

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Jakub Albrecht

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

Autoreferát k disertační práci

Praha, 2021

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze.

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dní před konáním obhajoby zveřejněná k nahlédnutí veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. LF UK.

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.

Související 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 Stimul*; 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 Psychiatr*; 113 (6): 268–277.
- **Albrecht J**, Anders M, Raboch J. (2016) Klinické hodnocení a praxe repetitivní transkraniální magnetické stimulační 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 stimulační v léčbě neuropsychiatrických onemocnění – protokoly a lokalizace. *Čes a Slov Psychiatr*; 113 (4): 158–165.
- **Albrecht J**, Šmotek M, Anders M. (2014) Soudobé možnosti využití transkraniální stimulační 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 stimulační 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.**

Abstrakt

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 sebeposuzovací 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 ≥ 10 % oproti výchozímu stavu; v **PSS** o 4 body ($29 \pm 5,34$ na $25 \pm 5,90$) a 62 % ≥ 10 %; v **BAI** 4 body ($46 \pm 13,72$ na $42 \pm 11,51$) a 54 % ≥ 10 %; v **QIDS-SR** 6 bodů ($17 \pm 3,91$ na $11 \pm 5,05$) a 72 % ≥ 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 ($p = 0,0175$).

Diskuse: 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 komorbidit 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 těží z TMS v augmentační strategii s minimálním předčasným ukončením léčby. Vnímaný subjektivní účinek byl výrazný a většinou 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.

Úvod

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 socioekonomickým i kulturním dopadům. Depresivní porucha se stává jednou z hlavních příčin invalidity v celosvětovém měřítku (Friedrich MJ, 2017).

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 přízpusobení) 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 nezařazením 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.

Některé zdroje uvádí, že pouze asi jen 1/3 pacientů je adekvátně léčena, a z nich jen 1/3 dosáhne remise po první antidepressivní 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 antidepressiv. 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).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

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 antidepresivy 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 indukován 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.

Účinnost rTMS v léčbě depresivního syndromu

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. sub-prahová stimulace (90 % MT) a 3. nízkoenergetická (sham) stimulace. Stimulace sestávala z 10 sezení, při HF rTMS o frekvenci 10 Hz, 1500 stimulů v oblasti DLPFC. Byla popsána redukce depresivní symptomatiky 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 dvojité 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 (Arms M, 2012) při použití HF a LF-rTMS DLPFC v kombinaci s psychoterapií byla stanovena celková míra responze 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 vyplývalo, 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 kordanci 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 dvojité 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 jevílo 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 i-TBS 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, neurotransmiterových systémů, neurotrofních faktorů a zánětlivých parametrů. Zobrazovací metodami lze prokázat metabolické změny (Baeken CH et al., 2011).

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

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, ožřejmit 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 religiozní 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).

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).

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 antidepressivní 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-eko-demografické) 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:

Z oblasti účinnosti a tolerability,
faktory potenciálně prediktivní hodnoty,
vliv současně užívané medicace,
z oblasti osobnostní komorbidity,
korelace použitých škál,
porovnání s vlastními předchozími daty.

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, konkomitanti farmakologické léčbě, dalších diagnózách a informacích o průběhu léčby za použití standardizovaných a validizovaných sebesposuzovacích 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 deklarací z roku 1975, ve znění revize z roku 2008.

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).

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.

V dalším kroku pacienti vyplnili čtyři různé sebesposuzovací dotazníky týkající se depresivního prožívání a vnímání stresu: Zungova sebesposuzovací 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 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 kopolární 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 psychologický stav byl zhodnocen i klinickým psychiatrickým vyšetřením.

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 sebeposuzovací 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 přerušeni léčby pro nesnášenlivost metody bylo jen 5,8 % (tři z 51).

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).

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 stále 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 schizoaftivní poruchou, depresivním typem (F25.1, z nichž nikdo nejevil floridní psychotické příznaky).

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“).

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).

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.

Výsledky

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

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 $p = 0,0000$).

V čase T1 došlo u 59 % pacientů ke snížení celkového skóre 10 a více procent od výchozí hodnoty. 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. Výchozí hodnoty SDS byly rozloženy srovnatelně napříč diagnostickými skupinami (ANOVA $p = 0,6555$).

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

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 $p = 0,3925$). 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, $p = 0,1328$).

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 $p = 0,1505$).

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 $p = 0,8599$).

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 $p = 0,6923$).

Výsledná procentuální míra response 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 $p = 0,5677$). Na výslednou procentuální míru response neměla přítomnost nebo nepřítomnost úzkostné komorbidity statisticky signifikantní vliv (t-test $p = 0,6624$).

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 response u pacientů užívajících benzodiazepiny, výsledek ale nebyl statisticky signifikantní (t-test $p = 0,0815$).

Prekvapivě byla nalezena statisticky signifikantní procentuální míra response u pacientů současně užívajících antikonvulzivní medikaci (7,21 % průměrné zlepšení u pacientů bez antiepileptik versus 15,94 % průměrné procentuální míry response u pacientů s antiepileptiky, t-test $p = 0,0340$).

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 response o 4 body (průměr 3,54; párový t-test $p = 0,0000$). V čase T1 došlo u 62 % pacientů k responzi vyjádřené poklesem o 10 a více procent oproti hodnotě v T0. Žádné další statisticky významné korelace ani trendy mezi jednotlivými proměnnými (analogicky k předchozí kapitole SDS) nebyly objeveny.

Výchozí hodnota QIDS-SR v čase T0 měla medián 17 bodů (průměr = 17,44; SD 3,91). Výsledný skór 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 $p = 0,0000$). V čase T1 došlo u 72 % pacientů k poklesu o 10 a více procent oproti hodnotě v T0. Žádné další statisticky signifikantní korelace (analogicky k SDS) nebyly objeveny.

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 $p = 0,0048$). U pacientů se somatickou komorbiditou nebyl statisticky signifikantní rozdíl ve vstupní hodnotě BAI (t-test $p = 0,6500$). Celková procentuální míra response byla v BAI lepší u pacientů se somatickou komorbiditou (t-test $p = 0,0175$).

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 $p = 0,9998$).

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

Benzodiazepiny neovlivnily motorický práh, a tedy ani podávanou stimulační energii (t-test $p = 0,2391$). Hypnotika neovlivnila MT ani podávanou energii (t-test $p = 0,2449$). 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 práhu, a tím i snížení podávané energie, byla SNRI (venlafaxin, t-test $p = 0,0241$).

Diskuse

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 sebespozovací 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; $p = 0,0000$). U 59 % pacientů se snížila subjektivně vnímaná míra depresivní symptomatiky o 10 a více procent od výchozí hodnoty. 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; $p = 0,0000$). U 62 % pacientů se snížila subjektivně vnímaná míra stresu o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě.
- **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; $p = 0,0000$). U 72 % pacientů došlo ke snížení vnímané depresivní symptomatiky o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě.
- **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; $p = 0,0048$). U 54 % pacientů došlo k poklesu úzkostné symptomatiky o 10 a více procent oproti výchozí hodnotě. 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.

P1a míra přerušeni léčby pro intoleranci je nízká.

Ve výsledku došlo k přerušeni 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).

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, dyslipidémií, arteriální hypertenzí a diabetem mellitem 2. typu pociťovali 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 komorbidity 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 $p = 0,0806$).

P2i 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 $p = 0,4764$).

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 práhu 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 $p = 0,0241$).

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 – smíšená 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 $p = 0,8539$).

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.

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.

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 nízkooenergetického 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 soubor reálných pacientů tak, jak byli referováni do naší laboratoře.

Za hlavní limitující faktory studie považujeme absenci randomizace a kontroly proti placebu. 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 stimulační léčby.

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 neurofyzilogické (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 stimulační léčby. 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 iniciačního 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.

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 sebespozovací 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 nezávažnějších 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.

Použitá literatura

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 stim*; 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, Hejzl 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) Transkraniální magnetická stimulace. *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, Sutín 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://galileoandstein.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/cpi/> 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, Příkrýl R, Navrátilová P, Česková 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 add-on 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. Neuropsychopharmacology; 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 under-prescribed? 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 decennální 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 slo 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 cordance value in resistant depressive disorder patients – one year follow up. In 15. International Pharmacology-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.