (*FKBP5*), glutamátový kainátový ionotropní receptor -1 (*GRIK1*) a 4 (*GRIK4*), n-methyl-d-aspartátový receptor-2A (*GRIN2A*), 5-hydroxytryptaminový receptor-2A (*HTR2A*), draslíkový kanál z podrodiny K-2 (*KCNK2*), serotoninový transportér (*SLC6A4*) resp. dlouhá/krátká varianta. Lze sledovat i genotypickou variabilitu a asociovat např. s mírou sebevraždy, cyklický-AMP vázající protein 1 (*CREB1*), glutamátergí ionotropní receptor AMPA-3 (*GRIA3*) a *GRIK2*. Zde je limitní především nemožnost zobecnění a použití u drug-naive populace.

3.2 Markery neurofyziologické

Mezi neurofyziologické markery řadíme: EEG, PET, MRI (Iosifescu DV et al., 2006) nebo též jejich analýzy pomocí výpočetní techniky (kvantitativní EEG, funkční MRI atp.) a vůbec postupy tzv. brain-mappingu (Schmaal L et al., 2015).

Využití neurofyziologických parametrů má již svou etablovanou historii v českých zemích (Šoš P et al., 2008).

Měřením prefrontální kordance v pásmu theta u rezistentních pacientů léčených bupropionem bylo zjištěno, že redukce hodnoty může být vhodná k zjištění výsledku akutní léčby (Bareš M et al., 2010). Při hodnocení kvantitativní EEG je možné vysledovat změny při přesmyku z depresivní do manické epizody (Kopeček M et al., 2008).

Výzkum predikce na základě EEG metodiky je stále ještě na začátku své cesty (Garnaat SL et al., 2019).

3.3 Markery psychologické

Mezi psychologické aspekty patří endogenní faktory každého jednotlivce ve vztahu k jeho individuálnímu vývoji (vztahy uvnitř dyády), zkušenostem a stylu přemýšlení, vnímání a cítění, lze např. zohlednit premorbidní osobnostní charakter, míru neuroticismu aj. Sociální faktory popisují další skupinu exogenních faktorů (stav, vzdělání, zaměstnání, stresory, absence podpůrné skupiny).

V rámci hodnocení markerů musíme také zohlednit model, podle kterého očekáváme změnu: model mediační předpokládá např. to, že antidepressivní léčba změní vnímání a reagování jedince, a tím dojde ke změně depresivního prožívání (SSRI → změna neuroticismu → změna depresivity). Na druhé

straně model komplikací uvažuje přímý vliv působení antidepresiva na depresivní prožívání, jehož změnou je výsledná změna vnímání a reagování (SSRI → změna depresivity → změna neuroticismu) (Baron RM et al., 1986; Quilty LC et al 2008).

Zásadním aspektem pro hledání prediktorů léčebné odpovědi u afektivních poruch – depresivní poruchy – je možnost ovlivnění celoživotního průběhu optimální první volbou léčby. Čím dříve je v počátku epizody dosaženo responze a remise, tím je prognóza do budoucnosti příznivější, a může znamenat úplnou změnu trajektorie průběhu onemocnění (Schmidt HD et al., 2011).

Dalším aspektem je možnost vyhnout se rozvoji rezistence k léčbě, podobně jako je vhodné provádět kultivační vyšetření před zahájením antibiotické léčby a analogicky pak nastavovat léčebné antidepresivní zásahy více cíleně a specificky, s ohledem na individuální potřeby a snášenlivost léčby, a nespoléhat tak jen na fakt, že antidepresiva jsou stejně účinná, liší se jen ve spektru nežádoucích účinků.

Při zvažování jednotlivých markerů je třeba mít na vědomí, že jejich jednotlivá statistická významnost ještě nemusí znamenat, že jsou vhodné pro prediktivní model.

3.4 Budoucnost predikce za užití výpočetní technologie

V moderním pojetí predikce jednotlivých proměnných se stále více využívá tzv. strojové učení (Dinga R et al., 2018). Tedy zpracování obrovských dat pomocí nejvýkonnější výpočetní techniky. Tento přístup ale také naráží na své limity. Těmi jsou především validita vstupních podmínek a interpretace získaných dat (Hastie T et al., 2009). Může se velice jednoduše stát, jsou-li nesprávně zvolené vstupy, že se nedozvíme nic víc, než A vede k A. Jinými

slovy, že na základě vložených dat dovedeme pouze zpětně vysledovat již nemocné jedince, jejichž data jsme použili. Prediktivní model proto počítá s tím, že lze vyhledávat tzv. „nové pacienty“ ještě předtím, než začnou jevit klinické známky psychické poruchy. U řady diagnostických okruhů toto může být ještě zásadnější (např. u pacientů se subklinickým počátkem psychotických poruch, který často trvá řadu měsíců i let, než propuknou klinicky markantní symptomy, nebo u pacientů s přítomnou kognitivní poruchou), a to i s ohledem na riziko pro příbuzné.

I přes velkou snahu o zpřesnění výsledků obvykle nedosahují takto vyvinuté softwarové systémy vyšší citlivosti (v citované studii deklarována 66% přesnost predikce individuálního průběhu trajektorie depresivní poruchy na základě 81 demografických, klinických, psychologických a biologických markerů sledovaných v průběhu dvou let; Dinga R et al., 2018).

Některé modely vytvořené pomocí strojového učení již ukázaly svou platnost při predikci perzistence, chronicity a závažnosti průběhu (Kessler RC et al., 2016), odpovědi na léčbu (Chekroud AM et al., 2016), v predikci suicidálního chování vojáků US Army (Kessler RC et al., 2015), ale dokonce i v predikci rozvoje první epizody deprese (King M et al., 2008; Wang JL et al., 2014). Zde byly hlavními proměnnými míra dysforie, výchozí hodnota subjektivního vnímání, závažnost měřená pomocí QIDS-SR (Quick inventory of Depressive Symptomatology) a rodinná anamnéza.

Ve zmíněných modelech nebyly do kombinace zahrnuty biologické markery, do kterých jsou vkládány velké naděje s ohledem na výrazné zvýšení přesnosti predikce (Schmidt HD et al., 2011).

Všechny markery musejí být jednoduše získatelné (krev, sliny, moč, epitelie) a navzájem porovnatelné: validizované dotazníky a strukturovaná vyšetření.

Zároveň takovéto biomarkery musejí mít přijatelnou cenu, jednoduchou administraci, výhodný poměr falešně negativních a falešně pozitivních výsledků. Pro zvýšení poměru senzitivity a specificity je pak potřeba zahrnout celou baterii markerů (Leuchter AF et al., 2010).

3.5 Markery spojené s odpovědí na léčbu depresivní poruchy

Rezistence k léčbě a chronický průběh depresivní poruchy byly již v minulosti asociovány s některými faktory, které je možné využít jako markery:

a) Psychologické faktory:

- Přítomnost úzkosti (Penninx BW et al., 2011),
- delší doba trvání epizody (Pettit JW et al., 2009),
- vyšší míra závažnosti příznaků (Papakostas GI et al., 2008),
- časnější nástup epizody (Wiersma JE et al., 2011),
- vyšší míra neuroticismu (Dinga R et al., 2018),
- nižší míra extraverze a nižší sebevědomí (Wiersma JE et al., 2011),
- porucha spánku (Brakemeier E-L, 2007).

b) Biologické faktory:

- Mediátory zánětlivé odpovědi (Lamers F et al., 2013),
- nižší plazmatické koncentrace vitamínu D (Milaneschi Y et al., 2014),
- nižší plazmatické koncentrace kortizolu po probuzení (Vreeburg SA et al., 2013),
- metabolický syndrom obecně (Vogelzangs N et al., 2011),
- inzulinová rezistence (Hendrick H et al., 2005),

- diabetes mellitus 2. typu (Shelton RC et al., 2010),
- dyslipidémie (Ancelin ML et al., 2010),
- autonomní nervový systém,
- funkce hypothalamo-hypofyzo-nadledvinové osy (Pariante CM et al., 2001),
- „hédonický systém“ (leptin a grehlin; Lutter M et al., 2009),
- oxidativní stres mozku spojený se stárnutím (Hendrick H et al., 2005).

c) Neurofyziologické faktory:

- Změny prefrontální kordance theta pásma EEG,
- změny na signálu fMRI,
- morfometrické změny a traktografické MRI.

Optimalizace predikce úzkosti a depresivní symptomatiky se opírá o tři základní kroky:

1. Identifikovat a pochopit emocionální (psychologickými metodami hodnotitelné proměnné, například osobnostní charakteristika, emoční regulace) a environmentální faktory (např. stresové životní události; traumata; poruchy vývoje v dětství), které ovlivňují vývoj a udržují příznaky úzkosti a depresivní poruchy (internalizace aj.),
2. vytvořit klinicky užitečný nástroj hodnocení rizika, který ideálně predikuje nástup, závažnost, průběh, léčebnou odpověď a predikuje behaviorální projevy (suicidium, násilí, viktimizace),
3. zkvalitnit hodnocení, diagnostiku, popis a klasifikaci psychopatologie.

4. Cíle studie a klinické předpoklady

Předkládaná práce se zaměřuje na subjektivně hodnocenou účinnost léčby TRD pacientů. Objektivní účinnost a tolerabilita v této skupině nemocných byly již opakovaně potvrzeny (Berlim MT et al., 2014; Brunoni AR et al., 2017; George MS et al., 2010; George MS et al., 2013; Mutz J et al., 2019).

V modelu jednoduše slepé randomizované a antidepresivy kontrolované studie proběhla v českých zemích práce publikovaná Ustohalem L et al., v roce 2014, kdy byla objektivizována účinnost pomocí objektivních stupnic (MADRS a HAM-D).

Předkládáme studii naturalistickou, observační, v přirozených podmínkách klinické praxe, u konsekutivně léčených pacientů, referovaných k léčbě TRD pomocí rTMS jako adjuvantní metody.

Hledány byly především psychologické a environmentální (socio-ekodemografické) faktory, které by mohly predikovat responzi na léčbu.

Některé studie zmiňovaly, že u skupiny mladších, méně rezistentních pacientů, bylo dosaženo lepších výsledků po terapii rTMS (Fregni F et al., 2006). Jiná studie zmiňovala vyšší účinnost u nejméně rezistentních pacientů a současně u pacientů s kratším průběhem současné epizody (Brakemeier EL et al., 2007).

V rámci přípravy sledování byly předem stanoveny následující předpoklady, které byly následně statisticky vyhodnoceny s cílem vymezit faktory (markery) predikující terapeutickou odpověď vycházející ze subjektivně pocíťované redukce depresivní symptomatiky – při léčbě rezistentní depresivní epizody pomocí rTMS.

Osnova okruhů k další analýze dle klinických předpokladů:

- a) Z oblasti účinnosti a tolerability,
- b) faktory potenciálně prediktivní hodnoty,
- c) vliv současně užívané medikace,
- d) z oblasti osobnostní komorbidity,
- e) korelace použitých škál,
- f) porovnání s vlastními předchozími daty.

4.1 Účinnost a tolerabilita rTMS

P1 rTMS je subjektivně účinnou modalitou léčby rezistentní depresivní poruchy při použití krátkého protokolu se střední energií stimulace.

Zejména jsme sledovali porovnání s jinými studii citovanými výše, kdy byly k léčbě použity intenzivnější protokoly, především co do množství stimulační energie (v USA je obvyklejší protokol 120 % MT).

P1a míra přerušení léčby pro intoleranci je nízká.

Léčebná metoda je dobře tolerována s minimem nežádoucích účinků.

P1b množství stimulační energie neovlivnila míru subjektivní účinnosti.

Vzhledem k individuálnímu stanovení motorického prahu jsme nepředpokládali, že by množství stimulační energie ovlivňovalo míru účinnosti.

P1c existují pacienti, kteří jsou rezistentní i k léčbě rTMS, u nichž muselo být přikročeno k účinnější léčbě (EKT).

Při použití jakékoliv léčebné modalitky je v populaci přítomna část pacientů, u nichž je účinek nedostatečný, pro něž je potřeba použít jiné léčby k zajištění léčebné odpovědi.

4.2 Faktory potenciálně prediktivní hodnoty k účinnosti

P2 závažnost výchozího stavu predikuje terapeutickou odpověď.

Předpokládali jsme, že u pacientů s vyšší mírou závažnosti depresivní symptomatiky dojde k vyšší míře celkového procentuálního zlepšení po stimulaci.

P2a roli na subjektivní účinnost nemá prostředí léčby (hospitalizace vs. ambulantní léčba).

Za zásadní faktory ovlivňující subjektivní účinnost léčby jsme považovali mimo jiné i pravidelný kontakt se zdravotnickými profesionály.

U ambulantních pacientů byl předpokládán vliv nutnosti pacienta „dostavit se“ k léčbě, obvykle v dopoledních hodinách ze svého domácího prostředí, tedy do jisté míry se aktivizovat.

V rámci hospitalizace byl zase uvažován vliv prostředí hospitalizace, spojené s aktivizací a psychoterapeutickými postupy.

P2b subjektivní účinnost se neliší u mužů a žen.

Prozatím nebyly předloženy důkazy o lišící se účinnosti ve vztahu k pohlavím. Z neurofyziologického hlediska by v úvahu přicházela pouze rozdílná hormonální výbava jako možné vysvětlení eventuální diskrepance.

P2c věk pacienta hraje roli v míře subjektivní účinnosti, starší pacienti reagují hůře.

Vzhledem k mechanismu působení stimulačních metod na plasticitu mozku, ale i další děje, jako je neuroneogeneze, imunitní procesy atp., jsme uvažovali vyšší míru subjektivního účinku u mladších pacientů.

P2d vzdělání pacienta nehraje roli v míře subjektivní účinnosti.

Vzhledem k poměrně podrobnému osvětlení principů a mechanismu účinku před zahájením samotné stimulace jsme očekávali vyšší míru subjektivního účinku u pacientů s vyšším vzděláním. Je třeba si uvědomit, že metoda je velmi moderní, odpovídá tomu i vybavení laboratoře a stále přítomná jakási míra „exkluzivity.“

P2e přítomnost somatické komorbidity hraje roli v míře redukce anxiety.

Některé somatické stavy (např. kardiovaskulární onemocnění) jsou spojovány s vyšší mírou závažnosti afektivní a úzkostné symptomatiky. Uvažovali jsme vyšší účinnost u pacientů, u kterých by byl tento rizikový faktor přítomen.

P2f nepříznivá prognóza míry efektu léčby je u pacientů s komorbidní úzkostí.

Mezi zařazené komorbidní poruchy úzkostného spektra patřily: generalizovaná úzkostná porucha, sociální fobie, panická porucha a agorafobie.

P2g nepříznivá je prognóza u pacientů s delším trváním současné epizody.

Empiricky lze uvažovat, že delší průběh současné epizody je spojen s neúčinností předchozí léčby (zejména psychoterapie a psychofarmakologické léčby), a tedy při užití biologické modalitě měl být účinek také nižší (vyšší míra rezistence).

P2h nepříznivá je prognóza u pacientů s abúzem alkoholu či dalších psychoaktivních látek.

V rámci této kapitoly jsme uvažovali dvě větve: abúzus, ať už primární nebo sekundární (symptomatický), ovlivňuje děje v mozku, které jsou současně zodpovědné za mechanismus působení rTMS (dlouhodobá potenciace a deprese, ovlivnění inhibičních neurotransmiterových systémů – GABA), ale též patologické působení konzumace alkoholu na některé pochody (neuroneogeneze) na depresivní onemocnění jako takové.

P2ch nepříznivá je prognóza u pacientů s komorbidním somatickým onemocněním.

Opět jsme uvažovali především o kardiovaskulárních onemocněních, která nejen sama o sobě snižují kvalitu života, ale také zvyšují prevalenci afektivních poruch. Dalším faktorem jsou změny, které tato somatická

onemocnění v CNS působí (např. diabetes mellitus, arteriální hypertenze, dyslipidémie). Další skupinou často se vyskytujících onemocnění je porucha metabolismu glukózy – diabetes (obecně se dnes hovoří o „diabetu mellitu typu 3“ v souvislosti s neurodegenerací – zde odkazujeme na souvislost se změnami IGF-1 aj.).

P2i vyšší míru subjektivního procentuálního poklesu vnímání depresivní symptomatiky lze předpokládat u pacientů s nižším počtem prodělaných epizod.

Racionálně vychází z předpokladu, že pacienti s více epizodami trpí odolnější formou onemocnění, resp. jsou více rezistentní k léčbě než pacienti s menším počtem prodělaných epizod. Nicméně již při odběru anamnézy (jak bude popsáno dále) se ukázalo, že mnoho pacientů si nepamatuje přesný počet prodělaných epizod, a proto tento výsledek může být zatížen velkou chybou.

4.3 Vliv současně užívané medikace

P3 některá souběžně podávaná psychofarmaka vedou k subjektivně vyšší míře subjektivně vnímaného účinku rTMS.

Užívání některé ze tříd psychofarmak může být spojeno s robustnějším efektem. Rovněž eliminace nebo alespoň výrazné snížení dávkování (benzodiazepiny, antiepileptika) může mít za následek zvýraznění efektu stimulační léčby tím, že působení dodané energie je účinnější.

P3a souběžně podávaná psychofarmaka ovlivňují stimulační parametry rTMS.

Při užití stimulační léčby je popsán negativní vliv na efektivitu, resp. na použité parametry při užívání některých léčiv, která ovlivňují neurotransmisi a excitabilitu neuronů v mozku. Jedná se zejména o benzodiazepiny, antiepileptika a hypnotika, která zvyšují tzv. záchvatový práh a ovlivňují neuroplasticitu. Na opačném pólu mohou být zařazena farmaka, která konvulzivní práh snižují, působí tedy proexcitačně (antipsychotika zejm. první generace, lithium, ale i antidepressiva, ať už klasická tricyklická nebo modernější).

4.4 Vliv přítomnosti osobnostní symptomatiky na účinnost rTMS

P4 osobnostní charakteristika pacientů má vliv na míru subjektivní efektivity rTMS.

Další motivací ke studii bylo ověření dojmu z klinické praxe i z kuloárních debat o vyšší míře subjektivního účinku u pacientů s vyšší mírou akcentace osobnostních rysů. Jednalo se o rozmanité stavy a vzorce chování s klinickým dopadem, které měly tendenci přetrvávat a objevovaly se jako vyjádření charakteristického životního stylu jedince a způsobu jeho vztahování k sobě i druhým. „Takové vzorce chování mají tendenci být stabilní a zahrnovat různé oblasti chování a psychologického fungování. Jsou často, i když ne vždy, sdruženy s různým stupněm subjektivní tísně a narušení sociálního výkonu“ (MKN-10, verze z roku 2020).

Podle klinické manifestace a současné klasifikace MKN-10 byli pacienti rozděleni do diagnostických skupin následovně:

0 – Nepřítomnost poruchy osobnosti,

1 – nespecifická akcentace osobnostních rysů (v anglické literatuře známé pod pojmem „*unspecific personality traits*“) – u této skupiny pacientů sice byly nalezeny některé povahové rysy s charakterem poruchy osobnosti, ale jejich závažnost nebo počet příznaků nenaplnil kritéria specifické nebo jiné poruchy osobnosti dle diagnostických kritérií MKN-10,

2 – specifická porucha osobnosti – dle MKN-10 odpovídá F60.x (diagnostikovaná na základě psychologického vyšetření),

3 – organická porucha osobnosti – dle MKN-10 odpovídá F07.

(diagnostikovaná na základě odpovídajícího organického nálezu postižení CNS),

4 – smíšené a jiné poruchy osobnosti – dle MKN-10 odpovídá F61.

(diagnostikovaná na základě psychologického vyšetření).

4.5 Korelace použitých škál

P5 použité škály mezi sebou navzájem korelují statisticky významně.

Jednalo se o formální statistické ověření korelace použitých škál mezi sebou navzájem.

4.6 Porovnání s vlastními daty

P6 data z analyzovaného souboru odpovídají výsledkům předchozí naturalistické studie se stejnými parametry stimulace z období 2011 až 2015.

Zároveň jsme si chtěli ověřit stabilitu efektu v naší laboratoři v čase i přes měnící se podmínky, za kterých pacient léčbu absolvuje (mj. obměna týmu Laboratoře stimulačních metod).

5. Metodika

Léčba probíhala v Laboratoři stimulačních metod, Centra pro biologickou diagnostiku a léčbu, Psychiatrické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN) v rámci běžné klinické praxe a byla hrazena ze všeobecného zdravotního pojištění (kód výkonu dle platného sazebníku 35712).

Pacienti léčení rTMS byli nejprve podrobně, ale srozumitelně poučeni o metodě, dosavadních poznatcích a mechanismech působení, nežádoucích a vedlejších účincích a o anonymizovaném zpracování klinických dat ve formě základních sociodemografických údajů, konkomitantní farmakologické léčbě, dalších diagnózách a informacích o průběhu léčby za použití standardizovaných a validizovaných sebeposuzovacích dotazníků, s čímž všichni zúčastnění souhlasili. Byli též informováni o použití těchto dat v rámci naturalistického klinického sledování a ke zhodnocení subjektivního účinku rTMS na depresivní syndrom s možností predikce terapeutické odpovědi pro budoucí pacienty v rámci individualizované a na důkazech založené medicíny (i-EBM).

V předkládané klinické studii všichni léčení pacienti souhlasili písemnou formou podpisem Informovaného souhlasu s výkonem repetitivní transkraniální magnetické stimulace Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Autor potvrzuje, že všechny postupy přispívající k této práci byly v souladu s etickými standardy příslušných národních a institucionálních výborů pro experimenty na lidech a v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1975, ve znění revize z roku 2008.

5.1 Protokol optimalizace psychofarmakologické léčby před zahájením rTMS

V rámci vstupních kritérií byli referující ošetřující lékaři požádáni, aby u pacientů snížili nebo zcela ukončili podávání benzodiazepinů, hypnotik, antiepileptik a stabilizátorů nálady, a aby z jejich strany nedocházelo ke změně dávkovacího schématu v průběhu stimulační léčby.

Pacienti byli požádáni, aby neužívali v průběhu léčby alkohol, a ani jiné látky (které mohou mít potenciál ovlivňovat MT), a aby pokračovali v užívání psychofarmak v nezměněné dávce dle doporučení ošetřujícího lékaře. Taktéž byli pacienti požádáni, aby neměnili své denní zvyklosti (především spánkový režim).

Tabulka 2. Zastoupení jednotlivých tříd psychofarmak v předloženém souboru pacientů.

Třída psychofarmak	Absolutní počet pacientů N	N %
benzodiazepiny	28	58,3
antipsychotika druhé generace	20	41,7
SSRI	18	37,5
antiepileptika	17	35,4
SNRI	11	22,9
SARI	10	20,8
antipsychotika první generace	9	18,8
hypnotika	8	16,7
mirtazapin	8	16,7
tricyklická antidepresiva	7	14,6
vortioxetin	6	12,5
agomelatin	5	10,4
antipsychotika - aripirazol	3	6,3
bupropion	3	6,3
antihistaminika	2	4,2
lithium	1	2,1
betahistin	1	2,1
RIMA	1	2,1
buspiron	1	2,1
biperiden	1	2,1

SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SARI – serotoninoví antagonisté s inhibicí zpětného vychytávání, RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A.

5.2 Průběh léčby rTMS

Pacienti byli referováni do Laboratoře stimulačních metod několika způsoby. Jednalo se o pacienty léčené v rámci hospitalizace na Psychiatrické klinice a o pacienty léčené ambulantně, které doporučili ambulantní specialisté nebo praktičtí lékaři.

Úvodem bylo realizováno komplexní psychiatrické vstupní vyšetření, odběr základní anamnézy zejména s ohledem na psychosociální faktory a rezistenci a též kontraindikace k výkonu, proběhl semistrukturovaný pohovor, rozbor psychopatologie a stanovení diferenciální diagnózy rezistentní depresivní poruchy. Byla jim osvětlena metoda, signovali souhlas (viz výše).

V dalším kroku pacienti vyplnili čtyři různé sebesuzovací dotazníky týkající se depresivního prožívání a vnímání stresu: Zungova sebesuzovací stupnice deprese (SDS), Škála vnímaného stresu (Perceived stress scale, PSS), Beckův inventář úzkosti (Beck's Anxiety Inventory, BAI) a Zkrácený inventář depresivních příznaků (Quick inventory of depressive symptoms, QIDS-SR).

Po této proceduře následovaly úvodní kroky samotné stimulace. Pacientům byla nejprve lokalizována primární motorická oblast (Brodmannova area M1) vlevo, konkrétně oblast pro kontrolu dominantní (ve všech případech pravé) ruky.

Byl změřen motorický práh (MT) ke stanovení adekvátní stimulační energie. Motorický práh byl definován jako energie dodaná přístrojem (v % výkonu), která vyvolá v 8 z 10 stimulů motorickou odpověď. K měření adekvátnosti reakce na stimulus byl použit elektromyografický přístroj (EMG Medelec Synergy ®) se snímacími elektrodami umístěnými nad pravým thenarem a

měřena byla m-odpověď a současně sledován pohyb svalů thenaru cílený na musculus abductor pollicis brevis.

Stimulační parametry byly stanoveny: HF TMS o frekvenci 10 Hz, 150 pulzů v jednom trainu, celkem 10 trainů, intertrain byl stanoven přístrojem na základě parametrů chlazení cívky, celkem tedy 1500 pulzů v rámci jednoho sezení, 10 opakování v po sobě jdoucích pracovních dnech. Energie stimulu odpovídala 100 % MT. Ke stimulaci byl použit přístroj Magstim® Rapid² s cívkou 70 mm Double Air Film Coil.

Jako cíl stimulace byl určen levý DLPFC, nad nějž byla přikládána stimulační cívka. Umístění levého DLPFC koreluje s polohou elektroencefalografické (EEG) elektrody F3 v montáži 10/20 (Mir-Moghtadaei et al., 2015).

K lokalizaci cívky do vybraného regionu levého DLPFC byla využita metoda „5cm pravidla,“ (Johnson KA et al., 2013), neboli koplanární parasagitální transpozice. Správné umístění cívky bylo ověřováno s využitím snímků z magnetické rezonance (Fitzgerald PB et al., 2009), které byly zpracovány bezrámovou neuronavigací Visor™2ST se softwarovým modelováním 3D šablony z T1 vážených snímků MRI jednotlivých pacientů nebo z generického modelu.

Po absolvování 10 stimulačních dní byli pacienti opět požádáni o vyplnění sebeposuzovacích dotazníků ke zhodnocení subjektivní změny v depresivním prožívání (SDS, PSS, BAI a QIDS-SR). Jejich psychický stav byl zhodnocen i klinickým psychiatrickým vyšetřením.

5.3 Vstupní kritéria

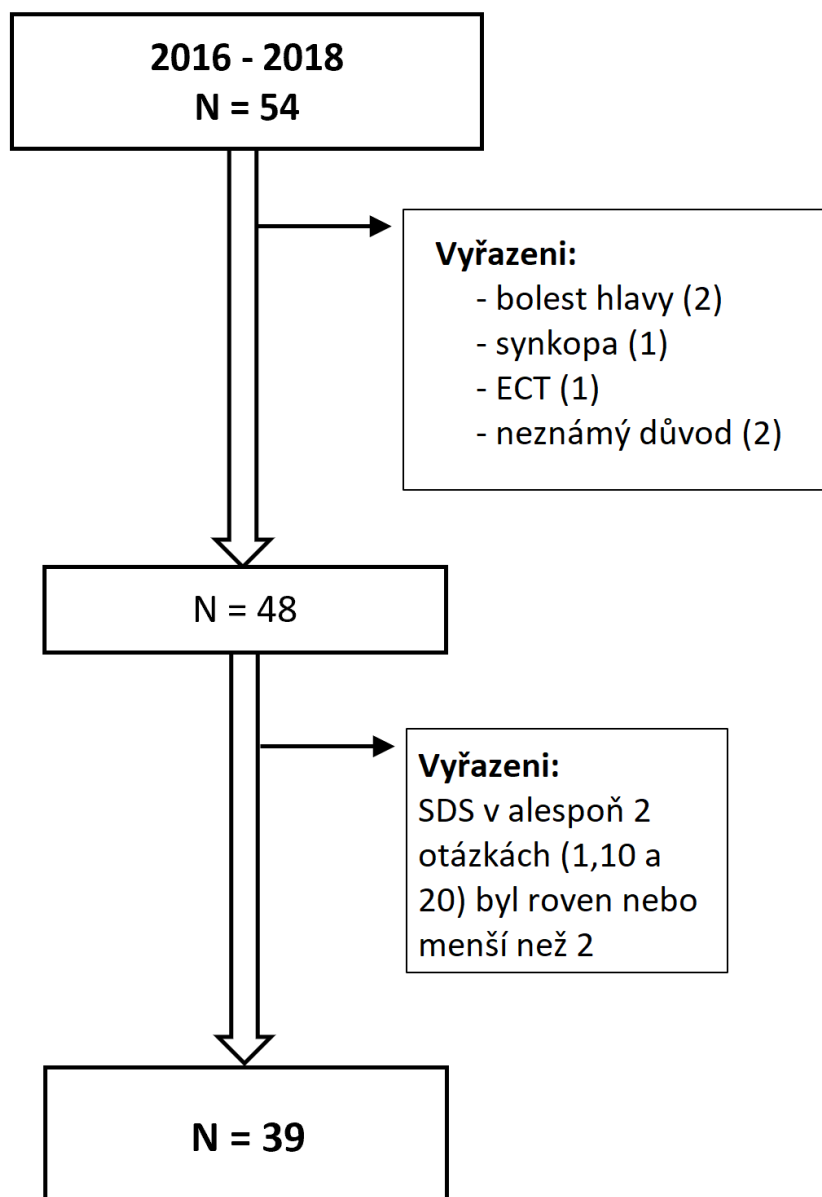
Do studie, která probíhala mezi lety 2016 a 2018, bylo zařazeno 54 pravorukých pacientů kavkazského etnika s klinicky diagnostikovanou rezistentní depresivní poruchou. Rezistence k léčbě byla definována podle studie STAR *D alespoň stupně 3 (Nie Z et al., 2018; Rush AJ et al., 2006).

Základním inkluzivním kritériem pro zařazení do souboru ke statistickému zpracování byla přítomnost tří základních subjektivních příznaků deprese v Zungově sebesuzovací stupnici deprese (SDS): zařazení byli pouze pacienti, kteří odpověděli alespoň na dvě otázky zachycující základní příznaky ze tří (položka č. 1, 10 a 20) hodnotou „dosti často“ anebo „velmi často nebo stále“ s bodovou hodnotou 3 resp. 4. Tomuto kritériu vyhovělo a do finálního souboru postoupilo 39 pacientů.

Celý stimulační protokol plně dokončilo 48 pacientů (z toho 25 žen, 58 %). 6 pacientů celou sérii 10 stimulačních dní nedokončilo a byli vyřazeni ze souboru. Dva přerušili účast na léčbě (již se nedostavili na další stimulaci z osobních důvodů), dva pacienti přerušili léčbu pro intoleranci léčebného protokolu (bolest hlavy), jeden pacient byl vyřazen pro synkopu v průběhu lokalizace motorického prahu v úvodu léčby a jeden pacient byl převeden na elektrokonvulzivní léčbu (EKT) pro akutní suicidální chování.

Výsledné procentuální přerušení léčby pro nesnášenlivost metody bylo jen 5,8 % (tři z 51).

Obrázek 5. Schéma zařazení pacientů do souboru ke statistické analýze.



5.4 Hodnocení subjektivního vnímání terapeutického efektu a statistická analýza

Stav pacientů byl sledován klinicky a pomocí subjektivních sebeposuzovacích škál v čase T0 před zahájením stimulace a v čase T1 po absolvování 10 stimulačních dní.

Vztahy mezi pozorovanými proměnnými byly vyhodnoceny pomocí standardních parametrických a neparametrických statistických metod (Hendl J, 2015). Neparametrické statistické metody byly použity v případech, kde nebylo možné stanovit normalitu dat. Jednotlivé metody jsou zmíněny níže. Hodnoty p menší než 5 % byly považovány za statisticky významné. Ke statistické analýze byl použit program R ve verzi 3.5.2 (R Core Team, 2018).

5.4.1 Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (SDS)

SDS představuje osvědčený nástroj pro hodnocení subjektivního vnímání depresivní symptomatiky (Zung WWK, 1965). Dotazník je sofistikovaně strukturován. Obsahuje stěžejní položky základních depresivních symptomů (otázky č. 1, 10 a 20). Celkem je zapotřebí vyplnit 20 položek, které je možné hodnotit na stupnici: „Nikdy nebo zřídka“ (odpovídá 1 bodu) – „Někdy“ – „Dosti často“ – „Velmi často nebo stále“ (která odpovídá 4 bodům). Bodové hodnoty jednotlivých položek jsou místy převrácené co do síly (u položky 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18 a 20).

Pro hodnotu SDS indexu je nutné provést přepočítání, který je validizován pro danou populaci.

Zungova škála byla použita především z historických důvodů a možnosti porovnání s předchozími nasbíranými daty (Lambert MJ et al., 1988).

Rozdíly mezi SDS, BDI a HAM-D se projevují až při dlouhodobém sledování. Snad výhodnější pro porovnání s novějšími studii je použití BDI-II (Beck's Depression Inventory-II; Campbell MH et al., 2012).

SDS v populaci může nabývat hodnot 25 až 100 bodů. Při méně než 50 bodech je očekávaný (pravděpodobný) klinický nález normální, pacient nejeví známky depresivní poruchy. Při SDS 50 až 59 bodů jsou přítomny známky minimální nebo lehké depresivní poruchy, při SDS v rozsahu 60 až 69 bodů je přítomna středně těžká až těžká depresivní porucha a při 70 a více bodech je přítomna těžká až extrémně těžká depresivní porucha.

5.4.2 Škála vnímaného stresu (Perceived Stress Scale, PSS)

PSS obsahuje 10 položek, které hodnotí subjekt podle vlastních pocitů a myšlenek v posledním měsíci (Cohen S et al., 1983; Hewitt PL et al., 1992). Každá položka může nabývat hodnot nikdy – skoro nikdy – někdy – často – velmi často.

Položky 1, 2, 3, 6, 9 a 10 co do stupně závažnosti odpovídá pro nikdy 0 bodů a pro velmi často 4 body. Při hodnocení je u otázek č. 4, 5, 7 a 8 obrácené pořadí bodové hodnoty. Minimální počet bodů je 0 a maximální hodnota je 40.

Hodnocení dotazníku na základě validizace je odvislé mimo jiné od pohlaví. Je potřeba využít nomogram. Obecněji, v rámci české validizace ($n = 358$), bylo při položkové analýze popsáno celkové skóre v průměru 18,59 (SD 6,67), v rozsahu minimum 1,00 a maximum 33,00 (Buršíková Brabcová D et al., 2018).

5.4.3 Zkrácený inventář depresivních příznaků (Quick inventory of depressive symptomatology, QIDS-SR)

QIDS-SR je poměrně oblíbenou škálou mezi výzkumnými pracovníky. Škála obsahuje celkově 16 otázek zaměřených na příznaky depresivní poruchy a některé somatické příznaky (příjem potravy, změny tělesné hmotnosti, spánek; Rush AJ et al., 2003).

Subjekt každou položku hodnotí podle doprovodného textu, každá otázka je ohodnocena 0 až 3 body. Při sčítání bodů se započítává jen nejvyšší skóre u otázek 1–4 a dále otázek 6–9 a nejvyšší skóre u otázek 15 a 16, ostatní položky (5,10,11,12,13,14) se započítávají přímo.

Výsledný skór dosahuje hodnot 0 až 27. Čím je vyšší, tím je závažnější i depresivní symptomatika (Bareš M et al., 2017).

Hodnocení dotazníku:

Skóre ≤ 5	žádná depresivní symptomatika
Skóre 6–10	lehká depresivní epizoda
Skóre 11–15	středně těžká depresivní epizoda
Skóre 16–20	těžká depresivní epizoda
Skóre ≥ 21	velmi těžká depresivní epizoda

5.4.4 Beckův inventář úzkosti (Beck's Anxiety Inventory, BAI)

Škála sestává z 21 otázek na pocity spojené s úzkostí a tělesné projevy úzkosti. Subjekt každou položku hodnotí podle závažnosti příznaků během uplynulého týdne včetně dne hodnocení na stupnici „vůbec“ (za 0 bodů), přes stupeň „mírně, moc mě to nerozrušilo“, „středně, bylo to nepříjemné, ale dalo se to vydržet“, až po stupeň „vážné, stěží jsem to

vydržel“ hodnocený 3 body (Beck AT et al., 1988; Kamarádová D et al., 2016).

Hodnocení dotazníku:

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| Méně nebo rovno 21 bodů | – mírné projevy úzkosti, |
| 22 až 35 bodů | – střední závažnost potíží, |
| 36 a více bodů | – vysoká závažnost potíží. |

5.5 Demografické vlastnosti zkoumaného souboru

Z 39 pacientů zařazených do souboru ke statistickému zpracování bylo 21 žen (53,85 %). Průměrný věk pacientů byl 54,44 let (SD 12,93). Nebyl nalezen statistický rozdíl mezi pohlavími a věkem (t-test; $p = 0,1981$).

V rámci ambulantního provozu bylo léčeno 12 pacientů (30,77 %). Během hospitalizace bylo stimulováno 27 pacientů (69,23 %).

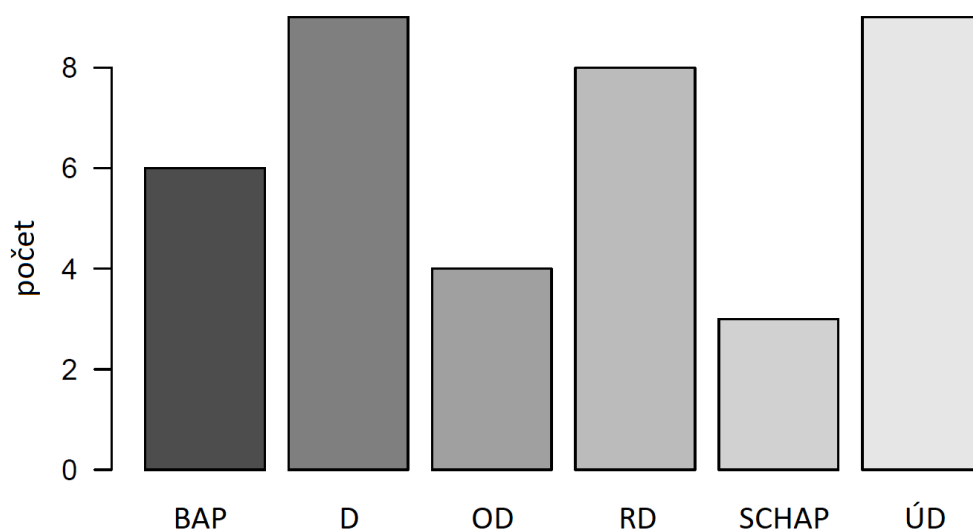
Stupeň vzdělání: 33 % pacientů bylo graduovaných v magisterském studiu; 49 % mělo středoškolské vzdělání s maturitou; 13 % bylo vyučeno a 5 % mělo základní vzdělání.

Zaměstnání: 33 % pacientů mělo během léčby stálé zaměstnání; 26 % bylo ve starobním důchodu; 28 % bylo v invalidním důchodu a 13 % bylo nezaměstnaných.

Diagnostikované somatické onemocnění mělo 54 % pacientů (především obezita, dyslipidémie, arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu), klinický stav byl t. č. plně kompenzován.

Pacienti byli diagnostikováni s depresivní poruchou a podle nomenklatury MKN-10: 23 % trpělo smíšenou úzkostně-depresivní poruchou (F41.2), 23 % depresivní epizodou (F32.x), 21 % depresivní epizodou rekurentní depresivní poruchy (F33.x), 15 % depresivní epizodou bipolární afektivní poruchy (F31.3 a F31.4), 10 % organickou depresivní poruchou (F06.32) a 8 % pacientů trpělo schizoafektivní poruchou, depresivním typem (F25.1, z nichž nikdo nejevil floridní psychotické příznaky; viz Graf 2).

Graf 2. Přehled zastoupení jednotlivých diagnóz dle MKN-10.



(BAP – bipolární afektivní porucha D – depresivní epizoda, OD – organická depresivní porucha, RD – depresivní epizody rekurentní depresivní poruchy, SCHAP schizoaferivní porucha – depresivní typ, ÚD – smíšená úzkostně depresivní porucha.)

Mezi nejčastější komorbidní psychická onemocnění patřily úzkostné poruchy: generalizovaná úzkostná porucha (44 %; F41.1), sociální fobie (33 %; F40.1), panická porucha (31 %; F41.0) a agorafobie (8 %; F40.0).

Pozitivní rodinnou anamnézu depresivní poruchy mělo 44 % pacientů a nebyl pozorován rozdíl mezi ženami a muži (χ^2 -test; $p = 1,0000$).

Osobní anamnézu alespoň jednoho suicidálního pokusu mělo 26 % pacientů, zatímco anamnézu dvou a více suicidálních pokusů mělo 15 % pacientů. Nebyl nalezen rozdíl mezi pohlavími (Fisherův přesný test $p = 0,4956$).

Většina pacientů neměla potíže s nadužíváním alkoholu, hypnotik nebo sedativ (62 %), tyto psychoaktivní látky zneužívalo 18 % a syndrom závislosti byl diagnostikován u 20 %.

Komorbidní poruchou osobnosti netrpělo ve zmíněném souboru 33 % pacientů, klinická přítomnost nespecifických akcentovaných osobnostních rysů byla popsána u 36 % pacientů, specifickou poruchou osobnosti mělo diagnostikováno 8 % (F60.3 nebo F60.4), smíšenou poruchou osobnosti (F61.x) trpělo 21 % pacientů a organická porucha osobnosti (F07) byla diagnostikována u 3 % pacientů.

Žádný ze zahrnutých pacientů netrpěl v době stimulace přítomností floridní či reziduální psychotické produkce nebo významným kognitivním deficitem (mírnou poruchou poznávání nebo demencí).

Klinický stav pacientů před zahájením léčby byl středně závažný, CGI-S (Clinical Global Impression) byl v průměru 4,03 (SD 0,84; min 3 a max 5). Zde byl nalezen signifikantní rozdíl mezi pohlavími (Wilcoxonův test $p = 0,0041$): ženy měly průměrné CGI-S 3,67 (SD 0,73) a muži 4,44 (SD 0,81).

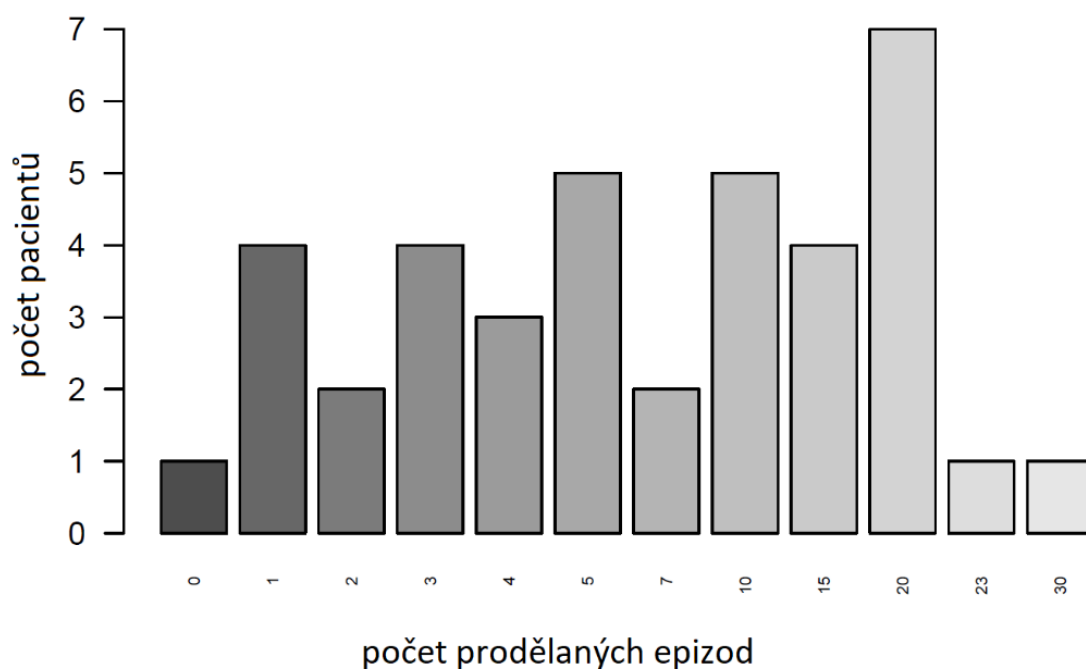
Průměrná délka trvání současné depresivní epizody byla 7,62 měsíce (SD 6,01).

Informace o historii předchozích epizod byla již předem zhodnocena jako zavádějící. Velmi mnoho pacientů si nedovedlo vzpomenout na přesný počet depresivních epizod (46 % pacientů uvádělo více než 10 epizod za život nebo odpověď „asi tolik nebo tolik“); viz Graf 3.

Pacienti byli rezistentní k předcházející farmakologické léčbě (STAR*D stupeň 3 a více). Pouze jeden pacient byl zcela bez psychofarmakologické medikace v době stimulace, na druhé straně maximální kombinace

obsahovala 7 různých tříd psychofarmak. V průměru pacienti užívali 3 různé třídy psychofarmak současně (průměr 3,44; SD 1,65).

Graf 3. Počet prodělaných depresivních epizod.



Mezi pěti nejčastěji zastoupenými psychofarmaky byly: benzodiazepiny (62 %), antipsychotika druhé generace (41 %), antiepileptika (41 %), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; 38 %), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI; 23 %) a serotoninoví antagonisté s inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (SARI; 26 %). Skladba psychofarmakologické léčby nebyla během stimulace rTMS měněna.

Demografické údaje pro lepší přehlednost uvádíme ještě v tabulce (viz Tab 4.).

Tabulka 4. Demografické vlastnosti zkoumaného souboru.

celkový počet N=		39	
pohlaví [ženy]		21 (53,85 %)	
věk [roky]		54,44	SD 12,93
ambulantní forma léčby		12 (30,77 %)	
vzdělání	VŠ	33 %	
	SŠ	49 %	
	vyučení	13 %	
	ZŠ	5 %	
hlavní diagnóza (dle MKN-10)			
	F41.2	23 %	
	F32.x	23 %	
	F33.x	21 %	
	F31.3 nebo .4	15 %	
	F06.32	10 %	
	F25.1	8 %	
psychická komorbidita			
	F41.1	44 %	
	F40.1	33 %	
	F41.0	31 %	
	F40.0	8 %	
porucha osobnosti			
	nepřítomna	33 %	
	nespecifická (viz text)	36 %	
	specifická (F60.x)	8 %	
	smíšené a jiné (F61.)	21 %	
	organická (F07.)	3 %	
somatická komorbidita		54 %	
psychofarmakologická léčba			
	benzodiazepiny	62 %	
	antipsychotika druhé generace	41 %	
	antiepileptika	41 %	
	SSRI	38 %	
	SNRI	23 %	
	SARI	26 %	
další faktory			
délka současné epizody [měsíce]		7,62	SD 6,01
pozitivní rodinná anamnéza depresivní p.		44 %	
suicidální pokusy	1	26 %	
	≥2	15 %	
užívání alkoholu anebo benzodiazepinů		38 %	
	riziková konzumace (F1x.1)	18 %	
	závislost (F1x.2)	20 %	

(VŠ – vysokoškolské, SŠ – středoškolské, ZŠ – základní; SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SARI – serotoninoví antagonisté s inhibicí zpětného vychytávání)

6. Výsledky

Pro názornost a přehlednost získaných dat jsou tato prezentována ve formě histogramů průměrného výsledného zmírnění subjektivního vnímání depresivních příznaků. „Subjektivně vnímané zlepšení depresivní symptomatiky“ bylo definováno jako míra subjektivního vnímaného ústupu (responze) depresivní symptomatiky s poklesem alespoň o 10 a více procent hodnoty v T1 oproti hodnotě T0 po absolvování stimulační kúry (viz Tabulka 5 v kapitole 7.).

6.1 Nežádoucí účinky a přerušení léčby

Léčba byla obecně pacienty velmi dobře snášena. Již zmíněná míra předčasného přerušení léčby pro intoleranci (drop-out) byla jen 5,8 %.

V tomto souboru 10 stimulačních dní nedokončili jen 3 pacienti (7,7 %). Z nich jedna pacientka přerušila stimulaci pro prohloubení preexistující bolesti kariézního chrupu (následovala stomatologická sanace v termínu kryjícím se se stimulací rTMS). Dva další pacienti zkrátali stimulační protokol z osobních důvodů, absolvovali 7, respektive 9 sezení.

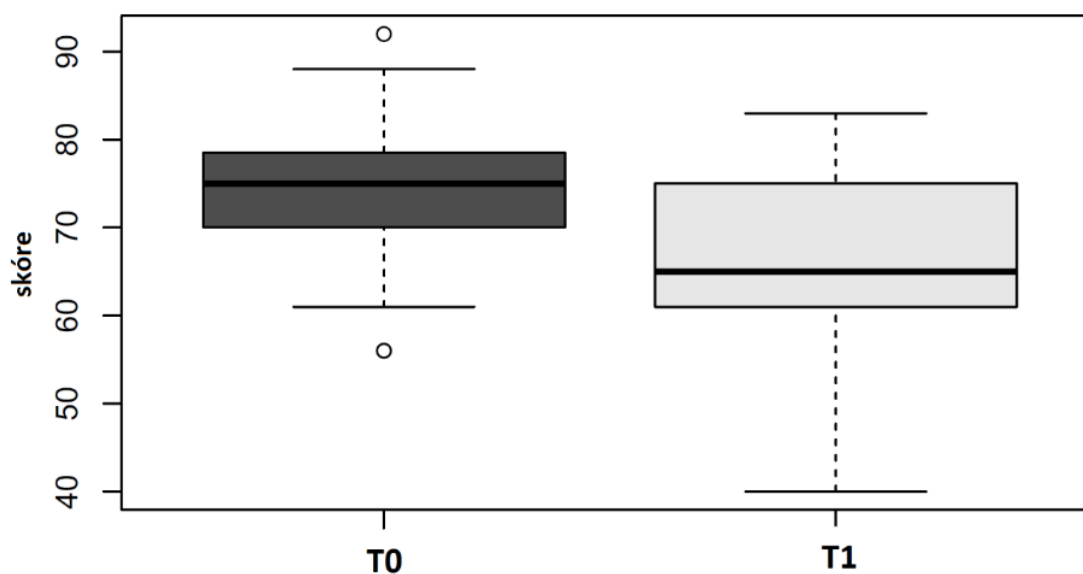
Žádné jiné nežádoucí nebo vedlejší účinky nebo komplikace léčby nebyly zaznamenány.

Po ukončení stimulace následoval u pěti pacientů (13 %) převod na léčbu pomocí EKT z důvodu nedostatečné odpovědi na rTMS. Jeden jediný pacient byl ihned převeden na akutní EKT okamžitě po ukončení rTMS pro závažné suicidální riziko, čtyři další byli převedeni na EKT v průběhu následujícího měsíce (z nich dva dosáhli úspěšné remise až v ambulantním programu udržovací elektrokonvulzivní terapie, m-EKT).

6.2 Analýza výsledků hodnocením Zungovy sebesuzovací stupnice deprese (SDS)

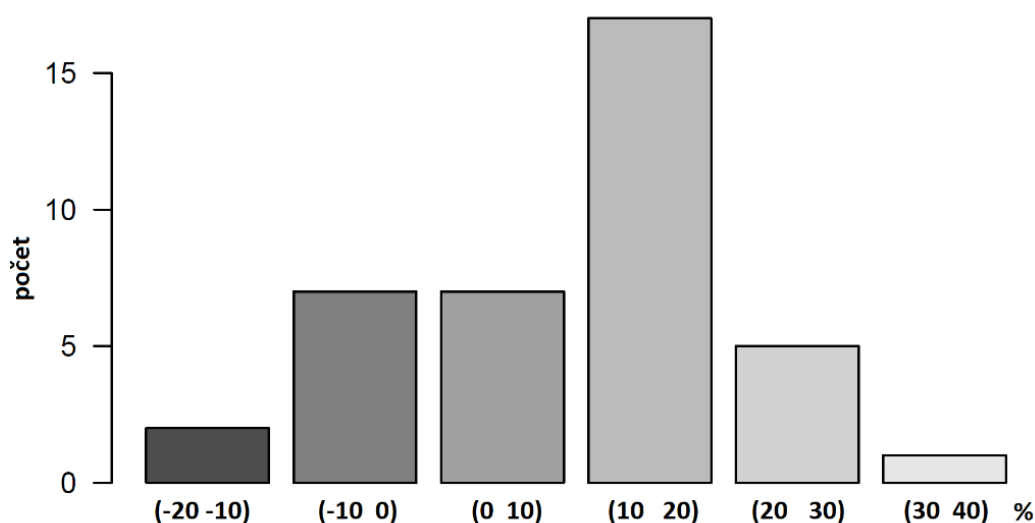
Výchozí hodnota SDS v prezentovaném souboru v čase T0 měla medián 75 bodů (průměr 74,69; SD 8,16), což odpovídá hodnocení „těžká až extrémně těžká deprese.“ Finální skóre SDS v čase T1 mělo medián 65 bodů (průměr 66,28; SD 9,55), což odpovídá hodnocení „středně těžká až těžká deprese.“ Byl tedy pozorován statisticky významný pokles subjektivního vnímání depresivního prožívání s mediánem zmírnění depresivní symptomatiky o 10 bodů, respektive průměrný pokles o 8,41 bodu (párový t-test $p = 0,0000$); viz Graf 4.

Graf 4. Porovnání změny ve škále SDS v čase T0 a T1.



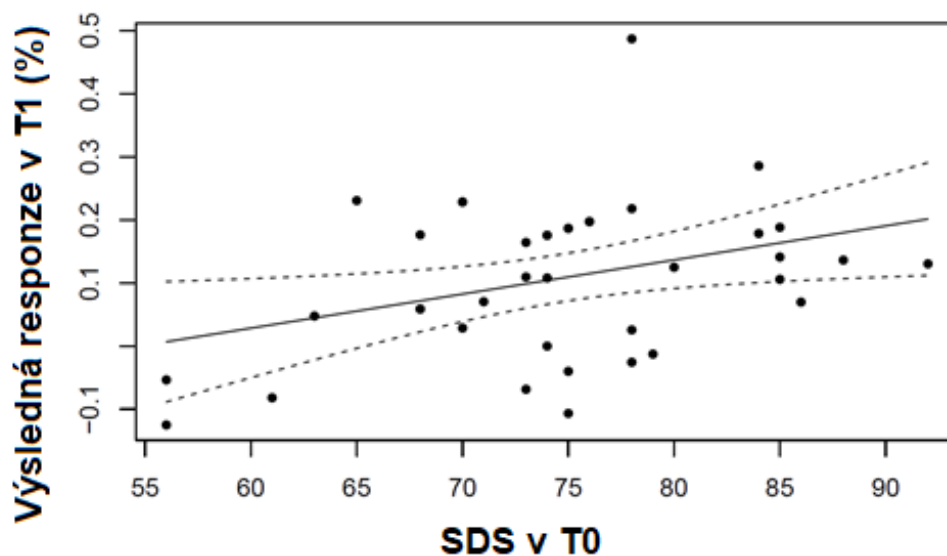
V čase T1 došlo u 59 % pacientů ke snížení celkového skóre 10 a více procent od výchozí hodnoty, viz Graf 5.

Graf 5. Histogram procentuálního poklesu depresivních příznaků v procentech ve škále SDS.



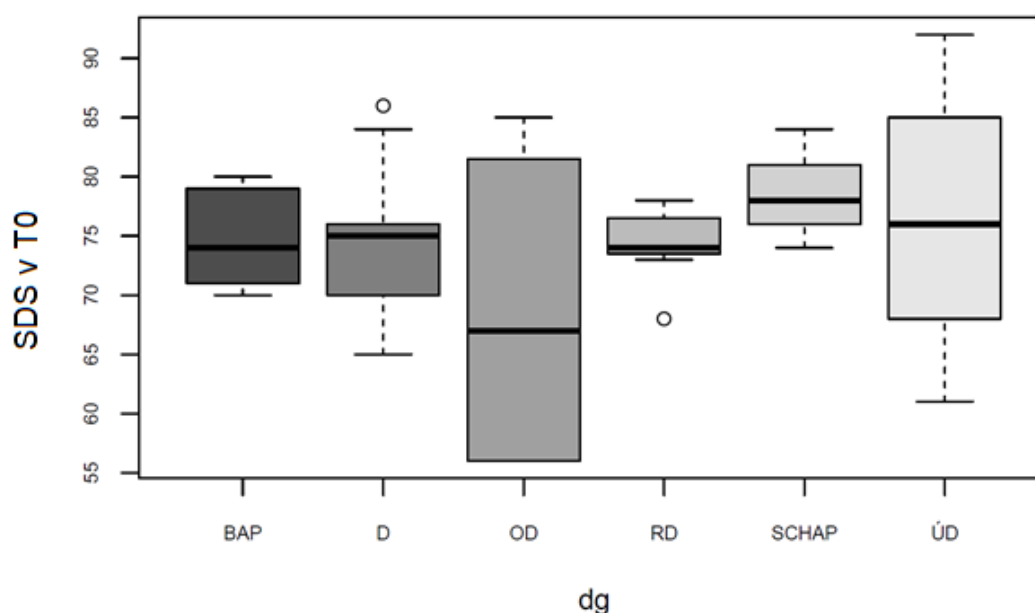
Byla nalezena inverzní korelace mezi procentuálním poklesem celkového skóre v T1 oproti hodnotám T0 (Pearsonův korelační koeficient $p = 0,0249$), což znamená, že vyšší hodnota SDS predikuje vyšší míru responze po absolvování stimulace, viz Graf 6.

Graf 6. Porovnání výsledné procentuální responze oproti výchozí hodnotě SDS.



Výchozí hodnoty SDS byly rozloženy srovnatelně napříč diagnostickými skupinami (ANOVA $p = 0,6555$); viz Graf 7.

Graf 7. Srovnání výchozí hodnoty SDS mezi diagnostickými skupinami.



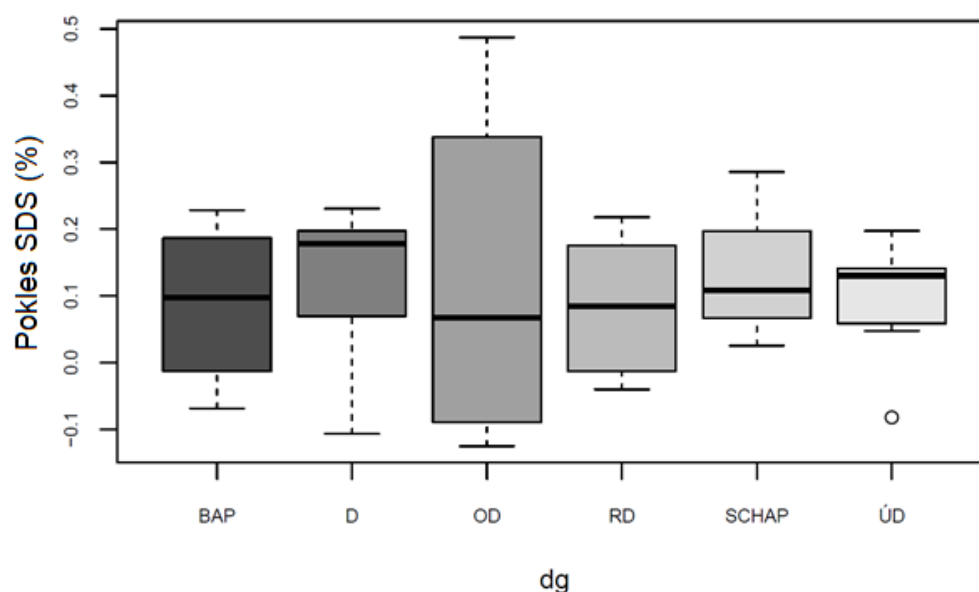
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
BAP	70.0000	71.5000	74.0000	74.6667	78.0000	80.0000	4.1312	6	0
D	65.0000	70.0000	75.0000	74.3333	76.0000	86.0000	7.0534	9	0
OD	56.0000	56.0000	67.0000	68.7500	79.7500	85.0000	14.9972	4	0
RD	68.0000	73.7500	74.0000	74.2500	75.7500	78.0000	3.1510	8	0
SCHAP	74.0000	76.0000	78.0000	78.6667	81.0000	84.0000	5.0332	3	0
ÚD	61.0000	68.0000	76.0000	76.7778	85.0000	92.0000	11.3113	9	0

Test rozdílu mezi skupinami (ANOVA): $p = 0.6555$

(BAP – bipolární afektivní porucha D – depresivní epizoda, OD – organická depresivní porucha, RD – depresivní epizody rekurentní depresivní poruchy, SCHAP schizoafektivní porucha – depresivní typ, ÚD – smíšená úzkostně depresivní porucha.)

Nebyl pozorován rozdíl mezi diagnostickými skupinami a celkovým procentuálním poklesem celkového skóre (Kruskalův-Wallisův test $p = 0,8606$); viz Graf 8.

Graf 8. Srovnání procentuálního poklesu SDS indexu mezi diagnostickými skupinami.



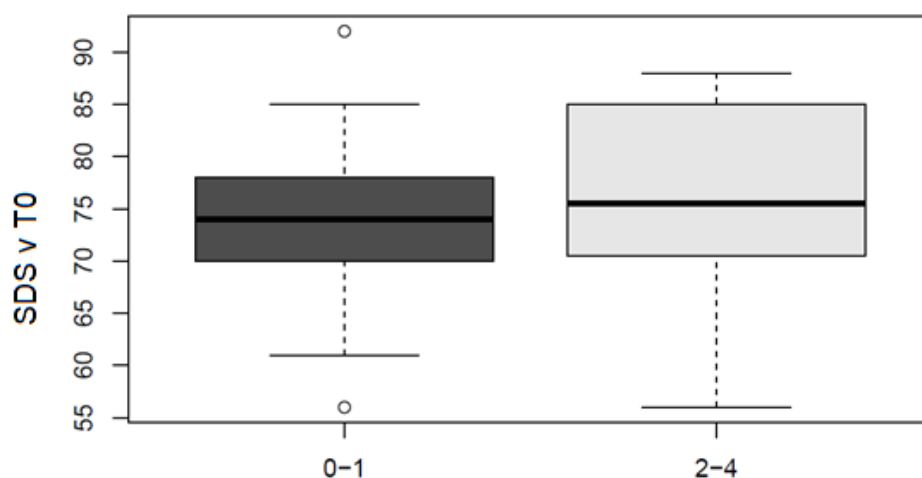
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
BAP	-0.0685	0.0081	0.0977	0.0883	0.1713	0.2286	0.1147	6	0
D	-0.1067	0.0698	0.1786	0.1322	0.1974	0.2308	0.1129	9	0
OD	-0.1250	-0.0714	0.0673	0.1242	0.2630	0.4872	0.2766	4	0
RD	-0.0400	-0.0064	0.0842	0.0840	0.1757	0.2179	0.1004	8	0
SCHAP	0.0256	0.0669	0.1081	0.1398	0.1969	0.2857	0.1329	3	0
ÚD	-0.0820	0.0588	0.1304	0.1000	0.1412	0.1974	0.0830	9	0

Test rozdílu mezi skupinami (Kruskal-Wallisův test): $p = 0.8606$

(BAP – bipolární afektivní porucha D – depresivní epizoda, OD – organická depresivní porucha, RD – depresivní epizody rekurentní depresivní poruchy, SCHAP schizoaferktivní porucha – depresivní typ, ÚD – smíšená úzkostně depresivní porucha.)

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v čase T0 mezi pacienty s nepřítomností či přítomností komorbidní poruchy osobnosti (nespecifická akcentace osobnostních rysů – přítomnost klinických příznaků nenaplňujících však kritéria pro poruchu osobnosti dle MKN-10, specifická porucha osobnosti, smíšená porucha osobnosti, organická porucha osobnosti, t-test $p = 0,3925$); viz Graf 9. Na výsledek neměla přítomnost poruchy osobnosti vliv (t-test $p = 0,8539$); viz Graf 10. Pokud byly porovnány výsledky, kdy byly zahrnuty i osoby s nespecifickou akcentací osobnostních rysů, nebyl naznačen ani trend pro větší výsledné zlepšení (t-test, $p = 0,1328$); viz Graf 11.

Graf 9. Porovnání výchozích hodnot celkového skóre SDS s přítomností poruchy osobnosti.

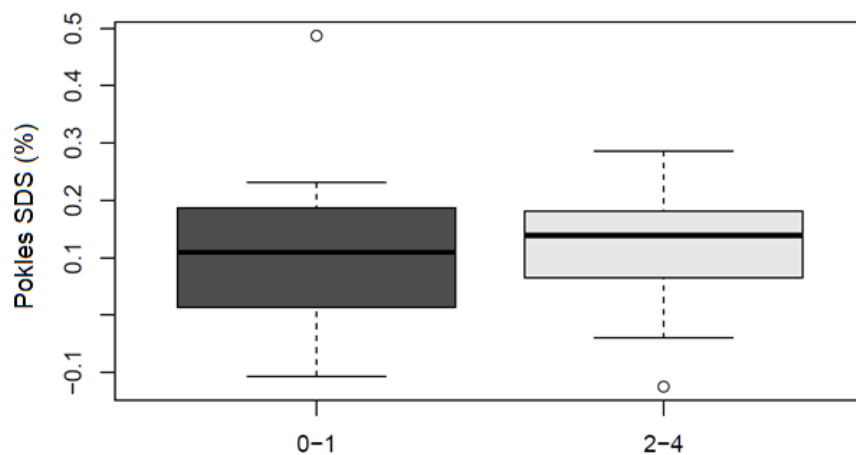


	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0-1	56.0000	70.0000	74.0000	73.8519	78.0000	92.0000	7.5075	27	0
2-4	56.0000	71.7500	75.5000	76.5833	85.0000	88.0000	9.5580	12	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.3925$

(0 – nepřítomnost poruchy osobnosti; 1 – nespecifická akcentace osobnostních rysů; 2 – specifická porucha osobnosti; 3 – organická porucha osobnosti; 4 – smíšená porucha osobnosti.)

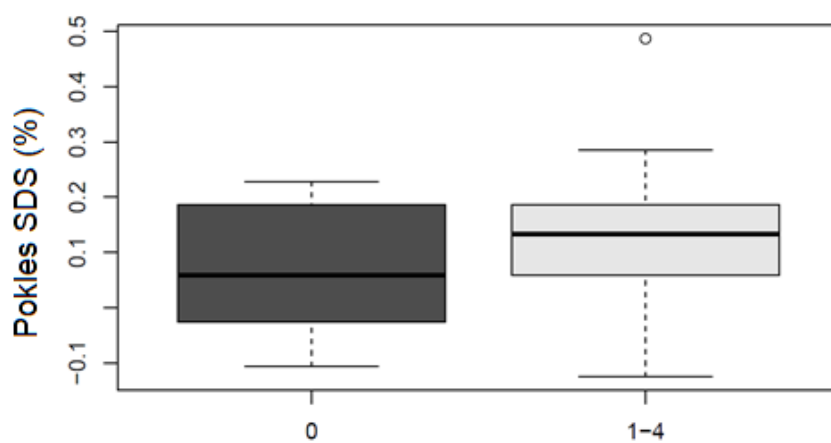
Graf 10. Porovnání výsledné procentuální míry responze u pacientů s nepřítomnou a přítomnou komorbidní poruchou osobnosti (zkratky viz Graf 9).



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0-1	-0.1067	0.0128	0.1096	0.1056	0.1875	0.4872	0.1300	27	0
2-4	-0.1250	0.0670	0.1388	0.1131	0.1790	0.2857	0.1109	12	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.8539$

Graf 11. Porovnání výsledné procentuální míry responze u nediodnostikovaných a přítomných komorbidních poruch osobnosti (zkratky viz Graf 9).

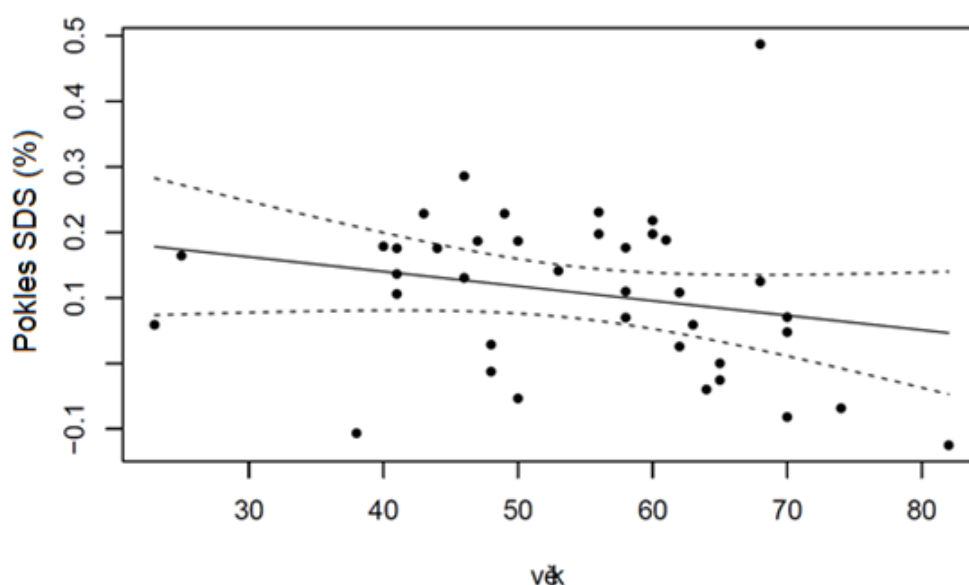


		Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0		-0.1067	-0.0256	0.0588	0.0648	0.1867	0.2286	0.1234	13	0
1-4		-0.1250	0.0616	0.1334	0.1294	0.1841	0.4872	0.1194	26	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.1328$

Věk pacientů neměl statisticky signifikantní vliv ani na výchozí hodnotu SDS (Pearsonův korelační koeficient $p = 0,1044$), ani na výslednou hodnotu SDS. Velmi lehce byl naznačen trend pro nižší léčebnou odpověď mezi staršími pacienty (Pearsonův korelační koeficient $p = 0,1505$); viz Graf 12.

Graf 12. Porovnání výsledné míry procentuální response hodnocené SDS s věkem.



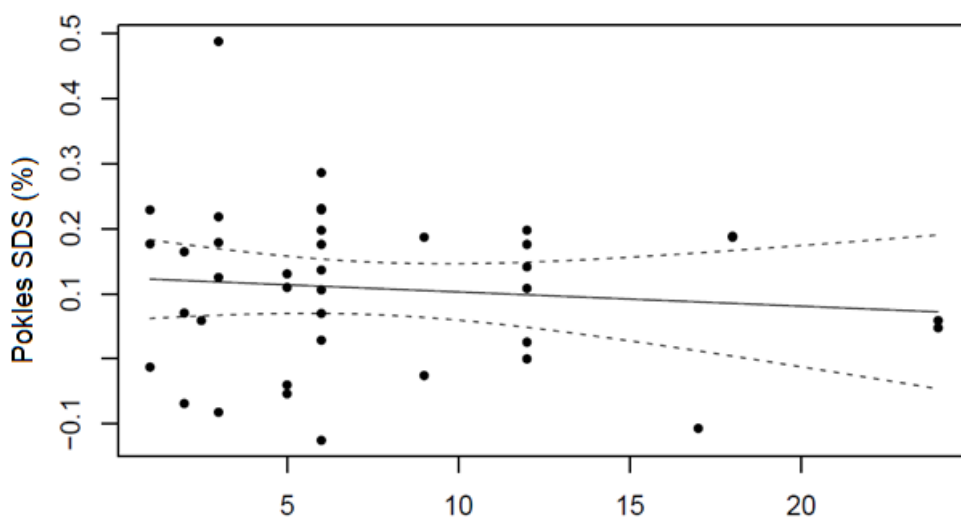
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
věk	23.0000	46.0000	56.0000	54.4359	63.5000	82.0000	12.9306	39	0
(%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Pearsonův korelační koeficient): $p = 0.1505$

Výchozí hodnota SDS v T0 nebyla ovlivněna: pohlavím pacientů (t-test $p = 0.9854$), vzděláním (ANOVA $p = 0,8201$), počtem předchozích epizod (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,4764$), somatickými komorbiditami (t-test $p = 0,4690$) nebo přítomností psychické komorbidity (t-test $p = 0,5677$).

Na rozdíl od jiných pozorování (Holtzheimer PE et al., 2004) délka trvání současné epizody neovlivnila výslednou míru responze (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,8599$); viz Graf 13.

Graf 13. Porovnání procentuální míry responze hodnocené SDS s délkou současné epizody.

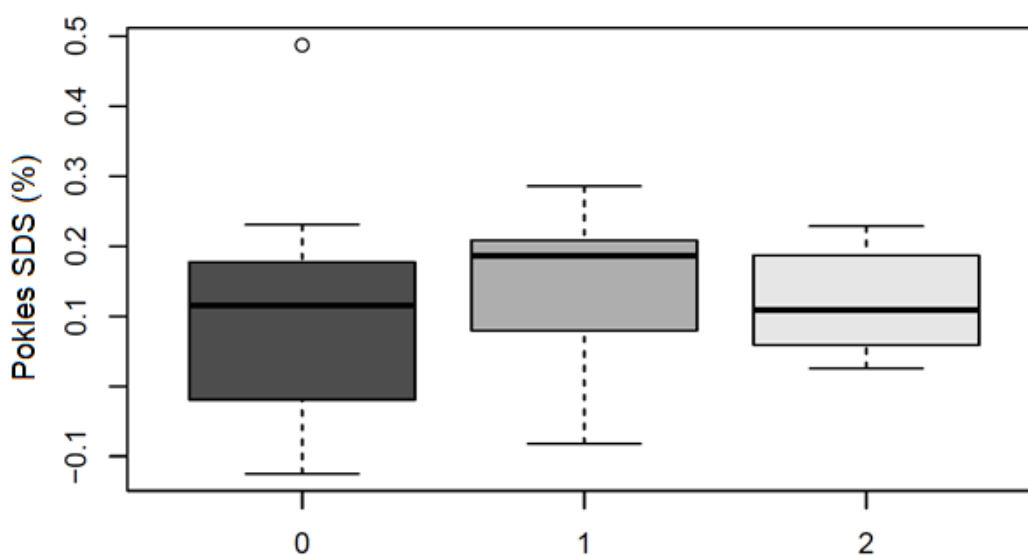


	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
délka	1.0000	3.0000	6.0000	7.6282	12.0000	24.0000	6.0085	39	0
(%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Spearmanův korelační koeficient): $p = 0.8599$

Při analýze výchozího skóre SDS nebyl rozdíl mezi pacienty bez abúzu alkoholu a psychoaktivních látek, pacientů s diagnostikovaným škodlivým užíváním anebo pacientů se závislostí (ANOVA $p = 0,7461$), a nebyl pozorován ani rozdíl ve výsledném procentuálním poklesu SDS indexu (ANOVA $p = 0,6923$); viz Graf 14.

Graf 14. Porovnání procentuální míry responze hodnocené SDS ve skupině nemocných s problematikou abúzu.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	-0.1250	-0.0159	0.1154	0.0949	0.1764	0.4872	0.1368	24	0
1	-0.0820	0.0795	0.1867	0.1380	0.2084	0.2857	0.1261	7	0
2	0.0256	0.0642	0.1088	0.1204	0.1817	0.2286	0.0736	8	0

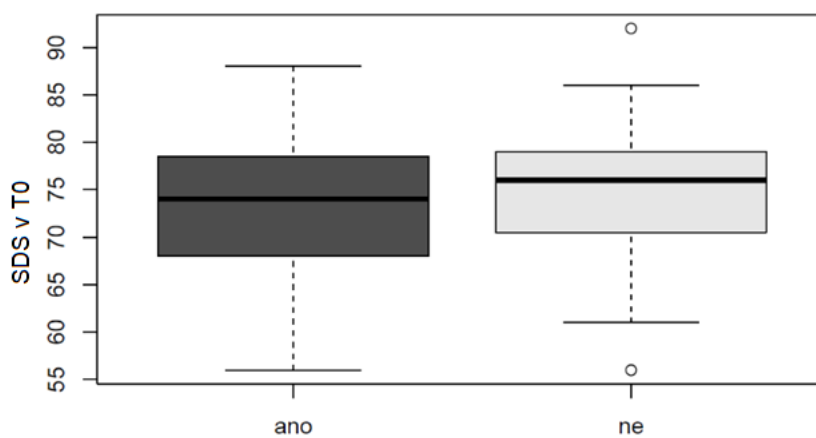
Test rozdílu mezi skupinami (ANOVA): $p = 0.6923$

(0 – bez diagnostikované problematiky abúzu alkoholu a psychoaktivních látek; 1 – škodlivé užívání; 2 – diagnostikovaná závislost.)

Výsledná procentuální míra responze nebyla ovlivněna: pohlavím pacienta (t-test $p = 0,2984$), vzděláním (ANOVA $p = 0,3252$), počtem předchozích epizod (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,9815$), délkou trvání současné epizody (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,4727$), somatickou komorbiditou (t-test $p = 0,1966$).

Vstupní hodnoty SDS nebyly ovlivněny přítomností psychické komorbidity z úzkostného spektra (t-test $p = 0,5677$); viz Graf 15. Na výslednou procentuální míru responze neměla přítomnost nebo nepřítomnost úzkostné komorbidity statisticky signifikantní vliv (t-test $p = 0,6624$); viz Graf 16.

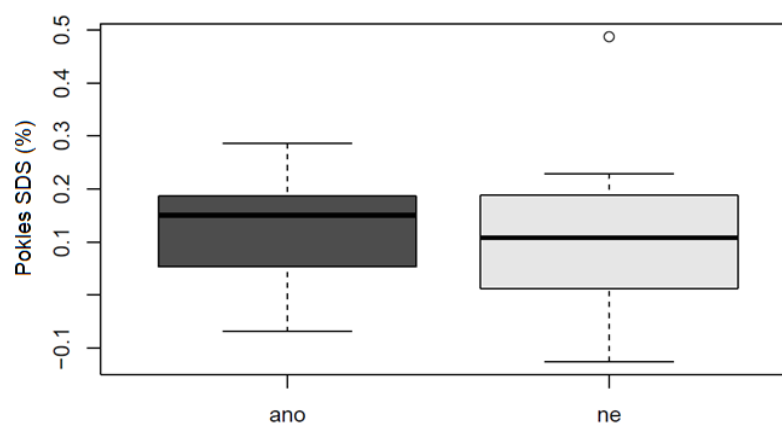
Graf 15. Porovnání výchozí hodnoty SDS s psychickými komorbiditami úzkostného spektra.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
ano	56.0000	68.0000	74.0000	73.9500	78.2500	88.0000	8.0097	20	0
ne	56.0000	70.5000	76.0000	75.4737	79.0000	92.0000	8.4680	19	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.5677$

Graf 16. Porovnání výsledné procentuální míry responze v SDS s úzkostnými komorbiditami.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
ano	-0.0685	0.0560	0.1504	0.1165	0.1867	0.2857	0.1016	20	0
ne	-0.1250	0.0128	0.1081	0.0988	0.1880	0.4872	0.1445	19	0

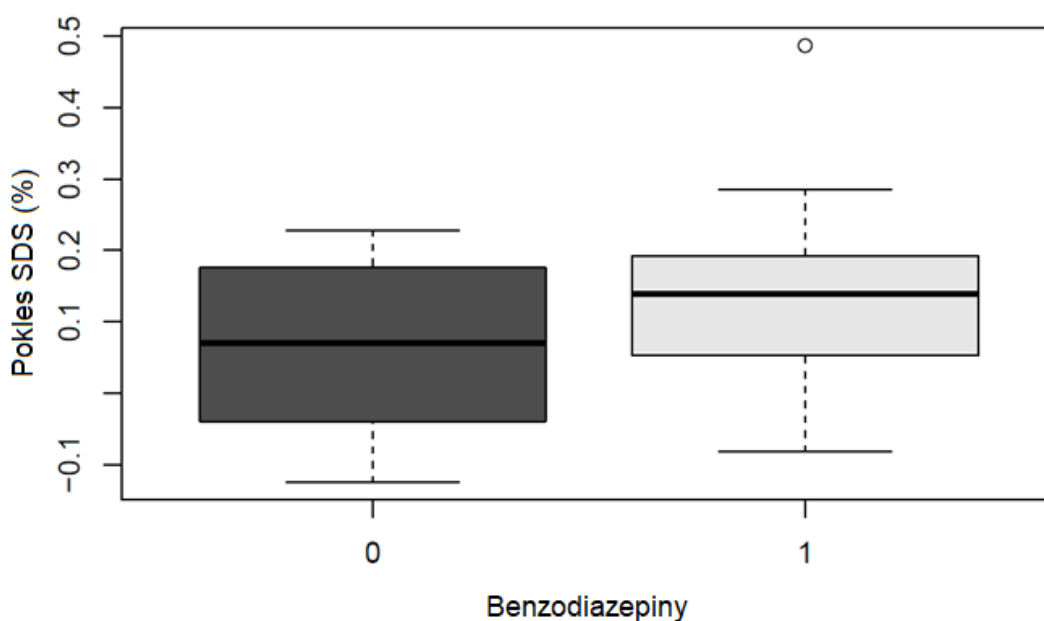
Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.6624$

(Mezi zařazené komorbidity patřila generalizovaná úzkostná porucha, sociální fobie, panická porucha a agorafobie).

Byl prověřen efekt medikace na výslednou procentuální redukci celkového skóre a nebyla nalezena statisticky významná spojitost při: užívání hypnotik (t-test $p = 0,7259$), SSRI (t-test $p = 0,3669$), SNRI (t-test $p = 0,7848$), antipsychotik první generace (t-test $p = 0,2098$) ani druhé a třetí generace (t-test $p = 0,3843$).

Byl sledován mírný trend (jakkoliv paradoxní) v podobě vyšší výsledné procentuální míry responze u pacientů užívajících benzodiazepiny, výsledek ale nebyl statisticky signifikantní (t-test $p = 0,0815$); viz Graf 17.

Graf 17. Vliv benzodiazepinů na výslednou procentuální míru responze hodnocenou SDS (0 – nebyly podávány, 1 – byly podávány).



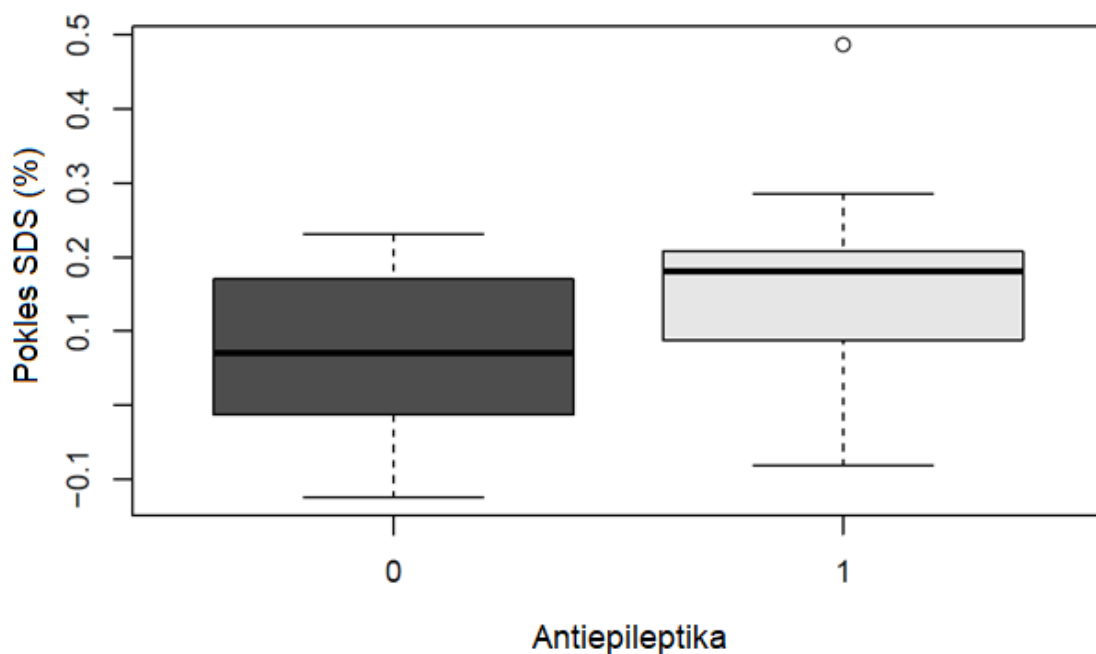
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	-0.1250	-0.0396	0.0698	0.0642	0.1757	0.2286	0.1198	15	0
1	-0.0820	0.0560	0.1388	0.1352	0.1905	0.4872	0.1194	24	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.0815$

Překvapivě byla nalezena statisticky signifikantní procentuální míra responze u pacientů současně užívajících antikonvulzivní medikaci (7,21 % průměrné zlepšení u pacientů bez antiepileptik versus 15,94 % průměrné

procentuální míry responze u pacientů s antiepileptiky, t-test $p = 0.0340$); viz Graf 18.

Graf 18. Vliv antiepileptik na výslednou procentuální míru responze hodnocenou SDS.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	-0.1250	-0.0128	0.0704	0.0721	0.1700	0.2308	0.1077	23	0
1	-0.0820	0.0969	0.1812	0.1594	0.2025	0.4872	0.1286	16	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.0340$

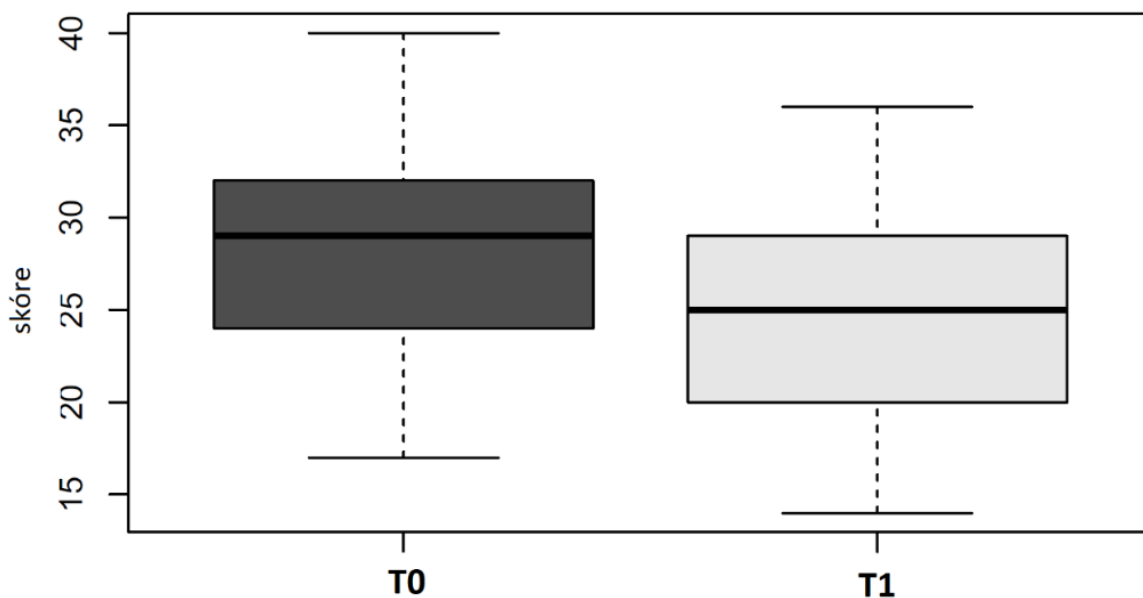
6.3 Analýza výsledků hodnocená Škálou vnímaného stresu (PSS)

Výchozí hodnota PSS v čase T0 měla medián 29 bodů (průměr = 28,10; SD 5,37). Výsledný skór PSS v čase T1 měl medián 25 (průměr = 24,56; SD 5,90). Byl zjištěn statisticky významný pokles subjektivního vnímání stresu s mediánem výsledné responze o 4 body (průměr 3,54; párový t-test $p = 0,0000$); viz Graf 19.

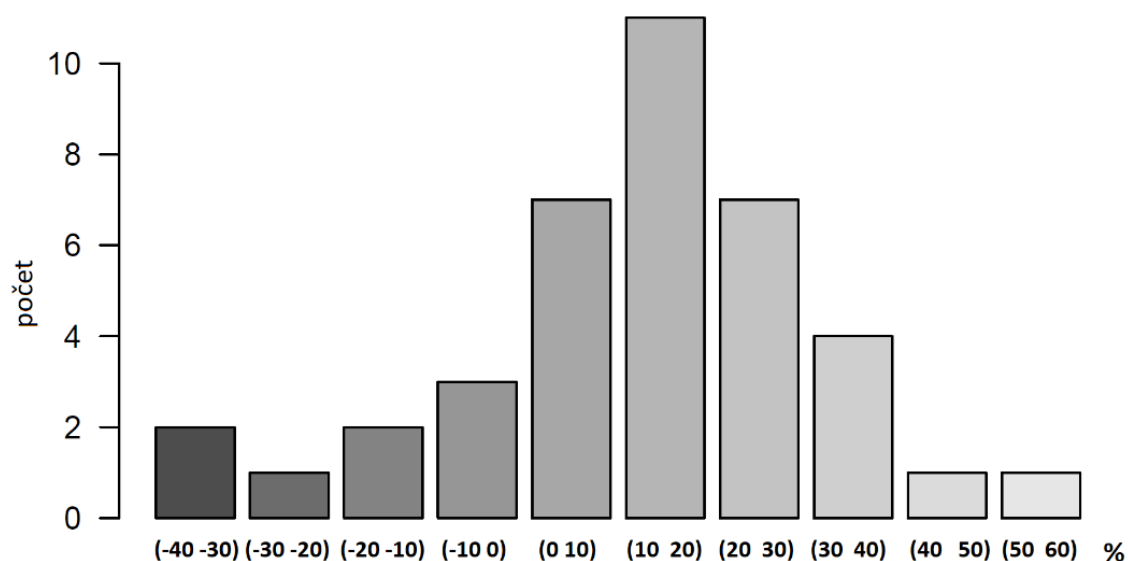
V čase T1 došlo u 62 % pacientů k responzi vyjádřené poklesem o 10 a více procent oproti hodnotě v T0, viz Graf 20.

Žádné další statisticky významné korelace ani trendy mezi jednotlivými proměnnými (analogicky k předchozí kapitole SDS) nebyly objeveny.

Graf 19. Porovnání změny celkového skóre stupnice PSS v čase T0 a T1.



Graf 20. Histogram procentuální míry responze v procentech hodnocené PSS.



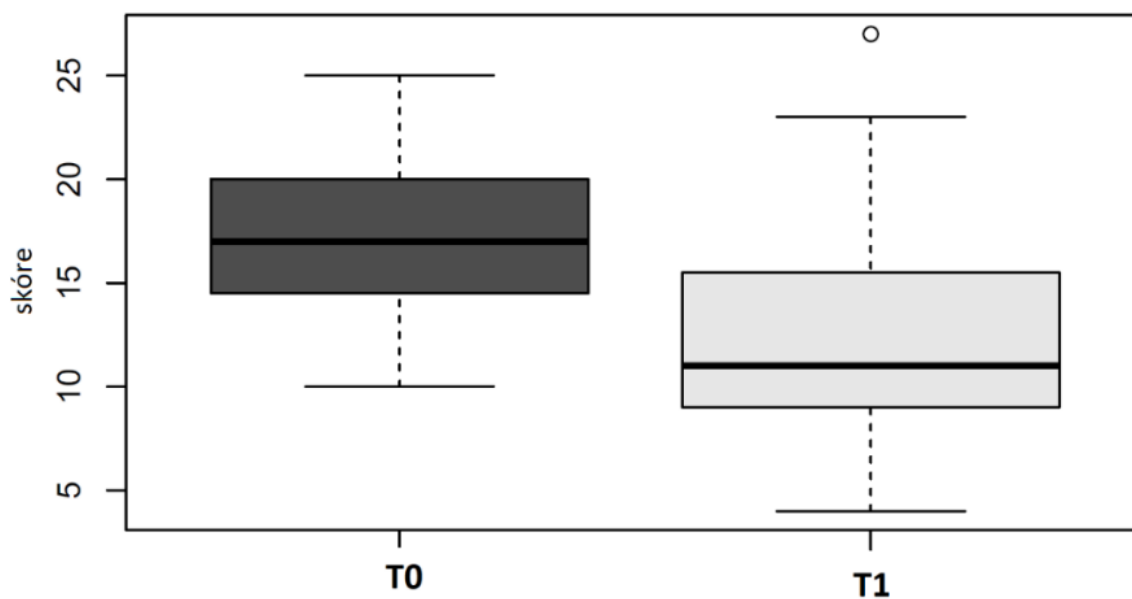
6.4 Analýza výsledků hodnocená Zkráceným inventářem depresivních příznaků (QIDS-SR)

Výchozí hodnota QIDS-SR v čase T0 měla medián 17 bodů (průměr = 17,44; SD 3,91). Výsledný skóre QIDS-SR v čase T1 měl medián 11 (průměr = 12,45; SD 5,05). Byl zjištěn statisticky významný pokles subjektivního vnímání depresivní symptomatiky s mediánem poklesu o 6 bodů (průměr 4,95; párový t-test $p = 0,0000$); viz Graf 21.

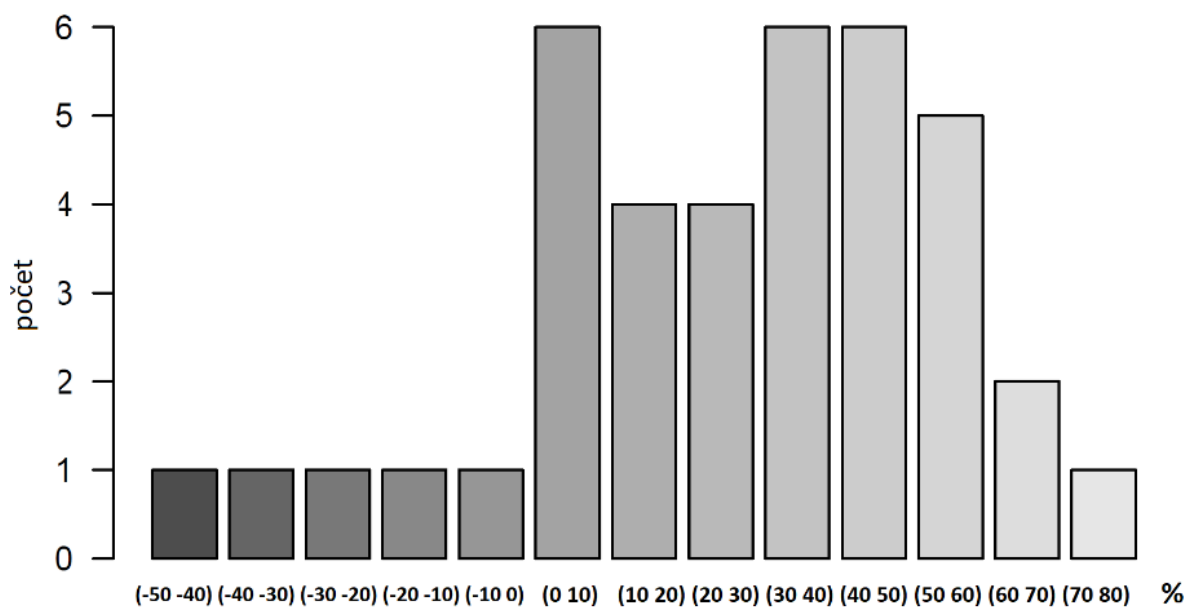
V čase T1 došlo u 72 % pacientů k poklesu o 10 a více procent oproti hodnotě v T0, viz Graf 22.

Žádné další statisticky signifikantní korelace (analogicky k SDS) nebyly objeveny.

Graf 21. Porovnání změny stupnice QIDS-SR v čase T0 a T1.



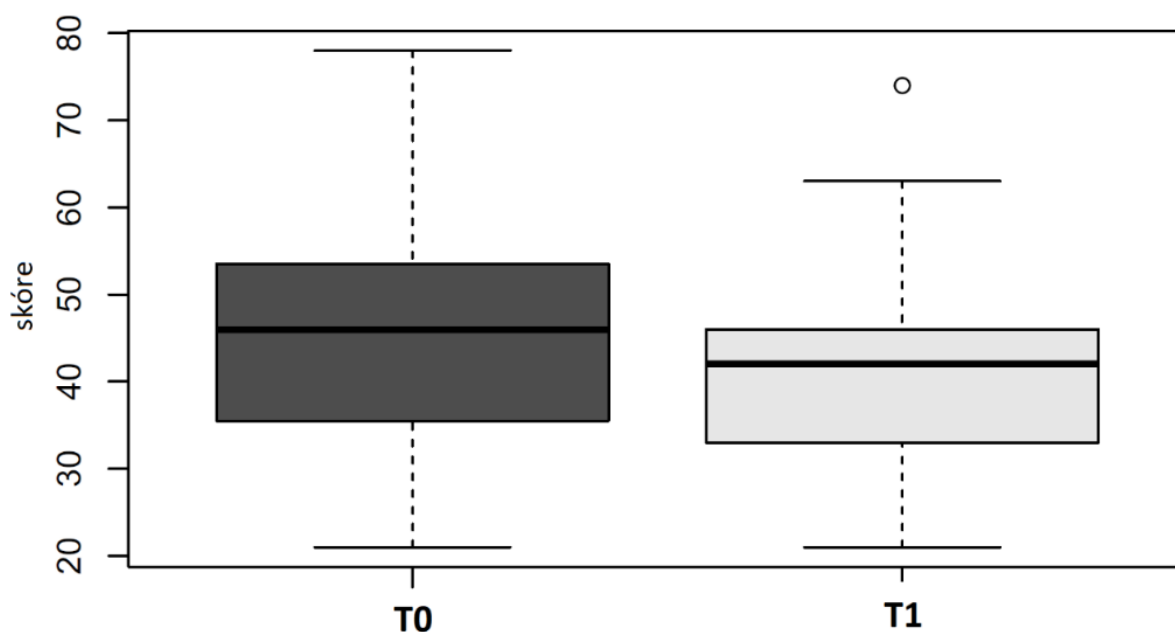
Graf 22. Histogram procentuální míry responze hodnocené QIDS-SR.



6.5 Analýza výsledků hodnocená Beckovým inventářem úzkosti (BAI)

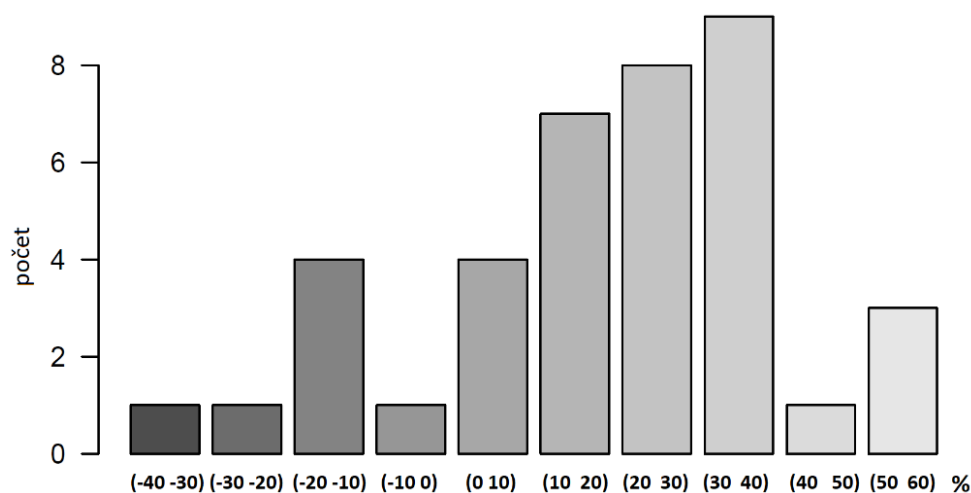
Celkové výchozí skóre BAI v čase T0 měla medián 46 bodů (průměr = 45,97; SD 13,72). Výsledný skór BAI v čase T1 měl medián 42 (průměr = 41,00; SD 11,51). Byl zjištěn statisticky signifikantní pokles subjektivního vnímání úzkostné symptomatiky s mediánem poklesu o 4 body (průměr 4,9744; párový t-test $p = 0,0048$); viz Graf 23.

Graf 23. Porovnání změny celkového skóre hodnocené BAI v čase T0 a T1.



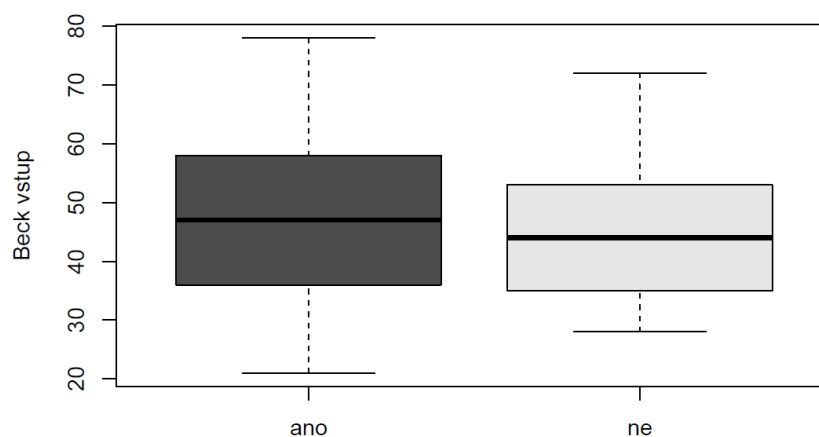
V čase T1 došlo u 54 % pacientů k poklesu o 10 a více procent oproti hodnotě v T0, viz Graf 24.

Graf 24. Histogram procentuální míry responze hodnocené BAI.



U pacientů se somatickou komorbiditou nebyl statisticky signifikantní rozdíl ve vstupní hodnotě BAI (t-test $p = 0,6500$); viz Graf 25. Celková procentuální míra responze byla v BAI lepší u pacientů se somatickou komorbiditou (t-test $p = 0,0175$); viz Graf 26.

Graf 25. Porovnání vlivu somatické komorbidity na výchozí celkový skóre stupnice BAI.

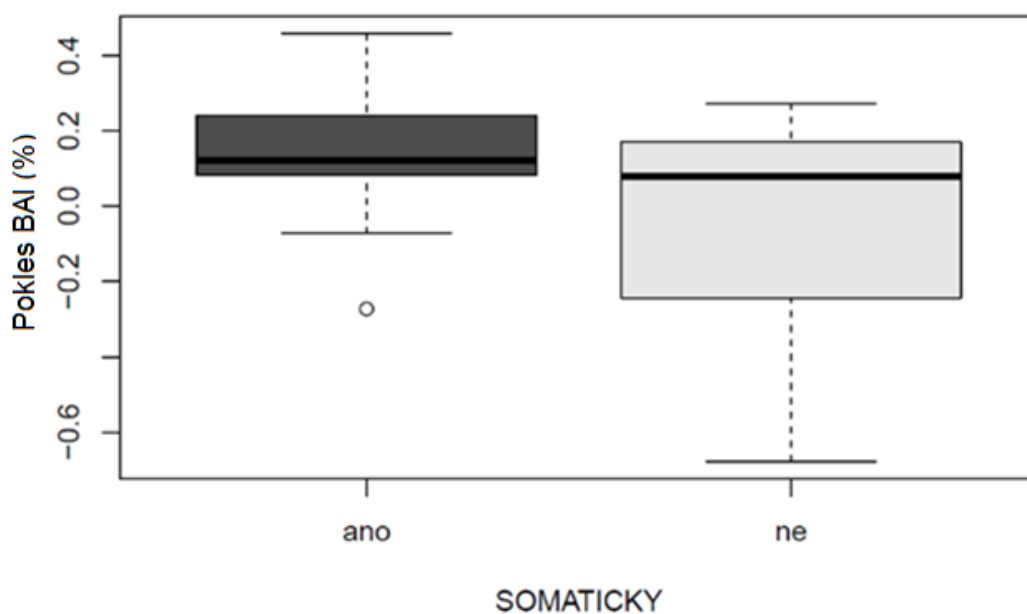


SOMATICKY

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
ano	21.0000	36.0000	47.0000	46.9048	58.0000	78.0000	14.6660	21	0
ne	28.0000	35.2500	44.0000	44.8889	53.0000	72.0000	12.8516	18	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.6500$

Graf 26. Porovnání vlivu somatické komorbidity na výslednou procentuální responzi hodnocené BAI.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
ano	-0.2727	0.0816	0.1220	0.1600	0.2400	0.4576	0.1767	21	0
ne	-0.6774	-0.2271	0.0784	-0.0237	0.1644	0.2727	0.2626	18	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.0175$

Žádné další statisticky významné korelace (analogicky k SDS) nebyly objeveny.

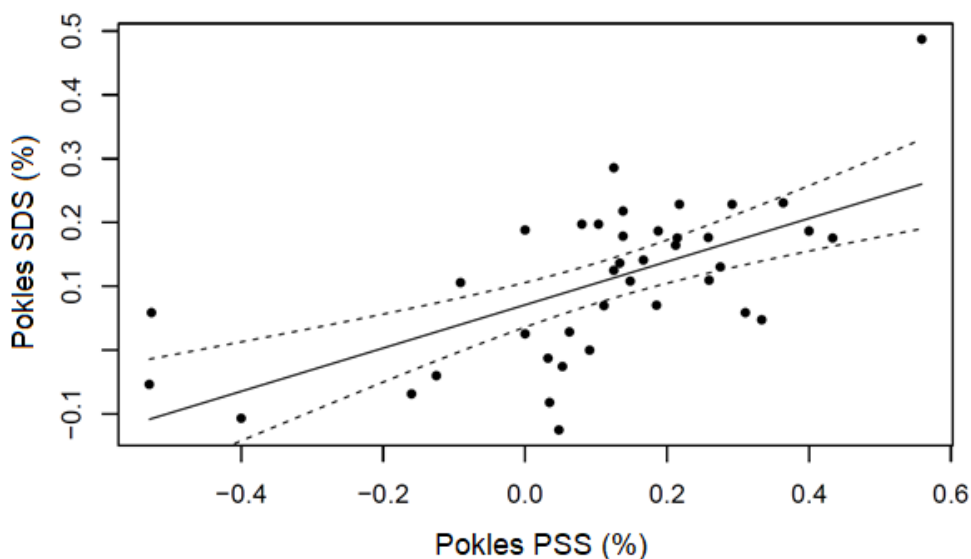
6.6 Korelace mezi jednotlivými užitými škálami

Statisticky byla ověřována závislost mezi jednotlivými použitými škálami, resp. jejich kombinací. Všechny škály spolu statisticky významně korelovaly (viz Tabulka 3), graficky uvedeny korelace k SDS (viz Graf 27, 28, 29).

Tabulka 3. Shrnutí korelací mezi jednotlivými škálami.

	hodnota p	adjustovaná hodnota p
Pokles SDS (%) vs. pokles PSS (%)	0,0000	0,0002
Pokles SDS (%) vs. pokles BAI (%)	0,0000	0,0001
Pokles SDS (%) vs. pokles QIDS (%)	0,0017	0,0050
Pokles PSS (%) vs. pokles BAI (%)	0,0000	0,0001
Pokles PSS (%) vs. pokles QIDS (%)	0,0021	0,0050
Pokles BAI (%) vs. pokles QIDS (%)	0,0043	0,0050

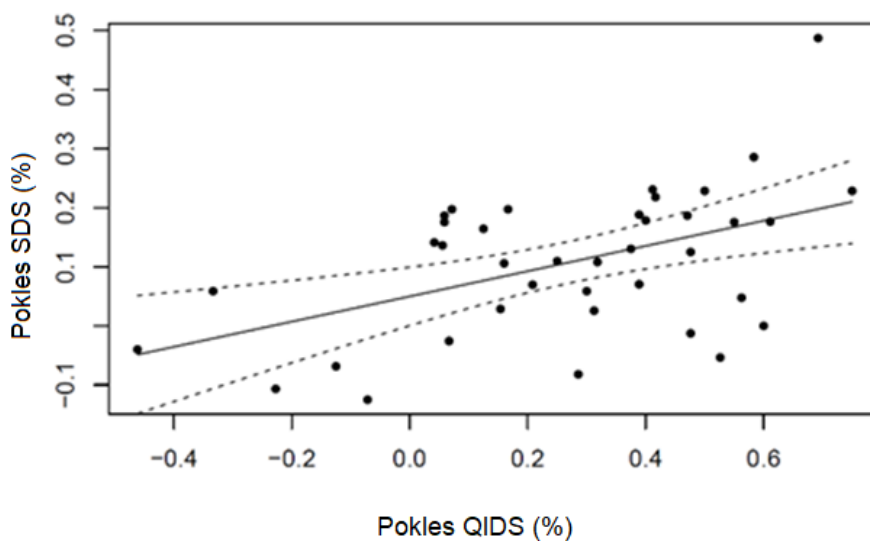
Graf 27. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a PSS.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
PSS (%)	-0.5294	0.0411	0.1333	0.1092	0.2377	0.5588	0.2288	39	0
SDS (%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Spearmanův korelační koeficient): $p = 0.0000$

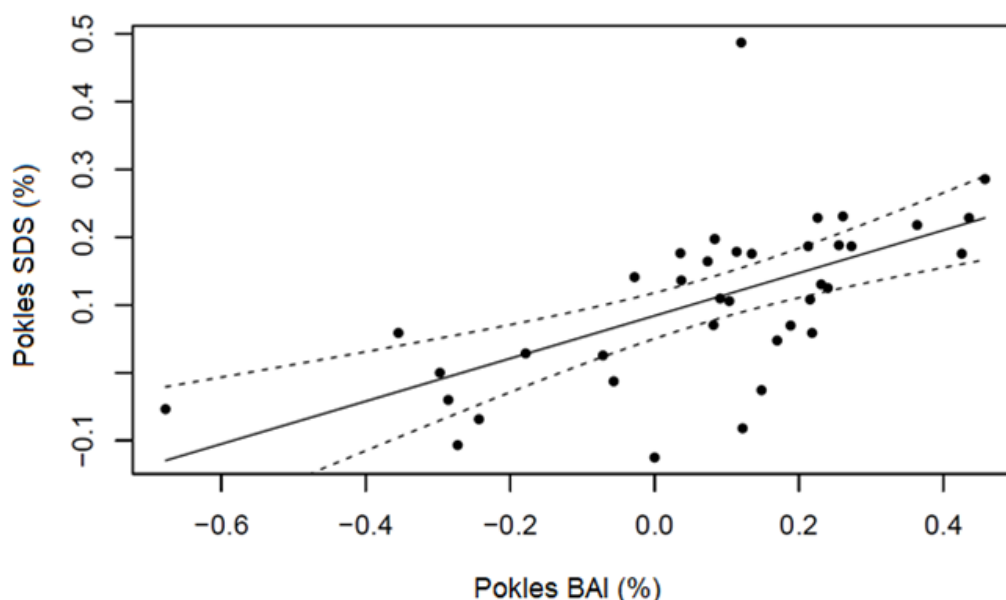
Graf 28. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a QIDS-SR.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
QIDS (%)	-0.4615	0.0690	0.3125	0.2717	0.4762	0.7500	0.2806	39	0
SDS (%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Pearsonův korelační koeficient): $p = 0.0017$

Graf 29. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a BAI.



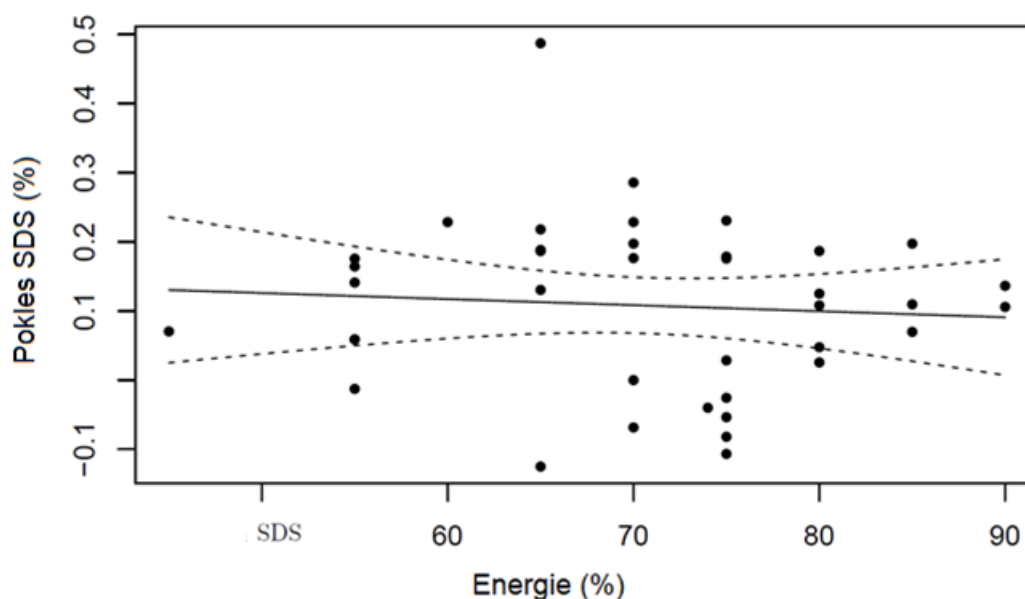
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
BAI (%)	-0.6774	-0.0139	0.1136	0.0752	0.2220	0.4576	0.2364	39	0
SDS (%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Spearmanův korelační koeficient): $p = 0.0000$

6.7 Analýza užité léčebné energie pro rTMS

Použitá léčebná energie, která byla stanovena na začátku stimulace jako 100 % MT, měla hodnotu mediánu 70 % výkonu přístroje Magstim Rapid2 (průměrně 70,61 %; SD 10,76) s cívkou 70 mm Double Air Film Coil. Množství stimulační energie neovlivnilo výslednou procentuální responzi v SDS (Pearsonův korelační koeficient $p = 0,6424$; viz Graf 30), PSS (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,3567$), QIDS-SR (Pearsonův korelační koeficient $p = 0,5888$), ani na BAI (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,9998$).

Graf 30. Vliv užité energie na výslednou míru responze v procentech SDS.



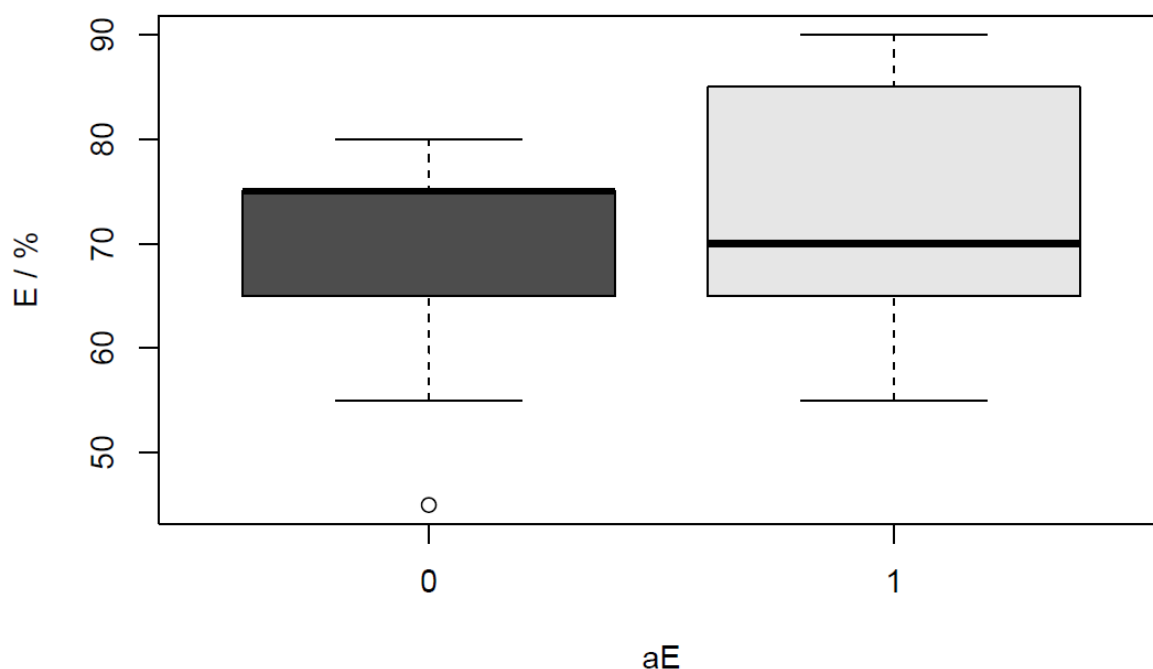
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
E / %	45.0000	65.0000	70.0000	70.6154	77.5000	90.0000	10.7621	39	0
SDS (%)	-0.1250	0.0271	0.1250	0.1079	0.1867	0.4872	0.1230	39	0

Test souvislosti mezi veličinami (Pearsonův korelační koeficient): $p = 0.6424$

6.8 Analýza vlivu užívané medikace na motorický práh

Antiepileptika v prezentovaném souboru statisticky významně neovlivnila motorický práh, tedy léčebnou energii (Wilcoxonův test $p = 0,9540$); viz Graf 31.

Graf 31. Vliv antiepileptik na motorický práh.



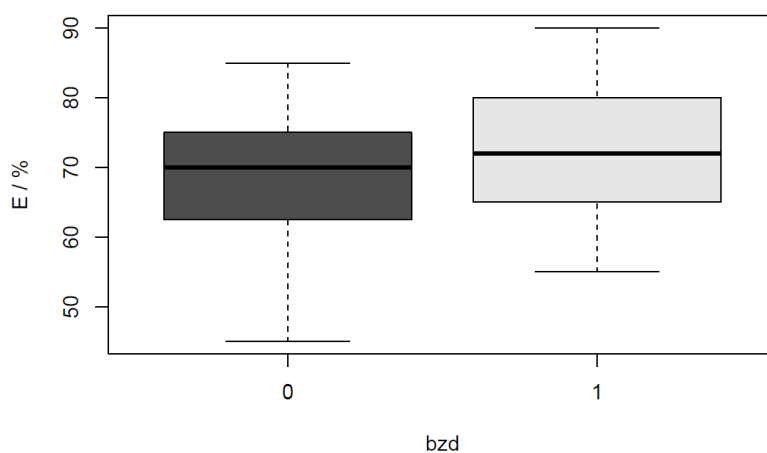
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	45.0000	65.0000	75.0000	69.9565	75.0000	80.0000	9.8649	23	0
1	55.0000	65.0000	70.0000	71.5625	85.0000	90.0000	12.2091	16	0

Test rozdílu mezi skupinami (Wilcoxonův test): $p = 0.9540$

(*E* – energie, *aE* – antiepileptika)

Benzodiazepiny neovlivnily motorický práh, a tedy ani podávanou stimulační energii (t-test $p = 0,2391$); viz Graf 32.

Graf 32. Vliv benzodiazepinů na motorický práh.



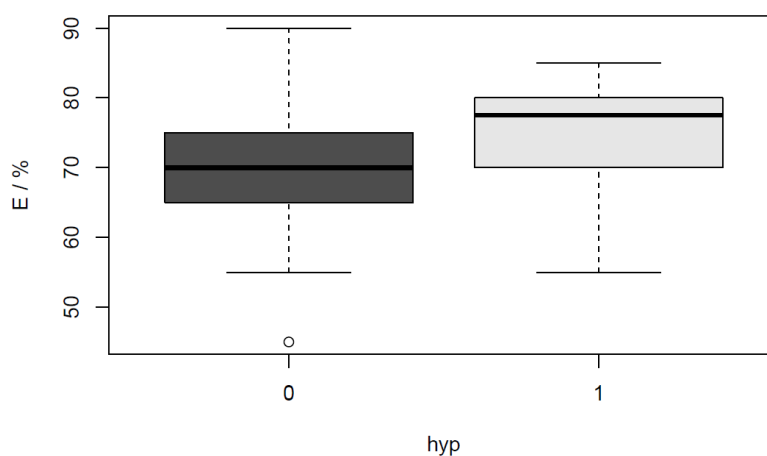
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	45.0000	62.5000	70.0000	68.0000	75.0000	85.0000	10.8233	15	0
1	55.0000	65.0000	72.0000	72.2500	80.0000	90.0000	10.6209	24	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.2391$

(*E* – energie, *bzd* – benzodiazepiny)

Hypnotika neovlivnila MT ani podávanou energii (t-test $p = 0,2449$); viz Graf 33.

Graf 33. Vliv hypnotik na motorický práh.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	45.0000	65.0000	70.0000	69.6452	75.0000	90.0000	11.0107	31	0
1	55.0000	70.0000	77.5000	74.3750	80.0000	85.0000	9.4255	8	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.2449$

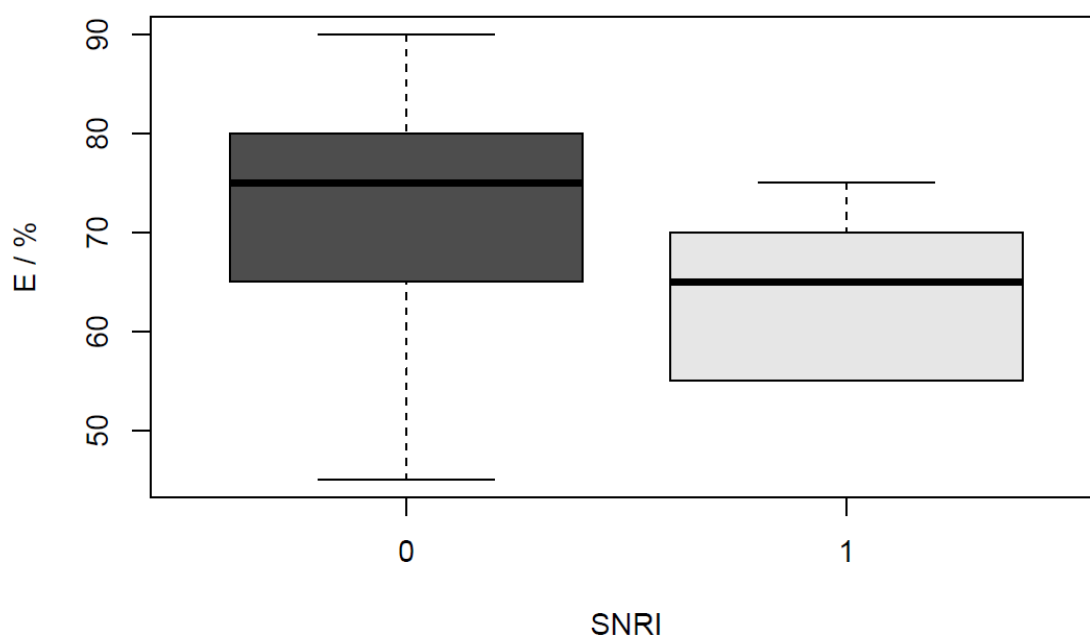
(*E* – energie, *hyp* – hypnotika)

Antipsychotika první anebo druhé a třetí generace nijak statisticky významně neovlivnila podávanou energii (Wilcoxonův test $p = 0,2514$; respektive t-test $p = 0,2058$).

Preparáty typu SSRI neovlivnily motorický práh statisticky významně (t-test $p = 0,7632$).

Jediná třída psychofarmak, při jejímž podávání došlo k statisticky významnému ovlivnění motorického prahu, a tím i snížení podávané energie, byla SNRI (venlafaxin, t-test $p = 0,0241$); viz Graf 34.

Graf 34. Vliv SNRI na motorický práh.



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
0	45.0000	65.0000	75.0000	72.5862	80.0000	90.0000	11.0696	29	0
1	55.0000	57.5000	65.0000	64.9000	70.0000	75.0000	7.6804	10	0

Test rozdílu mezi skupinami (t-test): $p = 0.0241$

(E – energie)

7. Diskuse

7.1 Účinnost a tolerabilita rTMS

P1 rTMS je subjektivně účinnou modalitou léčby rezistentní depresivní poruchy při použití krátkého protokolu se střední energií stimulace.

Byl prokázán statisticky signifikantní přímý vliv stimulační léčby na snížení míry subjektivně vnímané závažnosti depresivní a úzkostné symptomatiky (viz Tabulka 5). V použitých škálách byly výsledky následující:

- **Zungova sebesuzovací stupnice deprese: medián poklesu celkového skóre byl 10 bodů**, v průměru o 8,41 bodů (v T0 byla průměrná hodnota 74,68; SD 8,16 a v T1 byl průměr 66,28; SD 9,55; $p = 0,0000$; viz Graf 4). U 59 % pacientů se snížila subjektivně vnímaná míra depresivní symptomatiky o 10 a více procent od výchozí hodnoty (viz Graf 5). Vyšší výchozí hodnota predikovala výraznější výsledný pokles celkového skóre SDS.
- **Škála vnímaného stresu: medián poklesu na této škále byl 4 body**, v průměru o 3,54 bodu (v T0 byla průměrná hodnota 28,10; SD 5,35 a v T1 byl průměr 24,56; SD 5,90; $p = 0,0000$; viz Graf 19). U 62 % pacientů se snížila subjektivně vnímaná míra stresu o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě (viz Graf 20).
- **Zkrácený inventář depresivních příznaků, sebehodnotící verze: medián poklesu na této škále byl o 6 bodů**, v průměru o 4,95 bodu (v T0 byla průměrná hodnota 17,44; SD 3,91 a v T1 byl průměr 12,46; SD 5,05; $p = 0,0000$; viz Graf 21). U 72 % pacientů došlo ke snížení vnímané depresivní symptomatiky o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě (viz Graf 22).

- **Beckův inventář úzkosti:** medián poklesu celkového skóre stupnice byl **4 body**, v průměru o 4,98 bodů (v T0 byla průměrná hodnota 45,97; SD 13,72 a v T1 byl průměr 41,00; SD 11,51; $p = 0,0048$; viz Graf 23). U 54 % pacientů došlo k poklesu úzkostné symptomatiky o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě (viz Graf 24). Celková míra procentuálního poklesu úzkostné symptomatiky byla vyšší u pacientů somaticky nemocných.

Tabulka 5. Přehled míry redukce depresivní symptomatiky v použitých škálách.

škála [rozsah]	T0 výchozí hodnoty			T1 výsledné hodnoty			redukce depresivní symptomatiky				
	medián	průměr	SD	medián	průměr	SD	medián	průměr	p=	změna ≥ 10 %	graf č.
SDS [25..100]	75	74,69	8,16	65	66,28	9,55	10	8,41	0,0000	59 %	4
PSS [1..33]	29	28,10	5,37	25	24,56	5,90	4	3,54	0,0000	62 %	19
QIDS-SR [0..27]	17	17,44	3,91	11	12,45	5,05	6	4,95	0,0000	72 %	22
BAI [0..63]	46	45,97	13,72	42	41	11,51	4	4,98	0,0000	54 %	24

SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese, PSS – Škála vnímaného stresu, QIDS-SR – Zkrácený inventář depresivních příznaků, BAI – Beckův inventář úzkosti.

Plá míra přerušení léčby pro intoleranci je nízká.

Ve výsledku došlo k přerušení léčby pro intoleranci vedlejších účinků (drop-out) jen u 5,8 % pacientů.

P1b množství stimulační energie neovlivnilo míru subjektivní účinnosti.

Množství stimulační energie neovlivnilo míru výsledné procentuální responze ve škále SDS, PSS, QIDS-SR ani BAI; hodnota byla stanovena měřením individuálního prahu.

P1c existují pacienti, kteří jsou rezistentní i k léčbě rTMS a u nichž muselo být přikročeno k účinnější léčbě (EKT).

Po ukončení rTMS následoval u pěti pacientů (13 %) převod na léčbu pomocí EKT z důvodu nedostatečné odpovědi. Jeden pacient byl převeden na akutní EKT okamžitě po ukončení rTMS pro akutní suicidální riziko, čtyři další byli převedeni na EKT v průběhu následujícího měsíce (z nich dva dosáhli úspěšné remise až v ambulantním programu udržovací elektrokonvulzivní terapie, m-EKT, po absolvování akutní fáze léčby).

7.2 Faktory účinnosti potenciálně prediktivní hodnoty

P2 závažnost výchozího stavu predikuje terapeutickou odpověď.

Ano, ale pouze ve škále SDS byla závažnější depresivní symptomatika prediktivní pro výraznější míru responze po stimulaci.

P2a roli na subjektivní účinnost nemá prostředí léčby (hospitalizace vs. ambulantní léčba).

V rámci ambulantního provozu bylo léčeno 12 pacientů (30,77 %). Během hospitalizace bylo stimulováno 27 pacientů (69,23 %). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v žádné z použitých škál.

P2b subjektivní účinnost se neliší u mužů a žen.

Zkoumaný vzorek byl co do pohlaví rozložen srovnatelně (ženy 53,85 %) a tento parametr neměl statisticky významný vliv v žádné z použitých škál (v SDS t-test $p = 0,2984$).

P2c věk pacienta hraje roli v míře subjektivní účinnosti, starší pacienti reagují hůře.

Průměrný věk pacientů byl 54,44 (medián 56,00; SD 12,93) a nebyl prokázán jeho vliv na pokles subjektivně vnímané depresivní symptomatiky, statisticky významný vliv (v SDS t-test $p = 0,1505$), a nebyl ani naznačen trend. Porovnali jsme rovněž skupinu mužů a žen v závislosti na pohlaví, soubor byl rozložen náhodně ($p = 0,1981$).

P2d vzdělání pacienta nehraje roli v míře subjektivní účinnosti.

Vzdělání pacientů bylo rozloženo nezávisle (ANOVA; $p = 0.3252$), vstupní ani finální hodnoty nebyly ovlivněny vzděláním (v SDS Spearmanův korelační koeficient; $p = 0,4764$).

P2e přítomnost somatické komorbidity hraje roli v míře redukce anxiety.

Vstupní hodnoty BAI nebyly ovlivněny somatickou komorbiditou (t-test $p = 0,6500$). Pouze ve škále BAI byla nalezena korelace mezi výslednou mírou responze a přítomností somatické komorbidity (v průměru 16 % oproti -2,37 %; t-test $p = 0,0175$). Pacienti s diagnostikovanou obezitou, dyslipidemií, arteriální hypertenzí a diabetem mellitem 2. typu pocítovali vyšší míru ústupu úzkostné symptomatiky po stimulaci.

P2f nepříznivá prognóza efektu je u pacientů s komorbidní úzkostí (generalizovaná úzkostná porucha, sociální fobie, panická porucha, agorafobie).

Pacienti s tímto typem komorbidit úzkostného spektra se nijak nelišili vstupními hodnotami (v SDS $p = 0,5677$) a na výslednou míru subjektivního poklesu komorbidita neměla vliv (v SDS t-test $p = 0,6624$).

P2g nepříznivá je prognóza u pacientů s delším trváním současné epizody.

Na vstupní hodnoty škál neměla délka trvání současné epizody vliv (v SDS Spearmanův korelační koeficient $p = 0,4727$; v QIDS-SR Spearmanův korelační koeficient $p = 0,5876$). Míra poklesu subjektivně vnímané depresivní symptomatiky nebyla délkou trvání současné epizody ovlivněna v SDS (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,8599$), BAI či v PSS, při hodnocení QIDS-SR byl naznačen mírný trend pro vyšší míru redukce subjektivně vnímané depresivní symptomatiky u pacientů s kratším průběhem onemocnění (Spearmanův korelační koeficient $p = 0,0861$).

P2h nepříznivá je prognóza u pacientů s abúzem alkoholu či psychoaktivních látek.

Neprokázali jsme, že by škodlivé užívání nebo syndrom závislosti statisticky ovlivnily míru výsledného subjektivního zlepšení stavu po stimulaci (porovnání skupin v SDS; ANOVA; $p = 0,6923$), pouze při hodnocení QIDS-SR byl naznačen mírný trend pro výraznější redukci subjektivně vnímané depresivní symptomatiky u pacientů bez syndromu závislosti či rizikového užívání alkoholu (ANOVA $p = 0,0806$).

P2ch nepříznivá je prognóza u pacientů s komorbidním somatickým onemocněním.

Nebylo prokázáno, že by pacienti s komorbidním somatickým onemocněním (obezita, dyslipidémie, arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu) dosahovali vyšší míry subjektivního poklesu depresivní symptomatiky po léčbě (t-test $p = 0,1966$).

P2i větší míru subjektivního procentuálního poklesu vnímání depresivní symptomatiky lze předpokládat u pacientů s menším počtem prodělaných epizod.

Počet prodělaných epizod statisticky signifikantně neovlivnil predikci výsledku, navíc tato položka byla označena za vysoce chybovou již při odběru anamnézy (t-test $p = 0,4764$).

7.3 Vliv současně užívané medikace

P3 některá souběžně podávaná psychofarmaka vedou k vyšší míře subjektivně vnímaného účinku rTMS.

Ze souběžně užívané medikace byl zaznamenán pozitivní vliv na míru poklesu subjektivního vnímání depresivní symptomatiky hodnocené SDS u antiepileptik (t-test $p = 0,0340$). Přestože antiepileptika statisticky významně neovlivnila v našem souboru motorický práh, je pravděpodobné, že léčebná energie byla dostatečně vysoká (byla rovna motorickému práhu), aby působila léčebné změny a zároveň mohla antiepileptika působit na tyto změny tymostabilizačně.

Při současném užívání benzodiazepinů byl naznačen mírný trend v subjektivní responzi hodnocené SDS (t-test $p = 0,0815$), ne však v dalších škálách.

Ostatní hodnocená psychofarmaka výsledek (míru subjektivního poklesu vnímání depresivní symptomatiky) neovlivnila v žádné použité škále (p uvádíme pro SDS): hypnotika (t-test $p = 0,7259$), SSRI (t-test $p = 0,3669$), SNRI (t-test $p = 0,7848$), antipsychotika první generace (t-test $p = 0,2098$), antipsychotika druhé a třetí generace (t-test $p = 0,3843$).

P3a souběžně podávaná psychofarmaka ovlivňují stimulační parametry rTMS.

Překvapivě nedošlo k ovlivnění motorického prahu antiepileptiky (Wilcoxonův test $p = 0,9540$), benzodiazepiny (t-test $p = 0,2391$) ani hypnotiky (t-test $p = 0,2449$). K ovlivnění nedošlo ani u SSRI (t-test $p = 0,7632$) a antipsychotik první (Wilcoxonův test $p = 0,2514$), anebo druhé a třetí generace (t-test $p = 0,2058$). Při souběžném užívání SNRI byl motorický práh v průměru 64,90 % (oproti 72,59 %; t-test $p = 0,0241$).

7.4 Vliv přítomnosti osobnostní symptomatiky na účinnost rTMS

Pacienti byli rozděleni do diagnostických skupin podle klasifikace MKN-10, které byly označeny:

- 0 – nepřítomnost poruchy osobnosti,
- 1 – nespecifická akcentace osobnostních rysů,
- 2 – specifická porucha osobnosti,

- 3 – organická porucha osobnosti,
- 4 – smíšené a jiné poruchy osobnosti.

P4 osobnostní charakteristika pacientů má vliv na míru subjektivní efektivity rTMS.

Pokud jsme porovnávali mezi sebou skupinu 0 a 1–4, nebyl zaznamenán rozdíl v míře subjektivního vnímání depresivní či úzkostné symptomatiky (pro SDS t-test $p = 0,1328$) v žádné z použitých škál.

Ani v případě, že jsme porovnávali mezi sebou skupiny 0–1 a 2–4, nedošlo k ovlivnění míry subjektivního vnímání depresivní nebo úzkostné symptomatiky se statisticky významným rozdílem (t-test $p = 0,8539$).

7.5 Korelace použitých škál

P5 použité škály korelují mezi sebou navzájem statisticky významně.

Všechny čtyři použité škály, tedy SDS, PSS, QIDS-SR a BAI spolu navzájem statisticky významně korelovaly (viz Tabulka 3, Graf 27, Graf 28 a Graf 29).

7.6 Porovnání s vlastními daty

P6 data z analyzovaného souboru odpovídají předchozí studii se stejnými parametry stimulace z období 2011 až 2015.

Na našem pracovišti se jedná již o druhý soubor pacientů hodnotících subjektivní účinnost rTMS na depresivní prožívání. První publikovaná data z rozmezí let 2011 až 2015 byla z klinické naturalistické observační studie a

byl použit pouze dotazník SDS. Výsledky se v zásadě neliší od předkládané studie (Albrecht J et al., 2019).

Jednalo se o studii, v níž bylo zařazeno 54 pacientů průměrného věku 49,86 let (SD 13,63), z čehož bylo 45 % žen, 54 % pacientů bylo léčeno během hospitalizace. Mezi diagnózami byly zastoupeny dle MKN-10: depresivní epizoda (44,6 %), depresivní epizoda bipolární afektivní poruchy (12,5 %), organická depresivní porucha (8,9 %), rekurentní depresivní porucha (14,3 %) a smíšená úzkostně-depresivní porucha (19,64 %).

Protokol byl zcela srovnatelný – bylo stimulováno DLPFC frekvencí 10 Hz, celkem 1500 pulzů / den po dobu 10 dnů. Střední energie stimulace byla lehce vyšší, a to s hodnotou mediánu 80 % (průměrně 79,96 %; SD 10,50). Drop-out pro nesnášenlivost byl jen lehce nižší 5,5 %.

Vstupní parametry SDS v čase T0 byly průměrně 71,42 (min 44 max 94; SD 11,10) a výsledné hodnoty v T1 byly průměrně 60,70 (min 34; max 88; SD 12,39). U pacientů došlo v průměru k redukci míry subjektivně vnímané depresivní symptomatiky o 9,75 bodů hodnocené SDS (SD 11,45).

Klinickým dojmem z uvedeného pilotního souboru byl předpoklad, že pacienti trpící komorbidní poruchou osobnosti reagují na léčbu lépe, což se v předkládané studii statisticky neprokázalo (Albrecht J et al., 2016 a Albrecht J et al., 2017).

Sekundárním výstupem z těchto dat byla mj. publikace potvrzující pozitivní vliv rTMS u rezistentních depresivních pacientů na jídelní chování (Jaššová K et al., 2019) hodnoceného položkami SDS.

7.7 Shrnutí diskuse

Prokázali jsme účinnost léčby rTMS na redukci subjektivně vnímané depresivní symptomatiky při léčbě rezistentní depresivní poruchy. K této změně došlo již v krátkém období léčby (10 stimulačních dní) a s použitím relativně nízkoenergetického protokolu léčby (léčebná energie = 100 % MEP).

Jedná se o relativně malý vzorek ($n = 39$). Pokud ale srovnáme i dostupná data z předchozího sledování (kde byla hodnocena jen stupnice SDS), jedná se o téměř jedno sto ($n = 93$) subjektů. Data z obou etap sledování jsou statisticky srovnatelná. Na druhou stranu předkládáme souborreálných pacientů tak, jak byli referováni do naší laboratoře.

Za hlavní limitující faktory studie považujeme absenci randomizace a kontroly proti placebo. Z podstaty se však jednalo o naturalistické pozorování.

Dalším limitujícím faktorem je, že se jednalo o diagnosticky velmi heterogenní skupinu pacientů trpících depresivní poruchou. Zahrnutí etiopatologie, resp. individuální fenotypizace subjektů by mohlo přispět ke zpřesnění výsledků a mohlo by tak umožnit citlivější predikci terapeutické odpovědi.

Pokud jsme při posuzování subjektivní responze vzali v úvahu i osobnostní dispozice pacientů, rozřazené podle míry závažnosti osobnostní komorbidity, nebyl zaznamenán statisticky rozdílný efekt mezi pacienty bez komorbidity a s komorbiditou: nedošlo k ovlivnění míry subjektivního vnímání depresivní nebo úzkostné symptomatiky.

Za třetí, hodnocení pacientů bylo ukončeno dnem poslední stimulace, tedy studie nesledovala přetrvání efektu nebo tzv. kumulaci efektu v čase po

stimulaci (např. za 6 týdnů). Chybí follow-up a sledování míry účinku v čase, resp. míry relapsu.

Stav pacientů byl hodnocen pomocí klinického vyšetření a autoevaluačními stupnicemi. Vzhledem k cíli sledování především subjektivních změn nebyly administrovány objektivně validizované škály (např. Hamiltonova psychiatrická stupnice pro posuzování deprese (HAMD) nebo Stupnice Montgomeryho a Äsbergové pro posuzování deprese (MADRS).

U pacientů užívajících psychofarmaka (zejména benzodiazepiny) nebyla přepočtena ekvivalentní denní dávka. Zajímavým zjištěním pak bylo, že ani benzodiazepiny, ani antiepileptika v našem souboru neovlivnila motorický práh, resp. podávanou stimulační energii. Pravděpodobně to bylo zapříčiněno optimalizací farmakologické léčby před zahájením stimulace.

Ačkoliv antiepileptika statisticky významně neovlivnila v našem souboru motorický práh, zřejmě má jejich podávání při léčbě rezistentní depresivní poruchy svůj význam – posílení antidepressivního účinku jiných modalit a tymostabilizační efekt.

Do budoucna by byl jistě zajímavý odběr dalších markerů, které by mohly být nápomocny v predikci terapeutické odpovědi. Mohlo by se jednat jak o markery neurofyziologické (EEG v T0 a T1, eventuálně v kratším čase s možností výpočetního zpracování – např. kordance, koherence), markery biologické (polymorfismus některých genů spojených s depresivní poruchou, reaktanty akutní fáze apod.), jejichž odběr a zpracování je nad rámec běžného praktického klinického sledování.

Významným a v poslední době hojně diskutovaným tématem jsou optimální parametry stimulace. Ukazuje se, že řada pacientů profituje z delších protokolů (Beck QM et al., 2020), jsou známy i studie o výhodách udržovacích protokolů (Bulteau et al., 2020). Běžně jsou též užívány výrazně

vyšší stimulační parametry (např. energie 120 % MT). Zajímavých výsledků je dosahováno i intenzifikovanými protokoly (několik aplikací za den; Svěrák T et al., 2018).

Léčba pomocí rTMS v rámci adjuvantní léčby, tj. posílení iniciálního efektu kombinované multimodální antidepressivní léčby pomocí neurostimulačních postupů, má své platné místo (Liu B et al., 2014; Baeken Ch et al., 2019).

Další výzkum na tomto poli je naprosto nezbytný pro aktualizaci indikačních kritérií pro samotnou léčbu rTMS, optimalizaci protokolu léčby a dávkování (nejen energie, ale počet sezení, jejich počet za den) a správný výběr pacientů vhodných k léčbě v rámci udržovacích protokolů, a také abychom našli statisticky významné prediktivní faktory odpovědi na léčbu a zkvalitnili tak péči o pacienty trpící depresivní poruchou.

Ideální by bylo nalézt relativně rychlý a malý soubor jednoduchých, administrativně nenáročných a ekonomicky výhodných markerů, které by statisticky významně predikovaly odpověď na léčbu pomocí rTMS. Do budoucna bude jistě potřeba zapojit i moderní výpočetní kapacitu.

8. Závěr

Při naturalistickém otevřeném sledování je v podmínkách běžné klinické praxe repetitivní transkraniální stimulace mozku v oblasti dorzolaterálního prefrontálního kortexu dominantní hemisféry účinná na zmírnění míry subjektivně vnímané depresivní symptomatiky u neselektovaných pacientů s farmakorezistentní depresivní poruchou již po 10 dnech stimulace s léčebnou energií 100 % motorického prahu. Průměrná použitá energie stimulace na přístroji Magstim Rapid2 s cívkou 70 mm Double Air Film Coil byla 70,61 %.

Metoda rTMS byla velmi dobře snášena metodou s minimem přerušení pro nesnášenlivost vedlejších účinků stimulace (drop-out rate 5,8 %). Pouze 13 % pacientů muselo být převedeno na léčbu elektrokonvulzivní terapií pro nedostatek účinku. Množství stimulační energie neovlivnilo výsledné procentuální pokles celkového skóre SDS, PSS, QIDS-SR, BAI.

Pokles ve vnímání míry depresivní symptomatiky byl v jednotlivých použitých škálách:

- **Zungova sebezposuzovací stupnice deprese** v průměru o 8,41 bodů (59 % pacientů subjektivně o 10 a více procent od výchozí hodnoty). Horší výchozí hodnota predikovala výraznější celkový pokles ve škále SDS.
- **Škála vnímaného stresu** v průměru o 3,54 bodu (62 % o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě).
- **Zkrácený inventář depresivních příznaků** v průměru o 4,95 bodů (72 % pacientů o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě).
- **Beckův inventář úzkosti** v průměru o 4,97 bodů (54 % pacientů o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě). Celková míra procentuálního poklesu úzkostné symptomatiky byla vyšší u pacientů somaticky nemocných.

Vyšší míra subjektivního účinku na vnímání depresivní symptomatiky byla pozorována u pacientů současně užívajících antiepileptika (7,21 % průměrná míra poklesu depresivní symptomatiky u pacientů bez antiepileptik versus 15,94 % u pacientů užívajících antiepileptika). Mírný trend na zmírnění symptomatiky byl naznačen při užívání benzodiazepinů. Další preparáty míru účinku neovlivnily (SSRI, SARI, antipsychotika všech generací). Na výsledný procentuální pokles celkového skóre neměla přítomnost nebo nepřítomnost úzkostné ani somatické komorbidity statisticky signifikantní vliv.

Užívané benzodiazepiny, hypnotika, SSRI ani antikonvulziva neovlivnila motorický práh, a tím ani léčebnou energii. Jedině preparát venlafaxin dávku energie snižoval (o 8 % energie přístroje v průměru).

Vyšší míru účinnosti v oblasti úzkostné symptomatiky byl nalezen u pacientů s přítomným komorbidním somatickým onemocněním.

Metoda rTMS skýtá moderní, na konkrétního pacienta orientovanou modalitu léčby i nejzávažnějších a rezistentních forem depresivní epizody. Parametry stimulace lze jednotlivě velmi individualizovat a přizpůsobovat pacientům v souladu s novými poznatky.

Pacient vhodný k úspěšné léčbě rezistentní depresivní epizody pomocí rTMS je na základě našeho zjištění: bez rozdílu pohlaví, věku, vzdělání či délky epizody, léčený ambulantně nebo za hospitalizace, s vyšším iniciálním celkovým skórem SDS, ideálně užívající venlafaxin a antiepileptika, s optimalizovanou dávkou benzodiazepinů a nekonzumující alkohol.

Použité zkratky

ACC	anteriorní cingulární kortex
AD	antidepressivum, antidepressivní
BA	Brodmannova area
BAI	Beck's Anxiety Inventory, Beckův inventář úzkosti
BDI	Beck's Depression Inventory, Beckova škála deprese
CI	confidence interval
ČR	Česká republika
DALY	Disability Adjusted Life Years
DBS	hluboká mozková stimulace
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DMPFC	dorzomediální prefrontální kortex
EBM	Evidence Based Medicine
EKT	elektrokonvulzivní terapie
EEG	elektroencefalograf
FDA	Food and Drug Administration
FEAST	fokálně elektricky administrovaná terapie
fMRI	funkční magnetická rezonance
FPC	frontopolární kůra
HAM-D	Hamiltonova psychiatrická stupnice pro posuzování deprese
HF	high-frequency
i-EBM	individualizovaná, na důkazech založená medicína
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
IRTAD	Interantional Traffic Safety Data and Analysis Group
KBT	kognitivně-behaviorální terapie
LF	low-frequency
MEP	motorický evokovaný potenciál
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize

MRI	magnetická rezonance
MST	magnetokonvulzivní terapie
MT	motorický práh
NR	nonrespondér
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OFC	orbitofrontální kortex
OR	odds ratio
PET	pozitronová emisní tomografie
PSS	Perceived Stress Scale, Škála vnímaného stresu
QIDS-SR	Quick inventory of Depressive Symptomatology, Zkrácený inventář depresivních příznaků
R	respondér
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SARI	serotoninoví antagonisté s inhibicí zpětného vychytávání
SD	standard deviation
SDS	Zungova sebesuzovací stupnice deprese
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
STAR*D	The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TBS	Theta Burst Stimulation
TCA	tricyklická antidepresiva
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
TMS	transkraniální magnetická stimulace
TRD	Treatment Resistant Depression
USA	Spojené státy americké
VLPFC	ventrolaterální prefrontální kortex
VMPFC	ventromediální prefrontální kortex
WHO	World Health Organisation

Seznam obrázků

Obrázek 1. Neuropsychiatrické armamentárium.

Obrázek 2. Schematické znázornění stimulačních parametrů v závislosti na frekvenci opakování pulzů.

Obrázek 3. Topograficko-anatomické uspořádání vybraných oblastí kortexu.

Obrázek 4. Hypotetický model zapojení DLPFC v rozhodovacích a odměnných okruzích a spoje do limbického systému.

Obrázek 5. Schéma zařazení pacientů do souboru ke statistické analýze.

Seznam grafů

Graf 1. Celoživotní prevalence depresivní poruchy

Graf 2. Přehled zastoupení jednotlivých diagnóz dle MKN-10.

Graf 3. Počet prodělaných depresivních epizod.

Graf 4. Porovnání změny ve škále SDS v čase T0 a T1.

Graf 5. Histogram procentuálního poklesu depresivních příznaků hodnocených SDS.

Graf 6. Porovnání výsledné procentuální responze oproti výchozí hodnotě SDS.

Graf 7. Srovnání výchozí hodnoty SDS mezi diagnostickými skupinami.

Graf 8. Srovnání procentuálního poklesu indexu SDS mezi diagnostickými skupinami.

Graf 9. Porovnání výchozích hodnot celkového skóre SDS s přítomností poruchy osobnosti.

Graf 10. Porovnání výsledné procentuální míry responze u pacientů s nepřítomnou a přítomnou komorbidní poruchou osobnosti.

Graf 11. Porovnání výsledné procentuální míry responze u nediodagnostikovaných a přítomných komorbidních poruch osobnosti.

Graf 12. Porovnání výsledné míry procentuální responze hodnocené SDS s věkem.

Graf 13. Porovnání procentuální míry responze hodnocené SDS s délkou současné epizody.

Graf 14. Porovnání procentuální míry responze hodnocené SDS s problematikou abúzu.

Graf 15. Porovnání výchozí hodnoty SDS s psychickými komorbiditami úzkostného spektra.

Graf 16. Porovnání výsledné procentuální míry responze v SDS s úzkostnými komorbiditami.

Graf 17. Vliv benzodiazepinů na výslednou procentuální míru responze hodnocenou SDS.

Graf 18. Vliv antiepileptik na výslednou procentuální míru responze hodnocenou SDS.

Graf 19. Porovnání změny celkového skóre stupnice PSS v čase T0 a T1.

Graf 20. Histogram procentuální míry responze v procentech hodnocené PSS.

Graf 21. Porovnání změny stupnice QIDS-SR v čase T0 a T1.

Graf 22. Histogram procentuální míry responze hodnocené QIDS-SR.

Graf 23. Porovnání změny celkového skóre hodnocené BAI v čase T0 a T1.

Graf 24. Histogram procentuální míry responze hodnocené BAI.

Graf 25. Porovnání vlivu somatické komorbidity na výchozí celkový skór stupnice BAI.

Graf 26. Porovnání vlivu somatické komorbidity na výslednou procentuální responzi hodnocené BAI.

Graf 27. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a PSS.

Graf 28. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a QIDS-SR.

Graf 29. Korelace mezi výslednou procentuální responzí hodnocenou SDS a BAI.

Graf 30. Vliv užití energie na výslednou míru responze v procentech SDS.

Graf 31. Vliv antiepileptik na motorický práh.

Graf 32. Vliv benzodiazepinů na motorický práh.

Graf 33. Vliv hypnotik na motorický práh.

Graf 34. Vliv SNRI na motorický práh.

Seznam tabulek

Tabulka 1. Přehled stimulačních metod využívaných klinicky a experimentálně v neuropsychiatrii.

Tabulka 2. Zastoupení jednotlivých tříd psychofarmak v předloženém souboru.

Tabulka 3. Shrnutí korelací mezi jednotlivými škálami.

Tabulka 4. Demografické vlastnosti zkoumaného souboru.

Tabulka 5. Přehled míry redukce depresivní symptomatiky v použitých škálách.

Shrnutí

Úvod: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je efektivní a bezpečná neuromodulační léčba mnoha neuropsychiatrických onemocnění. Depresivní porucha rezistentní na léčbu (TRD) se stává celosvětově hlavní příčinou morbidit a mortality. Design studie byl naturalistický observační.

Metody: Soubor (2016–2018) obsahuje 39 depresivních rezistentních pacientů ($STAR^*D \geq 3$). Parametry TMS byly: 10 dní, 10 Hz, energie 100 % motorického prahu (MT), 1500 pulzů v 15 trainech nad levou dorzolaterální prefrontální kůrou. Škály pro subjektivní hodnocení byly podány před a po poslední stimulaci: Zungova sebesuzovací stupnice deprese (SDS), Škála vnímaného stresu (PSS), Beckův inventář úzkosti (BAI) a Zkrácený inventář depresivních příznaků (QIDS-SR). Medikace nebyla měněna.

Výsledky: Subjektivní účinek byl statisticky významný se středním poklesem: u **SDS** 10 bodů (ze $75 \pm 8,16$ na $65 \pm 9,55$) a 59 % pacientů o ≥ 10 % oproti výchozímu stavu; v **PSS** o 4 body ($29 \pm 5,34$ na $25 \pm 5,90$) a 62 % o ≥ 10 %; v **BAI** 4 body ($46 \pm 13,72$ na $42 \pm 11,51$) a 54 % o ≥ 10 %; v **QIDS-SR** 6 bodů ($17 \pm 3,91$ na $11 \pm 5,05$) a 72 % o ≥ 10 %. Drop-out pouze 5,8 %. MT byl nižší u pacientů užívajících venlafaxin ($p = 0,0241$). Antikonvulziva vedla k lepšímu zlepšení SDS ($p = 0,0340$). Pokles BAI byl vyšší u somaticky komorbidních jedinců ($p = 0,0175$).

Větší míra subjektivního účinku na vnímání depresivní symptomatiky byla pozorována u pacientů současně užívajících antiepileptika (7,21 % průměrná míra poklesu depresivní symptomatiky u pacientů bez antiepileptik versus 15,94 % u pacientů užívajících antiepileptika). Mírný trend na zmírnění symptomatiky byl naznačen při užívání benzodiazepinů. Další preparáty míru účinku neovlivnily (SSRI, SARI, antipsychotika všech generací). Na

výsledné procentuální zlepšení neměla přítomnost nebo nepřítomnost úzkostné poruchy ani somatické komorbidity statistický signifikantní vliv.

Užívané benzodiazepiny, hypnotika, SSRI ani antikonvulziva neovlivnila motorický práh, a tím ani léčebnou energii. Jedině preparát venlafaxin dávku energie snižoval (o 8 % energie přístroje v průměru).

Větší účinek na snížení míry úzkostné symptomatiky byl u pacientů s komorbidním somatickým onemocněním.

Metoda rTMS skýtá moderní na konkrétního pacienta orientovanou modalitu léčby i nejzávažnějších a rezistentních forem depresivní epizody. Parametry stimulace lze jednotlivě velmi individualizovat a přizpůsobovat pacientům v souladu s poznatky i-EBM.

Závěr: Pacienti s TRD těžší z TMS v augmentační strategii s minimálním předčasným ukončením léčby. Vnímaný subjektivní účinek byl výrazný a většinově pozitivní.

Pacient vhodný k úspěšné léčbě rezistentní depresivní epizody pomocí rTMS je na základě našeho zjištění: bez rozdílu pohlaví, věku, vzdělání či délky epizody, léčený ambulantně nebo za hospitalizace, s horším iniciálním skórem v SDS, ideálně užívající venlafaxin a antiepileptika, s optimalizovanou dávkou benzodiazepinů a nekonzumující alkohol.

Klíčová slova: repetitivní transkraniální magnetická stimulace, subjektivní účinnost, rezistentní depresivní porucha.

Summary

Background: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an effective and safe neuromodulatory treatment of several neuropsychiatric conditions. Treatment resistant depression (TRD) is becoming the leading cause of morbidity and mortality. The design was naturalistic and observational.

Methods: The cohort (2016-2018) contains 39 depressed patients (STAR*D grade ≥ 3). The parameters of TMS were: 10 days of 10 Hz stimulation with an energy of 100 % of motor evoked potential (MEP), 1500 pulses in 15 trains over the left dorsolateral prefrontal cortex. Self-reporting scales were administered prior to and after the final stimulation: Zung's Self-Rating Depression Scale (SDS), Perceived Stress Scale (PSS), Beck's Anxiety Inventory (BAI) and Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR). Co-medication was not altered.

Results: The subjective effect was significant and widespread with a median decrease: in **SDS** of 10 points (from 75 ± 8.16 to 65 ± 9.56), 59 % of patients improved ≥ 10 % from the baseline; in **PSS** of 4 points (29 ± 5.34 to 25 ± 5.90), 62 % improved ≥ 10 %; in **BAI** of 4 points (46 ± 13.72 to 42 ± 11.51), 54 % improved ≥ 10 %; in **QIDS-SR** 6 points (17 ± 3.91 to 11 ± 5.05), 72 % improved ≥ 10 %. The dropout rate was only 5.8 %.

The MEP was lower in patients taking venlafaxine ($p = 0.0241$). Anticonvulsants led to a better improvement in SDS ($p = 0.0340$). The improvement of BAI was higher in somatically comorbid subjects ($p = 0.0175$).

A greater subjective effect on the perception of depressive symptoms was observed in patients concomitantly taking antiepileptics (7.21 % mean rate of decrease in depressive symptoms in patients without antiepileptics versus 15.94 % in patients taking antiepileptics). A slight trend towards relief of symptoms has been suggested with the use of benzodiazepines. Other

preparations did not affect the degree of effect (SSRI, SARI, antipsychotics of all generations). The resulting percentage improvement was not statistically affected by the presence or absence of anxiety or somatic comorbidity.

The benzodiazepines, hypnotics, SSRIs and anticonvulsants used did not affect the motor threshold and thus the therapeutic energy. Only venlafaxine reduced the energy dose (by 8 % of the device's energy on average).

A greater effect in reducing anxiety symptoms was in patients with comorbid somatic disease.

RTMS provides a modern patient-oriented treatment modality for even the most severe and resistant forms of depressive episodes. Stimulation parameters can be individually individualized and adapted to patients in accordance with the findings of i-EBM.

Conclusion: TRD patients benefit from TMS in augmentation strategy with minimal drop-out. The perceived subjective effect was vast and mostly positive. Based on our findings, a patient suitable for successful treatment of a resistant depressive episode with rTMS is: regardless of gender, age, education or episode length, treated on an outpatient or inpatient basis, with a worse initial SDS score, ideally taking venlafaxine and antiepileptics, with optimized benzodiazepine dose and non-consuming alcohol.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, subjective efficacy, treatment resistant depression.

Seznam příloh

Příloha č. 1 Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (SDS)

Příloha č. 2 Škála vnímaného stresu (PSS)

Příloha č. 3 Zkrácený inventář depresivních příznaků (QIDS-SR)

Příloha č. 4 Beckův inventář úzkosti (BAI)

Příloha č. 5 Informované souhlasy

Literatura (hlavní autor / spoluautor)

Albrecht J, Mareš T, Buday J, Raboch J, Anders M. (2019) Clinical observation of subjective efficacy of transcranial magnetic stimulation in pharmacoresistant depressive episodes occurring during various mental disorders. *Brain Stim*; 12 (2): 569–570. **2019 IF = 6.910**

Albrecht J, Buday J, Mareš T, Kališová L, Raboch J, Anders M. (2019) Lowering seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: a case report. *Brain Stimul*; 12(2) 781–784. 2019. **2019 IF = 6.910**

Albrecht J, Kališova L, Mareš T et al., (2017) Známe mechanismus účinku elektrokonvulzivní terapie? *Čes a slov Psychiat*; 113 (6): 268–277.

Albrecht J, Anders M, Raboch J. (2016) Klinické hodnocení a praxe repetitivní transkraniální magnetické stimulace u depresivního syndromu. XI. Sjezd psychiatrické společnosti ČLS JEP. Sborník příspěvků. ISBN 978-80-263-1047-1.

Albrecht J, Mareš T, Jaššová K et al., (2017) Subjective efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in pharmacoresistant depressive episodes occurring in various mental disorders: clinical observation study. Abstract Leaflet 17th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Madrid, Spain.

Albrecht J, Mareš T, Jaššová K, Raboch J, Anders M. (2017) Stimulační parametry repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě neuropsychiatrických onemocnění – protokoly a lokalizace. *Čes a Slov Psychiat*; 113 (4): 158–165.

Albrecht J, Šmotek M, Anders M. (2014) Soudobé možnosti využití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě duševních poruch. Čes a slov Psychiatr; 110(2): 88–95.

Albrecht J. (2014) Biologická léčba nejen rezistentních stavů. Postgraduální medicína, 16, č. 6: 590-594.

Anders M, **Albrecht J**, Janečková E. (2014) rTMS v léčbě depresivní poruchy a tinitu. Psychiatrie; 18 Suppl. 1 (56. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Jeseník 8.–12. 1. 2014), s. 19.

Buday J, Albrecht J, Podgorná G et al., (2020) Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation? Brain stim. 2020. 10.1016/j.brs.2020.09.008 **IF 2019 = 6.910**

Fricova J, Janatova M, Anders M, **Albrecht J**, Rokyta R. (2018) Thermovision: A New Diagnostic Method of Orofacial Pain. J Pain Research; 11: 3195–3203. **IF 2018 = 2,645**

Jaššová K, **Albrecht J**, Anders M, Papežová H. (2020) Použití repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii psychogenního přejídání. Dvojitě slepá randomizovaná studie. Čes a Slov Psychiatr;116(1): 7–15.

Jaššová K, **Albrecht J**, Čerešňáková S, Papežová H, Anders M. (2019) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Significantly Influence The Eating Behavior In Depressive Patients. Neuropsychiatric Disease and Treatment;15 2579–2586. **IF 2020 = 2,157**

Jaššová K, **Albrecht J**, Papežová H, Anders M. (2018) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment of Depression and Anxiety in a Patient with Anorexia Nervosa. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research; 24: 5279–5281. **IF 2019 = 1,918**

Kališová L (ed) et al., (2019) Elektrokonvulzivní léčba – teorie a praxe. Carolinum Praha. pp. 114–116 ISBN 978-80-246-4337-3

Kališová L, **Albrecht J.** (2018) Elektrokonvulzivní terapie na počátku 21. století. Postgraduální medicína; 20 (6): 623–629.

Mádlová K, Kališová L, **Albrecht J**, Michalec J. (2017) Stigma spojené s elektrokonvulzivní terapií (ekt). Psychiatrie; 21 suppl. 2.

Mareš T, **Albrecht J**, Buday J, Ceresnakova S, Raboch J, Anders M. (2019) Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem. Cesk a Slov Neurol N; 82(1): 37–47. **IF 2018 = 0,355.**

Použitá literatura (řazeno abecedně)

1. Ancelin ML, Carrière I, Boulenger JP et al. (2010) Gender and genotype modulation of the association between lipid levels and depressive symptomatology in community-dwelling elderly (the ESPRIT study). *Biol Psychiatry*; 68 (2): 125-132.
2. Anders M, Dvorakova J, Rathova L et al. (2010) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study. *Neuroendocrinology Letters* 2010; 31 (31): 238–249.
3. Arns M. (2012) Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain stimul*; 5 (4): 569–576.
4. Baeken Ch, Brem A-K, Arns M et al. (2019) Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders. *Current Opinion in Psychiatry*; 32 (5): 409–415.
5. Baeken Ch, Raedt R. (2011) Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*; 13 (1): 139–145.
6. Bach DR, Behrens TE, Garrido L, Weiskopf N, Dolan RJ. (2011) Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography. *J Neurosci*; 31 (2): 618–623.
7. Bareš M, Brunovský M, Novak T. (2010) The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;20(7):459–466.

8. Bareš M, Kopeček M. (2006) Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiatr praxi*; 6: 276–280.
9. Bareš M, Novák T, Hejzlar M, Renka J, Höschl C. (2017) Rezistentní deprese II: základní principy a strategie léčby. *Psychiatrie*; 21 (1): 18–26.
10. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1106–1107.
11. Baron RM, Kenny DA. (1986) The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*; 51 (6): 1173–1182.
12. Barry JF, Turner MJ, Schloss JM et al. (2016) Optical magnetic detection of single-neuron action potentials using quantum defects in diamond. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 113(49): 14133–14138.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 56 (6): 893–897.
14. Beck QM, Tirrell E, Fukuda AM. (2020) Can early treatment response serve as a predictor of antidepressant outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation? *Brain Stim*; 13 (2): 420–421.
15. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF. (2009) Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci*; 29 (4): 1175–1190.
16. Berlim M. (2013) Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*; 38 (4): 543–551.
17. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. (2014). 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. *Psychological Medicine*; 44 (2): 225–239.

18. Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG. (2018) Transcranial magnetic stimulation. *Clinical Applications for Psychiatric Practice*. APA Publishing Arlington VA. PP 216.
19. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. (2012) Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*; 138 (1–2): 9–18.
20. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, et al. (2007) Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*; 41(5): 395–403.
21. Brakemeier E-L. (2007) Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*; 41 (5): 395–403.
22. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH et al. (2017) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74 (2), 143–152.
23. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. (2017) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*; 74 (2): 143–152.
24. Bulteau S, Laurin A, Volteau et al. (2020) Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial protocol. *Trial* 21: 312: 1–11.

25. Buršíková Brabcová D, Kouhout J. 2018. Psychometrické ověření české verze škály vnímaného stresu. *Psychologie*; 12 (1): 37–52.
26. Bystritsky A. (2006) Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 11(9): 805–814.
27. Campbell MH, Maynard D, Roberti JW et al. (2012) A comparison of the psychometric strengths of the public-domain Zung Self-rating Depression Scale with the proprietary Beck Depression Inventory-II in Barbados. *West Indian Med J*; 61 (5): 483–488.
28. Capuron L, Ravaut A, Dantzer R et al. (2001) Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med*; 63 (3): 376–386.
29. Castrén E, Rantamäki T. (2010) The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*; 70 (5): 289–297.
30. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. (1983) A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*; 24: 385–396.
31. Cordes J, Falkai P, Guse B et al. (2009) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of a sham-controlled, randomized multicenter study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 259 (suppl. 2): 189–197.
32. Daly M, Sutin AR, Robinson E. (2021) Depression reported by US adults in 2017–2018 and March and April 2020. *J Affect Disord*; 278: 131–135.
33. Davey K, Epstein CM. (2000) Magnetic stimulation coil and circuit design. *IEEE Trans Biomed Eng* 47 (11): 1493–1499.
34. De Berardis D, Campanella D, Gambi F et al. (2006) The role of C-reactive protein in mood disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol*; 19 (4): 721–725.

35. DiBernardo A, Lin X, Zhang Q, et al. (2018) Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. *BMC Psychiatry*; 18 (1): 352.
36. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. (2013) Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*; 151: 365–368.
37. Dinga R, Marquand AF, Veltman DJ, et al. (2018) Predicting the naturalistic course of depression from a wide range of clinical, psychological, and biological data: a machine learning approach. *Transl Psychiatry*; 8 (1): 241.
38. Donse L et al., (2018) Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stim* 2018; 11: 337–345.
39. Dostál V. (2011) Vztah demence a deprese. *Psychiatr praxi*; 12(4): 145–148.
40. Drevets WC. (2007) Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*; 1121: 499–527.
41. Ellenbogen JM, Hurford MO, Liebeskind DS et al. (2005) Ventromedial frontal lobe trauma. *Neurology*; 64 (4): 757.
42. Fabel K, Fabel K, Tam B et al. (2003) VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*; 18 (10): 2803–2812.
43. Fernandes BS et al. (2009) Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J. Psychiatr. Res*; 43: 1200–1204.
44. Fiala A, Drtílková I. (2015) Perspektivní možnosti využití rTMS v léčbě ADHD. *Čes a Slov Psychiatr*; 111(4): 180–184.

45. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. (2009) A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34 (5), 1255–1262.
46. Fitzgerald, PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*; 29 (6): 683–695.
47. Fowler M (1997). "Historical Beginnings of Theories of Electricity and Magnetism"
[https://web.archive.org/web/20080315042431/http://galileoandeinstein.physics.virginia.edu/more_stuff/E %26M_Hist.html](https://web.archive.org/web/20080315042431/http://galileoandeinstein.physics.virginia.edu/more_stuff/E%26M_Hist.html)
48. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, et al. (2006) Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*; 9 (6): 641–654.
49. Friedrich M. (2017) Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*; 317 (15): 1517.
50. Garnaat SL, Fukuda AM, Yuan S et al. (2019) Identification of clinical features and biomarkers that may inform a personalized approach to rTMS for depression. *Personalized Medicine in Psychiatry*; 17–18: 4–16.
51. Gaughran F, Payne J, Sedgwick PM et al. (2006) Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull*; 70 (3): 221–227.
52. GBD. (2015) Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, and others. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 388 (10053), 1545–1602.
53. GBD. (2018) Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with

disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*.

54. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. (2010) Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*; 67 (5): 507–516.
55. George MS, Taylor JJ, Short EB. (2013) The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current Opinion in Psychiatry* 26 (1), 13–18.
56. George MS, Wassermann EM. (1994) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and EKT. *Convuls Ther*, 10: 251–253.
57. Giacobbe P, Mithani K, Meng Y et al. (2020) Evaluation of the effects of rTMS on self-reported quality of life and disability in treatment-resistant depression: A THREE-D study. *J Aff Dis*; 268: 127–133.
58. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. (2011) 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 EKT*; 27 (1): 18–25.
59. Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz AM et al. (2016) Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry*; 1–5.
60. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. (2008). *The American Psychiatric Publishing textbook of psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
61. Hand E. (2016) Maverick scientist thinks he has discovered a magnetic sixth sense in humans. *The Science Magazine*.

62. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. (2009) *The Elements of Statistical Learning The Elements of Statistical Learning Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd edn. New York, NY: Springer New York: pp 536.
63. Hendl J. (2015) *Přehled statistických metod. Analýza a metaanalýza dat*. 5. vydání. Portál Praha. P. 734.
64. Hendrick H, McEwen BS, Ouderaa Fv. (2005) Metabolism, mood and cognition in aging: the importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiol Aging*; 26 Suppl 1: 1–5.
65. Hendrickx H, McEwen BS, Ouderaa Fv. (2005) Metabolism, mood and cognition in aging: the importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiol Aging*; 26. Suppl (1): 1–5.
66. Herbsman T, Avery D, Ramsey D et al. (2009) More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry*; 66 (5): 509–515.
67. Hewitt PL, Flett GL, Mosher SW. (1992) The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*; 14: 247–257.
68. Hoepfner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. (2011) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World Journal of Biological Psychiatry*; 12 (suppl 1): 57–62.
69. Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Moller HJ. (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases. *Hum Psychopharmacol*, 8: 361–365.
70. Holtzheimer PE, 3rd, Russo J, Claypoole KH et al. (2004) Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*; 19 (1): 24–30.

71. <https://vizhub.healthdata.org/epi/> retrieved 30.05.2020
72. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. (2016) Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry*; 3 (3): 243–250.
73. Iosifescu DV, Renshaw PF, Lyoo IK et al. (2006) Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*; 188: 180–185.
74. Johnson KA, Baig M, Ramsey D et al. (2013) Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul*; 6 (2): 108–117.
75. Johnstone T, van Reekum TM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. (2007) Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*; 27 (33): 8877–8884.
76. Kamarádová D, Praško J, Látalová K et al. (2016) Validizace české verze Beckova inventáře úzkosti. *Čes a slov Psychiat*; 112(4): 153–158.
77. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. (2012) Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*; 17: 1174–1179.
78. Kaster TS, Fitzgerald PB, Downar J et al. (2020) Considerable evidence supports rTMS for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*; 263: 549–551.
79. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. (2016) Testing a machine-learning algorithm to predict the persistence and severity of major depressive disorder from baseline self-reports. *Mol Psychiatry*; 21 (10): 1366–71.
80. Kessler RC, Warner CH, Ivany C et al. (2015) Predicting suicides after psychiatric hospitalization in US Army soldiers: the Army Study To Assess

- Risk and rEsilience in Servicemembers (Army STARRS). *JAMA Psychiatry*; 72(1): 49–57.
81. Kim J, Gorman J. (2005) The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*; 4: 335–347.
 82. Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. (2016) The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Occupational Stress among Health Care Workers: A Pilot Study. *Psychiatry Investigation*; 13(6): 622–629.
 83. King M, Walker C, Levy G et al. (2008) Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry*; 65 (12): 1368–76.
 84. Koenigs M, Huey ED. (2008) Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci*; 28 (47): 12341–12348.
 85. Koenigs M, Huey ED. (2008) Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci*; 28 (47): 12341–12348.
 86. Kopeček M, Tišlerová B, Sós P, Bareš M, et al. (2008) QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*; 29 (3): 295–302.
 87. Koukolík F. (2012) *Lidský mozek. 3. přepracované vydání*. Galén, Praha. Pp. 400.
 88. Kozelek P, Raboch J. (2004) Terapeutické výsledky repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) u skupiny nemocných chronickým únavovým syndromem (CFS). *Sborník přednášek a abstrakt. Česká psychiatrie a svět*. Praha: Galén; p. 116–117.
 89. Kučerová H, Příkryl R, Navrátilová P, Češková E, Ustohal L. (2008) Ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných s depresivní poruchou pomocí

rTMS v podmínkách jednoduše slepé, randomizované studie. Čes a slov psych; 104 (5): 224–229.

90. Kviatkovská K, Albrecht J, Papežová H. (2016) Psychogenní přejídání, současné a alternativní možnosti terapie. Čes a Slov Psych; 112 (6): 275–279.
91. Lambert MJ, Masters KS, Astle D. (1988) An Effect.size comparison of the Beck, Zung, and Hamilton Rating Scales for Depression: A Three-week and Twelve-week Analysis. Psychological reports; 63: 467–470.
92. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR et al. (2013) Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Mol Psychiatry; 18 (6): 692–699.
93. Leuchter AF, Cook IA, Hamilton SP et al. (2010) Biomarkers to predict antidepressant response. Curr Psychiatry Rep; 12(6):553–562.
94. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F et al. (2010) Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry; 14: 64–73.
95. Li CT, Wang SJ, Hirvonen J et al. (2010) Antidepressant mechanism of addition repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. J Affect Disord; 127, 1–3: 219–222.
96. Lin E, Chen PS. (2008) Pharmacogenomics with antidepressants in the STAR*D study. Pharmacogenomics; 9 (7): 935–946.
97. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. (2009) Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. Neuropsychopharmacol; 34(2): 522–534.
98. Liu B, Zhang Y, Zhang L, et al. (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a

- meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*; 14, 342.
99. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al. (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*; 64 (6): 461–467.
100. Lutter M, Nestler EJ. (2009) Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr*; 139 (3): 629–632.
101. Lyon L. (2020) THC and CBD: is medical cannabis overhyped or underprescribed? *Brain*; 143 (4): e34.
102. Maes M, Bosmans E, De Jongh R et al. (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*; 9 (11): 853–858.
103. Malberg JE, Platt B, Rizzo SJ et al. (2007) Increasing the levels of insulin-like growth factor-I by an IGF binding protein inhibitor produces anxiolytic and antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*; 32 (11):2360–2368.
104. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. (2010) Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*; 626 (1): 83–86.
105. Mezinárodní klasifikace nemocí. (2019; verze pro rok 2020) Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté decenální revize MKN-10 (Vyd. 5.). Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
106. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P et al. (2014) The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*; 19 (4): 444–451.
107. Miller AH, Maletic V, Raison CL. (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*; 65 (9): 732–741.

108. Minks E, Mareček R, Pavlík T, Ovesná P, Bareš M. (2011) Is the cerebellum a potential target for stimulation in Parkinson's disease? Results of 1 Hz rTMS on upper limb motor tasks. *Cerebellum*; 10 (4): 804–811.
109. Mir-Moghtadaei, Caballero R, Fried P. (2015) Concordance Between Beam F3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stim*; 8 (5): 965–973.
110. Mojtabai R. (2017) Nonremission and time to remission among remitters in major depressive disorder: Revisiting STAR*D. *Depression and Anxiety* 34 (12), 1123–1133.
111. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S et al. (2006) The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*; 11 (7): 680–684.
112. Murray CJ, Lopez AD. (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 349 (9063): 1436–1442.
113. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B et al. (2019) Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 364, 11079.
114. Nahas Z. (2003) Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. *J Psychiatry Neurosci*; 28 (5): 373–375.
115. Nemeroff CB. (2007) Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*; 68 (suppl 8): 17–25.
116. Nemeroff CB. (2012) Management of Treatment-Resistant Major Psychiatric Disorders. Oxford University Press.

117. Nie Z, Vairavan S, Narayan VA et al. (2018) Predictive modeling of treatment resistant depression using data from STAR*D and an independent clinical study. *PLoS One* 13 (6), e0197268.
118. Oscar-Berman M et Marinkovic K. (2003) Alcoholism and the Brain: An Overview. *Alcohol Research & Health*; 27(2): 125–133.
119. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME et al. (2002) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression: Relation between Efficacy and Stimulation Intensity. *Neuropsychopharmacology*; 27: 638–645.
120. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H et al. (1999) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy – refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*; 88 (3): 163–171.
121. Paillere Martinot ML, Martinot JL et al. (2011) Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*; 36 (13): 2710–2719.
122. Papakostas GI, Fava M. (2008) Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*; 10 (4): 439–451.
123. Pariante CM, Miller AH. (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*; 49 (5): 391–404.
124. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K. (1993) Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*; 89: 120–130.
125. Peng H. (2012) High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *Journal of aff dis*; 136 (3), 249–57.

126. Penninx BW, Nolen WA, Lamers F et al. (2011) Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*; 133 (1-2): 76–85.
127. Perlis RH. (2011) Betting on biomarkers. *Am J Psychiatry*; 168 (3): 234–236.
128. Pettit JW, Lewinsohn PM, Roberts RE et al. (2009) The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes. *Psychol Med*; 39 (3): 403–412.
129. Price JL, Drevets WC. (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*; 35 (1): 192–216.
130. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H et al. (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 49: 30–35.
131. Priori A, Bertolasi L, Dressler D et al. (1993) Transcranial electric and magnetic stimulation of the leg area of the human motor cortex: single motor unit and surface EMG responses in the tibialis anterior muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*; 89 (2): 131–137.
132. Prikryl R, Kučerová H. (2005) Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *J Psychopharmacol*; 19 (3): 313.
133. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H et al. (2013) A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophrenia research*; 149 (1-3): 167–173.

134. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E. (2011) Occurrence of Robust Psychotic Symptoms After Initial rTMS Treatment Session. *J EKT*; 27 (3): 265–266.
135. Quilty LC, Meusel LA, Bagby RM. (2008) Neuroticism as a mediator of treatment response to SSRIs in major depressive disorder. *J Affect Disord*; 111 (1): 67–73.
136. Raboch J, Anders M, Hellerova P, et al. (2014) In: *Psychiatry: recommended procedures for psychiatric care (in Czech)*. fourth ed. Prague: Psychiatric association CZMA; ISBN 978-80-260-5792-5.
137. Raboch J, Červený R. (2018) *Deprese*. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha: pp 17.
138. Ramsey SE, Engler PA, Stein MD. (2005) Alcohol Use Among Depressed Patients: The Need for Assessment and Intervention. *Prof Psychol Res Pr*; 36 (2): 203–207.
139. Reilly JP. (1998) *Applied Bioelectricity*. From electrical stimulation to electropathology. Springer-Verlag New York: pp 563.
140. Richieri R, Boyer L, Farisse J et al. (2011) Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 38 (9): 1715–1722.
141. Rossi S, Hallett M, Rossini PM et al. (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*; 120 (12): 2008–2039.
142. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. (2003) The 16-item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*; 54: 573–583.

143. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. (2006) Acute and longer-term outcome in depressed patients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163 (11): 1905–1917.
144. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatr* 163 (11), 1905–1917.
145. Sastre A, Graham C, Cook MR et al. (2002) Human EEG responses to controlled alterations of the Earth's magnetic field. *Clin Neurophysiol.* 113 (9): 1382–1390.
146. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Montuj MA. (2010) Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci USA*; 107 (24): 11020–11025.
147. Shelton RC, Miller AH. (2010) Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol*; 91 (4): 275–299.
148. Schmaal L, Marquand AF, Rhebergen D et al. (2015) Predicting the naturalistic course of major depressive disorder using clinical and multimodal neuroimaging information: a multivariate pattern recognition study. *Biol. Psychiatry*; 78 (4): 278–286.
149. Schmidt HD, Duman RS. (2007) The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*; 18 (5-6): 391–418.
150. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. (2011) Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*; 36: 2375–2394.

151. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. (2010) The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*; 55 (3): 126–135.
152. Skřont T, Hýža M, Ustohal L. (2020) Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě závislosti na stimulantech. *Ces a slov psychiatrie*; 116 (1): 38–46.
153. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM et al. (2000) Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*; 48: 1133–1141.
154. Sverak T, Albrechtova L, Lamos M, Rektorova I, Ustohal L. (2018). Intensive repetitive transcranial magnetic stimulation changes EEG microstates in schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research*, 193, 451–452.
155. Šoš P, Brunovský M, Bareš M, Kopeček M, Novák T, Tišlerová B, Krajča V. (2008) Prefrontal theta QEEG coherence value in resistant depressive disorder patients – one year follow up. In 15. International Pharmaco-EEG Society meeting, Rouffach 2008: 34–35.
156. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O et al. (2003) Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*; 170 (4): 429–433.
157. Ustohal L, Prikryl R, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E. (2011) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. *Act Nerv Super Rediviva*; 53 (1): 3–13
158. Ustohal L, Prikrylová Kučerová H, Prikryl R et al. (2014) Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy – randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie. *Cesk Slov Neurol N*; 77/110 (5): 602–607.

159. Ustohal L, Prikryl R. (2008) Kazuistika pacientky s obsedantně-kompulzivní poruchou a komorbidní depresivní poruchou léčených pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace. *Psychiatr. Prax*; 9 (6): 290–291.
160. Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. (2010) *Psychiat. pro Praxi*; 11 (3): 117–121.
161. Vogelzangs N, Beekman AT, Boelhouwer IG et al. (2011) Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *J Clin Psychiatry*; 72 (5): 598–604.
162. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, DeRijk RH et al. (2013) Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*; 38 (9): 1494–1502.
163. Wang JL, Patten S, Sareen J et al. (2014) Development and validation of a prediction algorithm for use by health professionals in prediction of recurrence of major depression. *Depress Anxiety*; 31 (5): 451–457.
164. Wiersma JE, van Oppen P, van Schaik DJ et al. (2011) Psychological characteristics of chronic depression: a longitudinal cohort study. *J Clin Psychiatry*; 72 (3): 288–294.
165. World Health Organization. (2008). The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>
166. World Health Organization. (2017b) Depression.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
167. World Health Organization. (2017a) Depression and other common mental disorders. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1/>
168. Wu LQ, Dickman JD. (2012) Neural Correlates of a Magnetic Sense. *Science*; 336 (6084): 1054–1057.

169. Zheng A, Yu R, Du W et al. (2020) Two-week rTMS-induced neuroimaging changes measured with fMRI in depression. *J Aff Dis*; 270: 15–21.
170. Zung WWK. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatr*; 12 (1): 63–70.

Příloha č. 1 - Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (SDS).

	Nikdy nebo zřídka	Někdy	Dosti často	Velmi často nebo stále
1. Jsem smutný, skleslý, sklíčený	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Nejlépe se cítím ráno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
3. Bývá mi do pláče nebo dokonce pláču	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. V noci špatně spím	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Mám stejnou chuť k jídlu a jím jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
6. Sexuální život a myšlenky na něj mi činí potěšení jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
7. Všiml/a jsem si, že ubývám na váze	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Mám potíže se zácpou	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Mívám rychlý tep nebo bušení srdce	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Jsem unavený/á bez zjevné příčiny	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Moje myšlení je jasné jako vždy dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
12. Všechny obvyklé činnosti zvládám bez problémů	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
13. Cítím nepokoj a nevydržím v klidu	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Do budoucna nahlížím s nadějí	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
15. Bývám podrážděný/á	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. Není pro mě problém rozhodnout se	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
17. Cítím, že jsem užitečný/á a potřebný/á	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
18. Cítím, že žiji naplno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
19. Mám pocit, že pro ostatní by bylo lépe, kdybych tu nebyl/a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
20. Těší mě stejné věci tak jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Interpretace hodnot: Konverze součtu bodů na SDS index

Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index
20	25	32	40	44	55	56	70	68	85
21	26	33	41	45	56	57	71	69	86
22	28	34	43	46	58	58	73	70	88
23	29	35	44	47	59	59	74	71	89
24	30	36	45	48	60	60	75	72	90
25	31	37	46	49	61	61	76	73	91
26	33	38	48	50	63	62	78	74	93
27	34	39	49	51	64	63	79	75	94
28	35	40	50	52	65	64	80	76	95
29	36	41	51	53	66	65	81	77	96
30	38	42	53	54	68	66	83	78	98
31	39	43	54	55	69	67	84	79	99
								80	100

SDS index	Očekávaný/pravděpodobný klinický nálezn
Méně než 50	Normální, nejeví známky deprese
50 - 60	Přítomny známky minimální nebo lehké deprese
60 - 69	Přítomna středně těžká až těžká deprese
70 a více	Přítomna těžká až extrémně těžká deprese

Příloha č. 2 - Škála vnímaného stresu (PSS).

Otázky v tomto dotazníku se týkají vašich pocitů a myšlenek v posledním měsíci. U každé jednotlivé položky prosím vyznačte, jak často jste se cítili nebo uvažovali.

	Nikdy	Skoro nikdy	Někdy	Často	Velmi často
1. Jak často Vás v posledním měsíci rozčílilo něco, co se stalo zcela neočekávaně?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Jak často jste v posledním měsíci nebyli schopni mít pod kontrolou důležité záležitosti ve Vašem životě?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Jak často jste se v posledním měsíci cítili nervózní a vystresovaní?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Jak často jste si v posledním měsíci byli jisti svými schopnostmi potýkat se s osobními problémy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Jak často jste měli v posledním měsíci pocit, že všechno šlo, jak by mělo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Jak často jste měli v posledním měsíci pocit, že jste se nemohli vypořádat se všemi záležitostmi, které jste museli řešit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Jak často jste zvládli v posledním měsíci kontrolovat svou vlastní podrážděnost?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Jak často jste měli v posledním měsíci pocit, že jste „nad věcí“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Jak často jste se v posledním měsíci rozčílili pro záležitosti nebo události, které byly mimo Vaši kontrolu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Jak často jste v posledním měsíci pociťovali, že se potíže hromadí tolik, že je nedovedete zvládnout?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Příloha č. 3 – Zkrácený inventář depresivních příznaků (QIDS-SR).

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)
<p style="text-align: center;">THIS SECTION FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY.</p> <p>Questionnaire completed on visit date <input type="checkbox"/> or specify date completed: _____ DD-Mon-YYYY</p>
<p style="text-align: center;">Only the patient (subject) should enter information onto this questionnaire.</p>
<p>U KAŽDÉ POLOŽKY DOTAZNÍKU ZAŠKRTNĚTE JEDNU ODPOVĚĎ, KTERÁ NEJLÉPE VYSTIHUJE, JAK JSTE SE V UPLYNULÝCH SEDMI DNECH CÍTEL/A.</p> <p>1. Usínání:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/>0 Nikdy mi netrvalo déle než 30 minut, než jsem usnul/a.<input type="checkbox"/>1 V méně než 50 % případů (po 3 nebo méně dnů z uplynulých 7 dnů) mi trvalo nejméně 30 minut, než jsem usnul/a.<input type="checkbox"/>2 Ve více než 50 % případů (po 4 nebo více dnů z uplynulých 7 dnů) mi trvalo nejméně 30 minut, než jsem usnul/a.<input type="checkbox"/>3 Ve více než 50 % případů (po 4 nebo více dnů z uplynulých 7 dnů) mi trvalo déle než 60 minut, než jsem usnul/a. <p>2. Noční spánek:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/>0 V noci jsem se nebudil/a.<input type="checkbox"/>1 Každou noc jsem měl/a neklidný, lehký spánek a několikrát jsem se krátce probudil/a.<input type="checkbox"/>2 Nejméně jednou za noc jsem se probudil/a, ale opět jsem snadno usnul/a.<input type="checkbox"/>3 Budil/a jsem se častěji než jednou za noc a zůstal/a jsem vzhůru 20 minut nebo déle ve více než 50 % případů (po 4 nebo více dnů z uplynulých 7 dnů). <p>3. Předčasné probuzení:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/>0 Většinou jsem se nebudil/a dříve než 30 minut před okamžikem, kdy jsem musel/a vstávat.<input type="checkbox"/>1 Ve více než 50 % případů (po 4 nebo více dnů z uplynulých 7 dnů) jsem se budil/a dříve než 30 minut před okamžikem, kdy jsem musel/a vstávat.<input type="checkbox"/>2 Téměř vždy jsem se budil/a nejméně asi tak o jednu hodinu dříve, než jsem musel/a, ale nakonec jsem ještě usnul/a.<input type="checkbox"/>3 Budil/a jsem se nejméně asi tak o jednu hodinu dříve, než jsem musel/a, a pak už jsem nemohl/a usnout. <p>4. Nadměrný spánek:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/>0 Nespál/a jsem déle než 7-8 hodin za noc, ani jsem si pak přes den nezdříml/a.<input type="checkbox"/>1 Za dobu 24 hodin nespím déle než 10 hodin, včetně zdřímnutí.<input type="checkbox"/>2 Za dobu 24 hodin nespím déle než 12 hodin, včetně zdřímnutí.<input type="checkbox"/>3 Za dobu 24 hodin spím déle než 12 hodin, včetně zdřímnutí. <p>5. Pocit smutku:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/>0 Necítil/a jsem se smutný/á.<input type="checkbox"/>1 Smutný/á jsem se cítil/a v méně než 50 % případů (po 3 nebo méně dnů z uplynulých 7 dnů).<input type="checkbox"/>2 Smutný/á jsem se cítil/a ve více než 50 % případů (po 4 nebo více dnů z uplynulých 7 dnů).<input type="checkbox"/>3 Smutný/á jsem se cítil/a téměř celou tu dobu.

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)

U KAŽDÉ POLOŽKY DOTAZNÍKU ZAŠKRTNĚTE JEDNU ODPOVĚĎ, KTERÁ NEJLÉPE VYSTIHUJE, JAK JSTE SE V UPLYNULÝCH SEDMI DNECH CÍTIL/A.

Prosím vyplňte budto položku 6, nebo položku 7 (ne obě zároveň)

6. Menší chuť k jídlu:

- 0 Moje obvyklá chuť k jídlu se nezměnila.
- 1 Jedl/a jsem o něco méně často nebo menší porce jídla než obvykle.
- 2 Jedl/a jsem mnohem méně než obvykle a jenom, když jsem se o to snažil/a.
- 3 Za dobu 24 hodin jsem jedl/a jen zřídka a pouze, když jsem se o to s nesmírným úsilím snažil/a nebo když mě jiní lidé přesvědčovali, abych jedl/a.

7. Větší chuť k jídlu:

- 0 Moje obvyklá chuť k jídlu se nezměnila.
- 1 Cítil/a jsem, že jsem potřeboval/a jíst častěji než obvykle.
- 2 Pravidelně jsem jedl/a častěji nebo větší porce jídla než obvykle.
- 3 Cítil/a jsem nutkání se přejídat jak v obvyklou dobu jídla, tak mezi nimi.

Prosím vyplňte budto položku 8, nebo položku 9 (ne obě zároveň)

8. Snížení tělesné hmotnosti (za poslední dva týdny):

- 0 Moje tělesná hmotnost se nezměnila.
- 1 Cítím, jako bych trochu zhubnul/zhubla.
- 2 Zhubnul/zhubla jsem nejméně 1 kg.
- 3 Zhubnul/zhubla jsem nejméně 2 kg.

9. Zvýšení tělesné hmotnosti (za poslední dva týdny):

- 0 Moje tělesná hmotnost se nezměnila.
- 1 Cítím, jako bych trochu přibral/a.
- 2 Přibral/a jsem nejméně 1 kg.
- 3 Přibral/a jsem nejméně 2 kg.

10. Schopnost soustředění/rozhodování:

- 0 V mé obvyklé schopnosti se soustředit nebo rozhodovat nedošlo k žádné změně.
- 1 Občas jsem byl/a nerozhodný/á nebo jsem zjistil/a, že se má pozornost ztrácí.
- 2 Většinu času jsem se musel/a snažit, abych udržel/a pozornost nebo abych se rozhodl/a.
- 3 Nemohl/a jsem se soustředit natolik, abych mohl/a číst, nebo jsem nemohl/a učinit dokonce ani méně významná rozhodnutí.

11. Náhled na sebe:

- 0 Vnímал/a jsem se stejně hodnotný/á a potřebný/á jako ostatní lidé.
- 1 Obviňoval/a jsem se více než obvykle.
- 2 Byl/a jsem silně přesvědčen/a, že druhým lidem působím problémy.
- 3 Téměř neustále jsem přemýšlel/a o svých větších či menších chybách.

12. Myšlenky na smrt nebo sebevraždu:

- 0 Na smrt nebo sebevraždu jsem nemyslel/a.
- 1 Měl/a jsem pocit, že život je prázdný, nebo jsem pochyboval/a o tom, zda stojí za to žít.
- 2 Několikrát jsem v minulých 7 dnech několik minut myslel/a na sebevraždu nebo smrt.
- 3 Do určitých podrobností jsem přemýšlel/a o sebevraždě nebo smrti několikrát za den nebo jsem sebevraždu konkrétně plánoval/a nebo jsem se skutečně pokusil/a si vzít život.

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)

U KAŽDÉ POLOŽKY DOTAZNÍKU ZAŠKRTNĚTE JEDNU ODPOVĚĎ, KTERÁ NEJLÉPE VYSTIHUJE, JAK JSTE SE V UPLYNULÝCH SEDMI DNECH CÍTIL/A.

13. Všeobecný zájem:

- 0 V mém zájmu o jiné lidi nebo činnosti nenastala v porovnání s mým běžným stavem žádná změna.
- 1 Všiml/a jsem si, že se o lidi nebo činnosti zajímám méně.
- 2 Zjistil/a jsem, že se zajímám pouze o jednu nebo dvě z činností, kterými jsem se dříve zabýval/a.
- 3 O činnosti, kterými jsem se dříve zabýval/a, nemám prakticky žádný zájem.

14. Životní energie:

- 0 V úrovni mé obvyklé životní energie nedošlo k žádné změně.
- 1 Unavil/a jsem se snadněji než obvykle.
- 2 Musel/a jsem vyvinout velké úsilí, abych začal/a nebo dokončil/a své obvyklé každodenní činnosti (například nakupování, domácí úkoly, vaření nebo chození do práce).
- 3 Skutečně jsem nemohl/a vykonávat většinu svých obvyklých každodenních činností, protože jsem na to prostě neměl/a energii.

15. Pocit zpomalení:

- 0 Myslel/a jsem, mluvil/a jsem a pohyboval/a jsem se svým obvyklým tempem.
- 1 Zjistil/a jsem, že mám zpomalené myšlení nebo že můj hlas zní monotónně nebo nevýrazně.
- 2 Trvalo mi několik sekund, než jsem odpověděl/a na většinu otázek, a jsem si jistý/á, že mám zpomalené myšlení.
- 3 Abych byl/a schopen/a reagovat na otázky, často jsem musel/a vyvinout obrovské úsilí.

16. Pocit nervozity:

- 0 Neměl/a jsem pocit nervozity.
- 1 Často jsem byl/a nepokojný/á, mačkal/a jsem si ruce nebo jsem si potřeboval/a poposednout.
- 2 Měl/a jsem nutkání se pohybovat z místa na místo a byl/a jsem poměrně nervózní.
- 3 Občas jsem nebyl/a schopen/a zůstat sedět a potřeboval/a jsem popocházet.

Rush et al, Biol Psychiatry (2003) 54: 573-83.

EPI0905.QIDSSR

Potvrzují, že tyto informace jsou správné.

Iniciály pacienta/subjektu:

Datum:

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SCORE SHEET)

NOTE: THIS SECTION IS TO BE COMPLETED BY THE STUDY PERSONNEL ONLY.

_____ Enter the highest score on any 1 of the 4 sleep items (1-4)

_____ Item 5

_____ Enter the highest score on any 1 of the appetite/weight items (6-9)

_____ Item 10

_____ Item 11

_____ Item 12

_____ Item 13

_____ Item 14

_____ Enter the highest score on either of the 2 psychomotor items (15 and 16)

_____ **Total Score (Range: 0-27)**



Rush et al, Biol Psychiatry (2003) 54: 573-83.

EPI0905.QIDSSR

Příloha č. 4 – Beckův inventář úzkosti (BAI).

Zaznamenejte, prosím, odpověď na každou z 21 položek.	Vůbec	Mírně <i>Moc mě to nerušilo</i>	Středně <i>Bylo to nepříjemné, ale dalo se to vydržet.</i>	Vážně <i>Stěží jsem to vydržel(a).</i>
1. Mrtvění nebo mravenčení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Pocit horka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Vratkost nohou	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Neschopnost odpočinku	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Strach z nejhorší události	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Závrať nebo pocit na omdlení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Bušení srdce, zrychlený tep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Neklid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Zděšení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Nervozita	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Pocit dušnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Chvění rukou	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Třes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Strach ze ztráty kontroly	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Namáhavé dýchání	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Strach ze smrti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Panika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Trávicí potíže nebo bolesti břicha	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Pocit na omdlení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Zarudnutí v obličeji	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Pocení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Příloha č. 5 – Informované souhlasy.

	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 IČ 00064165, tel. 224961111 Informovaný souhlas	 IS-PSY-002
---	---	---

Psychiatrická klinika - 213

Jméno a příjmení: Test A aa Fiktivní Neexistuje3 **r. č.:** 000000000

Zákonný zástupce pacienta (jméno, příjmení):

Označení zdravotního výkonu (popřípadě několika výkonů):

REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE (rTMS)

Účel, povaha, předpokládaný prospěch, následky a možná rizika zdravotního výkonu:

rTMS je neinvazivní technologií (nenarušuje celistvost organismu), při které jsou přímo stimulovány neurony mozkové kůry principem magnetické indukce za použití krátkodobých pulsů silného magnetického pole. Dle povahy ovlivňovaného neuropsychiatrického onemocnění je používáno frekvencí nižších 1Hz při potřebě snížení aktivity a vyšších 1 Hz při potřebě zvýšení aktivity stimulované oblasti.

V případě některých neuropsychiatrických onemocnění jde o jedinou možnost využití stimulační léčby, oproti elektrokonvulzivní léčbě jde o výkon bez potřeby celkové anestézie prováděný ambulantní formou.

Za nevýhodu může být považována nutnost každodenní aplikace terapie po dobu 2-3 týdnů. Oproti běžné terapii léčivými přípravky nelze užit tuto metodu jako udržovací formu léčby.

Zcela ojediněle byl zaznamenán výskyt epileptických záchvatů, proto jakákoliv přítomnost záchvatovitých stavů v osobní historii pacienta nedovoluje provádět rTMS.

Jiné možnosti, jejich vhodnost, přínosy a rizika:

Dle povahy neuropsychiatrického onemocnění lze doporučit změnu či kombinaci medikamentózní léčby, pro léčbu depresivních poruch případně i elektrokonvulzivní léčbu.

Zdravotní výkon bude probíhat takto:

Prvním krokem je stanovení individuální hodnoty motorického prahu (nejnižší nutné stimulační aktivity) a zaměření místa stimulace za použití přiléhavé čepice. Motorický práh je standardním způsobem registrován při opakované aplikaci jednoho impulsu pomocí elektromyografie pravého m. abductor pollicis brevis (sval – dlouhý ohýbač palce). Vlastní terapeutická stimulace je aplikována 5x týdně po dobu 2-3 týdnů. První vyšetření trvá zhruba 1 hodinu a každá další aplikace kolem 20-30 minut, trvání jednoho výkonu určuje použitá stimulační frekvence.

Tento informovaný souhlas platí pro celou léčbu rTMS (série 10 - 15 výkonů) s tím, že pacient má právo kdykoliv v průběhu léčby souhlas zrušit.

Omezení a doporučení ve způsobu života s ohledem na zdravotní stav a případné změny zdravotní způsobilosti po provedení uvedeného zdravotního výkonu:

Údaje o možném omezení v obvyklém způsobu života a v pracovní schopnosti a případné změny zdravotní způsobilosti po provedení uvedeného zdravotního výkonu nejsou známy.

Další potřebná léčba:



Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
IČ 00064165, tel. 224961111

Informovaný souhlas



IS-PSY-002

Jméno a příjmení: Test A aa Fiktivní Neexistuje3

r. č.: 000000000

Vyjma naplánovaného léčebného postupu není třeba další léčby.

Prohlašuji, že lékař, který mi poskytl poučení, mi osobně vysvětlil vše, co je obsahem tohoto písemného informovaného souhlasu a měl jsem možnost klást mu otázky, na které mi řádně odpověděl. Prohlašuji, že jsem shora uvedenému poučení a informacím plně porozuměl a výslovně souhlasím s provedením tohoto zdravotního výkonu:

V případě, že pacient je **nezletilý nebo s omezenou svéprávností** a je přiměřeně rozumově a volně vespělý:

Prohlašuji, že jsem byl poučen v rozsahu, který je uveden výše.

Pokud pacientovi nebyly takové údaje poskytnuty, uvede se důvod jejich neposkytnutí:

V Praze dne

.....
podpis pacienta / zákonného zástupce

.....
jméno, příjmení a podpis lékaře

.....
*podpis nezletilého pacienta /
pacienta s omezenou svéprávností*

Pokud pacient / zákonný zástupce se nemůže s ohledem na svůj zdravotní stav podepsat:

Důvod, pro něž pacient / zákonný zástupce není schopen se podepsat:

Způsob, jak pacient / zákonný zástupce projevil svou vůli:

.....
jméno, příjmení a podpis svědka

verze číslo: 3 , platnost od: 15.5.2015

tisk: 10.5.2020



Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
IČ 00064165, tel. 224961111
SOUHLAS V AMBULANTNÍ PÉČI*



F-VFN-131

Psychiatrická klinika - 213

Jméno a příjmení: Test A aa Fiktivní Neexistuje3

r. č.: 000000000

Vážená paní, vážený pane,

vítáme Vás ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (dále jen VFN). Jsme připraveni Vám pomoci a usnadnit Vám pobyt a průběh léčení.

VFN je výukovým a vědeckým pracovištěm. Pod dohledem zdravotníků zde vykonávají svou praxi osoby připravující se k výkonu povolání (studenti, stážisti). Jejich výuka není možná bez Vaší spolupráce. Proto prosíme o pochopení, trpělivost a souhlas, aby tyto osoby mohly nahlížet do Vaší zdravotnické dokumentace a mohly být přítomné při poskytování zdravotních služeb Vaší osobě. **Uvedený souhlas máte právo odmítnout nebo svůj případný souhlas můžete kdykoliv odvolat.**

Souhlasím s přítomností osob připravujících se na výkon povolání včetně **nahlížení do zdravotnické dokumentace.** ano ne

Pro vědecké a výukové účely je nezbytné, aby zdravotničtí pracovníci VFN měli přístup do Vaší zdravotnické dokumentace a mohli si z ní pořizovat potřebné výpisy a kopie. Použité údaje v takovém případě mohou být uveřejněny pouze v anonymizované podobě, ze které nelze poznat Vaši identitu. **Uvedený souhlas máte právo odmítnout nebo svůj případný souhlas můžete kdykoliv odvolat.**

Souhlasím s výše uvedeným zpracováním mých osobních údajů. ano ne

Prohlašuji, že si přeji, aby **níže uvedené osoby** byly oprávněny:

1. získat informace o mém zdravotním stavu,
2. nahlížet do mé zdravotnické dokumentace (ZD) a pořizovat si z ní kopie nebo výpisy,
3. vyslovit souhlas či nesouhlas s poskytováním zdravotních služeb, nebudu-li toho s ohledem na svůj zdravotní stav schopen/a (zástupný souhlas).

Jméno a příjmení, vztah k pacientovi, kontakt Rozsah informace (vše/specifikace rozsahu)	Získání informace o zdravotním stavu (ad 1)	Nahlížení do ZD (ad 2)	Kopie, výpisy (ad 2)	Zástupný souhlas (ad 3)
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Prosíme Vás o určení způsobu informování Vás/Vámi určené osoby:

osobně telefonicky, e-mailem, SMS, faxem

Heslo pro komunikaci (které sdělíte určené osobě sám/sama):

Zakazuji poskytovat informace o mém zdravotním stavu těmto osobám:

Jméno a příjmení	Vztah k pacientovi

V Praze dne: 12.5.2020 podpis pacienta/jméno a podpis zákonného zástupce jméno a podpis
a jeho vztah k pacientovi/jméno a podpis opatrovníka zdravotnického pracovníka

verze číslo: 3 , platnost od: 1.2.2017

tisk: 12.5.2020

* Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách

Strana 1 z 1



Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
IČ 00064165, tel. 224961111
SOUHLAS S HOSPITALIZACÍ*



Psychiatrická klinika - 213

Jméno a příjmení: Test A aa Fiktivní Neexistuje3

r. č.: 000000000

Vážená paní, vážený pane,

vítáme Vás ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (dále jen VFN). Jsme připraveni Vám pomoci a usnadnit Vám pobyt a průběh léčení.

Beru na vědomí, že jsem povinen/na:

- dodržovat navržený individuální léčebný postup,
- řídit se vnitřním řádem, se kterým jsem byl/a seznámen/a,
- dodržovat režim podávání léčivých přípravků na oddělení, tj. bez vědomí a svolení lékaře nemůžu užívat léky, které jsem si přinesl/a; přinesené léky v originálním balení odevzdám zdravotnickému personálu s tím, že mi budou podávány pouze jeho prostřednictvím a zbylé při propuštění vráceny,
- pravdivě informovat ošetřující zdravotnické pracovníky o dosavadním vývoji svého zdravotního stavu, včetně informací o infekčních nemocech, o zdravotních službách prováděných jinými poskytovateli, o užívání léčivých přípravků, včetně užívání návykových látek, a dalších skutečnostech podstatných pro poskytování zdravotních služeb,
- uhradit nemocnici cenu poskytnutých zdravotních služeb, které jsou nehrzené nebo jen částečně hrazené ze zdravotního pojištění a byl/a jsem předem o této skutečnosti informován/a a souhlasil/a jsem s poskytnutím uvedené zdravotní služby.

VFN je výukovým a vědeckým pracovištěm. Pod dohledem zdravotníků zde vykonávají svou praxi osoby připravující se k výkonu povolání (studenti, stážisti). Jejich výuka není možná bez Vaší spolupráce. Proto prosíme o pochopení, trpělivost a souhlas, aby tyto osoby mohly nahlížet do Vaší zdravotnické dokumentace a mohly být přítomné při poskytování zdravotních služeb Vaší osobě. **Uvedený souhlas máte právo odmítnout nebo svůj případný souhlas můžete v průběhu hospitalizace kdykoliv odvolat.**

Souhlasím s přítomností osob připravujících se na výkon povolání včetně **nahlížení do zdravotnické dokumentace.** ano ne

Pro vědecké a výukové účely je nezbytné, aby zdravotničtí pracovníci VFN měli přístup do Vaší zdravotnické dokumentace a mohli si z ní pořizovat potřebné výpisy a kopie. Použité údaje v takovém případě mohou být zveřejněny pouze v anonymizované podobě, ze které nelze poznat Vaší identitu. **Uvedený souhlas máte právo odmítnout nebo svůj případný souhlas můžete v průběhu hospitalizace kdykoliv odvolat.**

Souhlasím s výše uvedeným zpracováním mých osobních údajů. ano ne

Byl jsem seznámen/a s možností uložení cenností do trezoru nemocnice/pracoviště, kde jsem hospitalizován/a. Beru na vědomí, že není v možnostech pracoviště zabezpečit proti odcizení, ztrátě nebo poškození můj majetek proti odcizení, ztrátě nebo poškození, který jsem nepředal/a do úschovy. Pokud si tento majetek ponechávám ve své dispozici a zavazuji se o něj pečovat tak, aby nedošlo k jeho odcizení, ztrátě nebo poškození.

Dále prohlašuji, že mnou **vnesené elektrické spotřebiče** jsou ve stavu, který umožňuje jejich bezpečné používání a přejímám odpovědnost za případné škody, včetně újm na zdraví, způsobené jejich nesprávnou funkcí (holicí strojek, vysoušeč vlasů, rádio, televize, počítač, nabíječka na telefon apod.).



Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
IČ 00064165, tel. 224961111
SOUHLAS S HOSPITALIZACÍ*



F-VFN-100

Prohlašuji, že si přeji, aby níže uvedené osoby byly oprávněny:

1. získat informace o mém zdravotním stavu,
2. nahlížet do mé zdravotnické dokumentace (ZD) a pořizovat si z ní kopie nebo výpisy,
3. vyslovit souhlas či nesouhlas s poskytováním zdravotních služeb, nebudu-li toho s ohledem na můj zdravotní stav schopen/a (zástupný souhlas).

Jméno a příjmení, vztah k pacientovi, kontakt Rozsah informace (vše/specifikace rozsahu)	Získání informace o zdravotním stavu (ad 1)	Nahlížení do ZD (ad 2)	Kopie, výpisy (ad 2)	Zástupný souhlas (ad 3)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Prosíme Vás o určení způsobu informování Vás/Vámi určené osoby:

osobně telefonicky, e-mailem, SMS, faxem

Heslo pro komunikaci (které sdělíte určené osobě sám/sama):

Vzdávám Nevzdávám

se možností na podání informace o mém zdravotním stavu.

V případě, že bych se vzdal/a možnosti na podání informace o mém zdravotním stavu, určuji, aby osobou, které má být informace o mém zdravotním stavu podána, byla:

Jméno a příjmení	Vztah k pacientovi

Zakazuji poskytovat informace o mém zdravotním stavu těmto osobám:

Jméno a příjmení	Vztah k pacientovi

Byl/a jsem lékařem srozumitelně informován/a o důvodech hospitalizace a na základě podaných informací **souhlasím s hospitalizací**. Prohlašuji, že jsem byl/a **seznámen/a s právy pacienta**, která si mohu během celé hospitalizace znovu vyžádat u ošetrovatelského personálu.

V Praze dne: 12.5.2020 _____
podpis pacienta/jméno a podpis zákonného zástupce _____ jméno a podpis
a jeho vztah k pacientovi/jméno a podpis opatrovníka _____ zdravotnického pracovníka

Jestliže pacient není schopen ze zdravotních důvodů záznam podepsat, uveďte způsob, jak pacient projevils svou vůli:

--

Jméno a příjmení svědka:

--

_____ podpis svědka

verze číslo: 14 , platnost od: 1.2.2017

tisk: 12.5.2020

* Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách

Strana 2 z 2

Tiskněte oboustranně!