



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Študijný program: doktorský

Študijný odbor: Lekárska psychológia a psychopatológia

MUDr. Jozef Buday

Metódy augmentácie elektrokonvulzívnej terapie

Methods of electroconvulsive therapy augmentation

Diplomová práca

Vedúci práce: doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Jakub Albrecht

Praha 2021

Zoznam publikácií autora s impact faktorom

Buday J, Albrecht J, Podgorná G et al. Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation? Brain Stimul. 2020 Nov-Dec;13(6):1631-1638.

Buday J, Albrecht J, Mareš T. et al. Brain Tumors and Electroconvulsive Therapy: A Literature Overview of the Last 80 Years. Front. Neurol. 2020; 11:723. IF=2,8

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Podgorná G, Žukov I, Kališová L, Raboch J, Anders M, A case report of pulmonary embolism during electroconvulsive therapy and its further application after somatic stabilization. Brain stim 2019. 2018-19 IF = 6,910

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Fabián V, Buday J, Raboch J, Anders M. Unusual set of adverse effects during right-unilateral ultra-brief electroconvulsive therapy led to the discovery of a brain tumor: A case report. J ECT 10.1097/YCT.0000000000000618 2019 IF=1,8

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Raboch J, Anders M. Transient aphasia after right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: A case report. Brain Stimul. 2018; 11(5): 1203-1204. 2018 IF = 6,120

Albrecht J, **Buday J**, Mareš T, Kališová L, Raboch J, Anders M. Lowering seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: a case report. Brain Stimul 2019 12(2) 781-784. 2019; IF = 6,910 doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.012

Albrecht J, Mareš T, **Buday J**, Raboch J, Anders M. Clinical observation of subjective efficacy of transcranial magnetic stimulation in pharmacoresistant depressive episodes occurring during various mental disorders. *Brain Stim.* 2019; 12 (2): 569-570. 2019 IF = 6,910

Mareš T, Albrecht J, **Buday J**, Ceresnakova S, Raboch J, Anders M. Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem. *Cesk a Slov Neurol N* 2019; 82(1): 37-47. 2017 IF = 0,508

Mares T, Ceresnakova S, Albrecht J, **Buday J**. et al. The onset of diabetes during transcranial direct current stimulation treatment of anorexia nervosa -a case report. *Frontiers in Psychiatry.* 2020; J ECT2020;36: 69–71. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00040 (IF akt. = 2.280)

Barancik M, Kura B, LeBaron TW, Bolli R, **Buday J**, Slezak J. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Antioxidants.* 2020; 9(12):1281.

Slezak J, Kura B, LeBaron TW, Singal KP, **Buday J**, Barancik M., “Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine”, *Current Pharmaceutical Design* (2021) 27: 610.

Čestné vyhlásenie

Vyhlasujem, že som túto prácu vypracoval samostatne, s riadnym uvedením a citovaním všetkých použitých prameňov a literatúry. Súčasne vyhlasujem, že práca nebola využitá na získanie iného alebo rovnakého titulu. Súhlasím s trvalým uložením elektronickej verzie práce v databáze systému medziuniverzitného projektu Theses.cz s cieľom sústavnej kontroly podobnosti kvalifikačných prác.

V Prahe 7. 3. 2021

MUDr. Jozef Buday

Identifikačný záznam

BUDAY, Jozef. Možnosti augmentácie elektrokonvulzívnej terapie. (Methods of electroconvulsive therapy augmentation). Praha 2021.

Dizertačná práca. Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta, Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK. Školiteľ: Anders, Martin.

Abstrakt

V teoretickej časti našej práce poskytujeme súdobý systematický literárny prehľad farmakologických a nefarmakologických metód augmentácie elektrokonvulzívnej terapie, ktorú zhodnocujeme na základe troch faktorov – ovplyvnenia výšky záchvatového prahu, dĺžky liečebného záchvatu a efektivity EKT meranej pomocou celkového počtu aplikácií a rýchlosti/množstva zmeny skóre na použitých vyhodnocovacích škálach. Zároveň uvádzame prehľad možných rizík a vedľajších účinkov, ktoré sú s jednotlivými metódami augmentácie spojené.

Vo výskumnej časti zhodnocujeme vplyv vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie na jednotlivé parametre liečby EKT. Ide o dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú randomizovanú štúdiu na vzorke 46 pacientov liečených EKT pre depresívnu symptomatiku. Počas EKT titrácie sme zaznamenali signifikantné zníženie záchvatového prahu v experimentálnej skupine, ktorá bola pred liečbou EKT stimulovaná HF rTMS, ide priemerne o pokles náboja o 34,55 %, z 34,23 mC na 22,4 mC, $p < 0,001$ (Wilcoxonov test). Neobservovali sme signifikantný vplyv HF rTMS na dĺžku záchvatu a efektivitu EKT. Naša práca potvrdzuje hypotézu, že aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie tesne pred EKT znižuje záchvatový prah, čo môže byť užitočné u niektorých typov pacientov.

Kľúčové slová: augmentácia EKT, rTMS a EKT, záchvatový prah

Abstract

In the theoretical part of our study, we provide a systematic review of contemporary methods (pharmacological and non-pharmacological) of ECT augmentation, as scored by three factors – manipulation of the seizure threshold, length of therapeutic seizures and the effect on ECT efficacy measured by the total number of ECT sessions and the rate/quantity of change on used objective/subjective scales. We also provide a summary of possible side effects and risks associated with the use of respective ECT augmentation methods.

In the research part of our study, we explore the effect of high frequency transcranial magnetic stimulation on the respective ECT parameters, in a double blinded, placebo controlled, randomised study on a sample of 46 patients treated for a major depressive episode. During ECT titration, we registered a significantly lower seizure threshold in the experimental group, an average decrease in charge by 34.55%, from 34.23mC to 22.4mC, $p < 0.001$ (Wilcox test). We have not observed a significant effect of HF rTMS on the length of seizure or ECT efficacy. Our study confirms the hypothesis, that the application of HF rTMS briefly before an ECT session reduces the seizure threshold, which might be useful in certain types of patients.

Keywords: ECT augmentation, rTMS and ECT, seizure threshold

Podakovanie

Ďakujem svojmu školiteľovi doc. MUDr. Martinovi Andersovi, Ph.D., prednostovi Psychiatrickej kliniky VFN a 1. LF UK za vedenie, rady a podporu počas celého postgraduálneho štúdia.

Podakovanie patrí aj MUDr. Jakubovi Albrechtovi, vedúcemu lekárovi Laboratória neurostimulačných metód VFN a 1. LF UK za podporu počas celej štúdie.

Práca by nemohla vzniknúť bez šikovných kolegov celého EKT tímu, menovite MUDr.

Gabriely Podgornej, MUDr. Tadeáša Mareša, MUDr. Thai Hong Le a MUDr. Pavla Doubka, ktorým som za pomoc veľmi vďačný. Za výpomoc pri štatistickom spracovaní ďakujem RNDr. Václavovi Čapkovi, Ph.D.

Chcem sa poďakovať bývalému prednostovi Psychiatrickej kliniky VFN a 1. LF UK, prof. MUDr. Jiřímu Rabochovi, DrSc., za podporu v čase, keď koncept štúdie vznikal.

Nakoniec sa chcem poďakovať svojej rodine za nekončiacu podporu počas postgraduálneho štúdia, menovite MUDr. Ivanovi Vrankovi, Ph.D., a jeho manželke RNDr. Stanislave Vrankovej, Ph.D. a mojim rodičom, doc. Ing. Jozefovi Budayovi, CsC., a Ing. Anne Budayovej.

Práca vznikla s podporou MH CZ-DRO VFN64165 a Q27/LF1.

OBSAH

1. Úvod.....	10
2. Ciele práce.....	11
3. Prehľad literatúry.....	12
3.1. Metodika literárneho prehľadu.....	12
3.2. Farmakologické možnosti augmentácie EKT.....	13
3.2.1. Aminofylín a Bemegrid.....	13
3.2.2. Klozapín.....	13
3.2.3. Kofeín.....	14
3.2.4. Flumazenil.....	15
3.2.5. Remifentanil.....	16
3.2.6. Ketamín.....	16
3.2.7. Theofylín.....	18
3.3. Nefarmakologické možnosti augmentácie EKT.....	19
3.3.1. Hyperventilácia.....	19
3.3.2. Transkraniálna magnetická stimulácia.....	21
3.3.3. Spánková deprivácia.....	21
4. Výskumná časť.....	22
4.1. Subjekty.....	22
4.2. Metodika.....	26
4.3. Štatistické metódy.....	28
4.4. Limitácie.....	28
4.5. Výsledky.....	30
4.6. Diskusia.....	36
5. Záver.....	41
6. Referencie.....	42
7. Prílohy.....	49

1. Úvod

Elektrokonvulzívna terapia (EKT) je dôležitou liečebnou modalitou, ktorá sa v psychiatrii používa už 80 rokov (44, 50). Napriek obrovskému technologickému pokroku a jej vysokej účinnosti sa však aj dnes objavujú pacienti, u ktorých EKT nemá dostatočný efekt. Táto rezistencia na liečbu je spôsobená predovšetkým prítomnosťou vysokého záchvatového prahu (ZP) (27). Možnosti augmentácie EKT u týchto jednotlivcov skúmali psychiatri prinajmenšom od 50. rokov minulého storočia (18). Augmentáciu EKT je možné dosiahnuť farmakologickou intervenciou tesne pred samotnou aplikáciou elektrického stimulu alebo nefarmakologickou cestou (hyperventilácia, spánková deprivácia). Až do dnešného dňa nebol vydaný ucelený štandardizovaný postup, ako EKT augmentovať u rezistentných pacientov.

Diplomová práca je rozdelená do dvoch častí – tou prvou je literárny prehľad súdobých možností augmentácie elektrokonvulzívnej liečby, v druhej skúmame novú metodiku zníženia záchvatového prahu prostredníctvom aplikácie vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie (HF rTMS). Naša práca je priamym nadviazaním na prípadovú štúdiu, ktorú sme publikovali v roku 2019 (2), kde sa nám podarilo prostredníctvom aplikácie rTMS u pacienta s extrémne vysokým ZP znížiť jeho hodnotu o polovicu.

2. Ciele práce

1. Poskytnutie prehľadného zhrnutia v súčasnosti používaných metód augmentácie EKT
2. Overenie nasledujúcich hypotéz
 - A. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred titračnou aplikáciou elektrokonvulzívnej liečby povedie k signifikantnému zníženiu záchvatového prahu.“
 - B. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred každou aplikáciou EKT povedie k predĺženiu liečebných záchvatov“
 - C. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred každou aplikáciou EKT následkom kumulatívneho efektu oboch modalít povedie k zvýšeniu efektivity liečby – subjekty liečené týmto protokolom budú potrebovať menší počet aplikácií EKT na dosiahnutie remisie a bude pozorovaný výraznejší efekt na Montgomeryho-Asbergerovej stupnici depresie.

3. Prehľad literatúry

3.1. Metodika literárneho prehľadu

Kvôli komplexite techniky dávkovania a hodnotenia účinnosti EKT je nutné na začiatku našej práce definovať, čo presne myslíme pod pojmom „augmentácia elektrokonvulzívnej terapie“. Špecialisti v oblasti EKT liečby týmto pojmom zvyčajne označujú ovplyvnenie 3 parametrov (27):

1. Zníženie záchvatového prahu (ZP)
2. Predĺženie dĺžky záchvatu (DZ)
3. Hodnotenie účinnosti liečby EKT (celkový počet EKT aplikácií, prípadne hodnotenie efektu liečby prostredníctvom objektívnych i subjektívnych afektívnych škál)

K sumarizácii dostupnej literatúry sme postupovali ako k nesystematickému prehľadovému článku. Prehľadali sme elektronické databázy PubMed, Google Scholar, Journal of ECT, Biological Psychiatry a Brain stimulation použitím kombinácie termínov „ECT“, „augmentation“. Do prehľadu literatúry sme zahrnuli najrelevantnejšie prípadové štúdie, komentáre, prehľadové články a klinické štúdie z posledných 40 rokov. Augmentačné metódy sme rozdelili do dvoch skupín – farmakologické a nefarmakologické, ktoré sme následne abecedne zoradili. Pri jednotlivých augmentačných stratégiách uvádzame súčasný stav znalostí o tom, ktoré z jednotlivých parametrov ovplyvňujú, a taktiež sumarizáciu výskytu nežiaducich účinkov a bezpečnosti používania. V prehľade je taktiež zahrnutý klopazín, ktorý je však určitým spôsobom samostatnou kapitolou, pretože na rozdiel od iných farmák je jeho použitie opisované predovšetkým v kontexte rezistentnej schizofrénie.

3.2. Farmakologické možnosti augmentácie elektrokonvulzívnej terapie

3.2.1. Aminofylín a Bemegrid

Vplyv aminofylínu, derivátu teofylínu, na EKT skúma zatiaľ iba hŕstka prác. V prvom prípade ide o sériu prípadových štúdií z roku 1999 od Sterna et al. (47), ktorá opisuje 14 pacientov, kde autori uvádzajú štatisticky signifikantné predĺženie záchvatov. V uvedenom článku nebol opisovaný efekt aminofylínu na účinnosť EKT alebo výšku ZP. Katagai (21) et al. v roku 2009 opisujú pacienta, u ktorého bol podaný najskôr aminofylín, no po výskyte nežiaducich účinkov (hypertenzná kríza, kardiálna arytmia) bolo jeho podávanie zmenené za bemegrid, pri ktorom opisovali predĺženie dĺžky záchvatu bez nutnosti ďalšieho navyšovania dávky EKT.

V prípade aminofylínu a bemegridu sú k dispozícii len jednotlivé prípadové štúdie, ktoré opisujú predĺženie záchvatového prahu. Pri podávaní aminofylínu sa opakovane vyskytli nežiaduce účinky – kardiálne arytmie a hypertenzia. V súčasnosti chýba veľká randomizovaná klinická štúdia, ktorá by potvrdila účinnosť a bezpečnosť týchto látok, preto sa neodporúča ich rutinné používanie pred EKT.

3.2.2. Klozapín

Kombinácia elektrokonvulzívnej terapie a klozapínu bola predmetom pomerne intenzívneho výskumu posledných 25 rokov v kontexte liečby rezistentnej schizofrénie. Grover et al. (15) v prehľadovom článku z roku 2015 zhŕňa 40 štúdií, ktoré sa tejto problematike venujú. Súčasná literatúra naznačuje, že kombinácia EKT a klozapínu je účinná prinajmenšom v krátkodobom horizonte u polovice pacientov s rezistentnou schizofróniou. Dáta o dlhodobej účinnosti tohto kombinovaného protokolu sú zatiaľ nekonzistentné, existujú iba jednotlivé

prípadové štúdie, ktoré opisujú dlhodobý pozitívny efekt kombinácie klozapínu a udržiavacej EKT liečby (mEKT). U malého množstva takto liečených pacientov sa objavili nežiaduce účinky ako delírium, tachykardia alebo prolongovaný záchvat s nutnosťou farmakologickej terminácie. Efekt klozapínu na dĺžku záchvatu a záchvatový prah nie je známy. Celkovo je konkomitantné používanie EKT a klozapínu u pacientov s rezistentnou schizofréniou považované za bezpečné.

3.2.3. Kofeín

Kofeín sa vo vedeckej literatúre objavuje konzistentne od 80. rokov minulého storočia ako efektívny spôsob predĺženia dĺžky terapeutického záchvatu. Poslednými prácami, ktoré skúmajú jeho vplyv na EKT, sú Pinkhasov et al. (2016) (37) a Bozymski et al. (2018) (6). V prvom prípade ide o sériu 12 prípadových štúdií, v ktorých autori opisujú priemerné predĺženie liečebných záchvatov o 48 %. V druhom prípade ide o retrospektívnu štúdiu vzorky 71 pacientov, ktorým bol podávaný pred aplikáciou EKT benzoát kofeín-sodný (BKS). Po podaní BKS došlo priemernému predĺženiu záchvatu o 24 s. V súčasnosti existujú zatiaľ iba dve randomizované štúdie, ktoré skúmajú vplyv kofeínu na účinnosť EKT, ide o práce Coffey et al. a Calev et al. (8, 9) V prvej menovanej nebol zistený signifikantný vplyv kofeínu na účinnosť EKT, Calev et al. však opisovali signifikantne kratší čas nutný na dosiahnutie remisie a pacienti v experimentálnej skupine dokonca dosahovali lepšie výsledky v kognitívnych testoch. Obidve štúdie však používali dávkovací protokol založený na výpočte podľa veku a išlo o relatívne malé vzorky pacientov, preto ich závery nie sú považované za konkluzívne. Taktiež zatiaľ nebol preukázaný signifikantný efekt podávania kofeínu na výšku záchvatového prahu.

Napriek dostatočne preukázanému vplyvu kofeínu na dĺžku záchvatu boli pozorované niektoré nežiaduce účinky jeho podávania. Ide predovšetkým o kardiálne arytmie, najčastejšie fibriláciu siení, výskyt prolongovaných záchvatov, agitácie a úzkostí. V štúdiu publikovanej Ennsom et al. (12), uskutočnenej na potkanoch, bolo dokonca preukázateľné poškodenie neuronálnej siete hippocampu pri kombinovanej aplikácii EKT/kofeínu, tieto výsledky však doposiaľ neboli replikované.

Celkovo sa dá uzavrieť, že kofeín preukázateľne predlžuje dĺžku záchvatu pri EKT, nemá však zrejme efekt na záchvatový prah alebo účinnosť EKT. Jeho používanie taktiež zvyšuje riziko kardiálnej arytmie, preto sa neodporúča jeho rutinné používanie.

3.2.4. Flumazenil

Flumazenil je ako látka, ktorá je antagonistom a antidotom benzodiazepínov, potenciálne zaujímavým kandidátom na augmentáciu EKT. V roku 1995 (17) bola opísaná prípadová štúdia pacienta, ktorý bol indikovaný na liečbu EKT, no pre značnú anxióznou symptomatiku užíval vysoké dávky benzodiazepínov. K reverzii antikonvulzívneho efektu BZD autori tomuto pacientovi tesne pred každou aplikáciou EKT podali intravenózne flumazenil, po ktorého podaní bolo možné indukovať adekvátne dlhé liečebné záchvaty. O 4 roky neskôr (24) bola publikovaná komparatívna, nezaslepená a nerandomizovaná štúdia 35 pacientov s kombinovaným protokolom EKT/flumazenil, ktorá taktiež potvrdzovala redukcii záchvatového prahu v porovnaní s pacientmi, ktorí flumazenil nedostali. V roku 2012 Yi et al. (56) publikovali prípadovú sériu 3 pacientov, u ktorých bol flumazenil použitý na úspešné zníženie záchvatového prahu a zvýšenie účinnosti EKT, u 2 z nich sa však rozvinuli reverzibilné príznaky zhodné s odvykacím stavom od benzodiazepínov. Zatiaľ chýba veľká randomizovaná

štúdiá, ktorá by potvrdila tieto efekty flumazenilu, z toho dôvodu sa neodporúča jeho rutinné používanie.

3.2.5. Remifentanil

Remifentanil je krátko pôsobiace opioidné analgetikum, ktoré sa používa spolu s intravenóznymi anestetikami. V roku 2016 bola publikovaná metaanalýza Takekita et al. (49), ktorá zhŕňala 13 randomizovaných štúdií, ktoré sa venovali použitiu remifentanilu pri EKT. Remifentanil podľa týchto autorov nemá vplyv na výšku záchvatového prahu – jeho konkomitantné použitie s iným anestetikom vedie k zníženiu nutnej dávky na uvedenie pacienta do celkovej anestézie, a tým pádom pri niektorých typoch anestetík, predovšetkým pri súčasnom použití s propofolom, vedie k predĺženiu terapeutických záchvatov – ako ich motorickej zložky, tak na EEG. Ďalším zaujímavým efektom bolo pozorované signifikantné zníženie maximálneho systolického tlaku počas výkonu EKT v porovnaní so skupinami, ktoré dostali iba samostatné intravenózne anestetikum. V súčasnosti neexistuje štúdiá, ktorá by skúmala vplyv remifentanilu na účinnosť elektrokonvulzívnej terapie. Ďalším dôležitým faktorom je aj to, že v súčasnosti nie je zrejmé, aký má opakovaný úzus opioidov vplyv na kogníciu. Štúdie, ktoré sú v súčasnosti dostupné, sú značne limitované a zahrňujú len malé množstvo pacientov, z toho dôvodu sa remifentanil zatiaľ nepoužíva v bežnej klinickej praxi.

3.2.6. Ketamín

Ketamín bol v posledných rokoch predmetom širokého vedeckého záujmu. Recentne sa objavovali práce, ktoré potvrdzovali jeho antidepresívne účinky a v rokoch 2007 a 2009 (26, 36) sa objavili prípadové štúdie, ktoré opísali dramaticky rýchle dosiahnutie remisie u 2 pacientov, kde počas EKT bola používaná ketamínová anestézia, čo naznačovalo veľmi sľubný

synergický efekt oboch liečebných modalít. Určitou komplikáciou je fakt, že používanie samostatnej ketamínovej anestézie môže viesť k niektorým závažným psychogénnym vedľajším účinkom, predovšetkým výskytu halucinácií, čo je u niektorých pacientov problematické. Tieto účinky ketamínu sú závislé od dávky, preto sa v majorite štúdií používa na augmentáciu EKT subanestetická dávka ako adjuvans k inému hlavnému anestetiku, najčastejšie barbiturátového typu. Zheng et al. v roku 2019 publikovali rozsiahlu metaanalýzu, ktorá zhŕňa 17 randomizovaných štúdií (57), ktoré skúmali vzťah medzi podávaním ketamínu a EKT. Autori potvrdzujú signifikantne väčšiu účinnosť kombinovanej liečby ketamín/EKT v prvých fázach liečby (1 – 2 týždne), avšak v end-point časoch jednotlivých štúdií už tento trend signifikantný nebol. Aplikácia ketamínu pred EKT teda zrejme spôsobuje rapídnejší nástup antidepresívneho efektu, čo môže mať potenciálne veľký význam pri liečbe jedincov, kde je rýchly nástup efektu veľmi žiadaný – napríklad akútne suicidálni alebo katatonickí pacienti. Objavili sa aj niektoré prípadové štúdie, ktoré poukazovali na možný neuroprotektívny efekt ketamínu pri konkomitantnej liečbe EKT, kde uvedení pacienti dosahovali lepšie skóre na neurokognitívnych testoch.

Ketamín sa javí ako sľubná augmentačná metóda EKT. Pri konkomitantnom používaní ketamínu a EKT bol opakovane pozorovaný rapídnejší nástup antidepresívneho efektu, väčšina randomizovaných štúdií však obsahuje pomerne malé vzorky pacientov, preto bude potrebný ďalší výskum tohto agens pred tým, než sa bude v liečbe rutinne používať.

3.2.7. Teofylín

Podobne ako ostatné xantíny (kofeín, aminofylín), aj teofylín bol v recentnom čase predmetom záujmu ako farmakologickej možnosti augmentácie EKT. Poslednými snahami sú retrospektívne štúdie od Tzabazis et al. (2017) a Kemp et al. (2015) (22, 54), ktoré potvrdzujú, že aplikácia teofylínu pred EKT signifikantne predlžuje liečebné záchvaty. Efekt teofylínu na účinnosť EKT a výšku záchvatového prahu nie je známy. V literatúre sa objavujú prípadové štúdie, ktoré opisujú pomerne závažné nežiaduce účinky jeho podávania, ide predovšetkým o výskyt status epilepticus. V prípade konkomitantného podávania EKT a teofylínu niektorí autori odporúčali sledovať sérovú hladinu teofylínu a udržiavať ju pred aplikáciou EKT na hladine nižšej ako 20 µg/ml, na minimalizáciu rizika prolongovaného záchvatu. Podobne ako v prípade ostatných xantínov spomínaných v našej práci sa neodporúča jeho používanie v každodennej praxi.

3.3. Nefarmakologické možnosti augmentácie elektrokonvulzívnej terapie

3.3.1. Hyperventilácia

Pomerne konzistentným nálezom vo vedeckej literatúre je, že hypokapnia vyvolaná hyperventiláciou tesne pred stimuláciou EKT spôsobuje predĺženie terapeutického záchvatu. Podobne ako hyperventilácia, aj ingescia zvýšenej koncentrácie kyslíka pred EKT bola asociovaná s dlhším trvaním epileptiformnej aktivity (1, 10, 11), a to už v prvých experimentoch v roku 1953 (18). Jednotlivé štúdie sa však líšia v tom, ako výrazne hyperventilácia DZ predlžuje, zrejme z dôvodu veľkej interindividuálnej variability, ale aj v nejednotne aplikovaných technikách hyperventilácie a používaných anestetík či ich dávkovania. Efekt hyperventilácie na výšku záchvatového prahu už tak intenzívne preskúmaný nie je, Buj-Alvarez et al (7). referovali na malej štúdii až 45 % redukciu dávky aplikovaných stimulov, táto práca však nikdy nebola replikovaná. Niektorí autori tiež uvádzajú mierne pozitívny vplyv hyperventilácie na efektivitu EKT, napríklad práca Heack et al. (16), kde bol pozorovaný nižší počet potrebných EKT aplikácií na dosiahnutie remisie a skoršie prepustenie z nemocnice do ambulantnej starostlivosti, podobné štúdie sú však skôr ojedinelé a v súčasnosti nie je známe, nakoľko hyperventilácia ovplyvňuje účinnosť elektrokonvulzívnej terapie. Boli pozorované iba ojedinelé prípady vedľajších účinkov hyperventilácie pred EKT, išlo predovšetkým o prolongované záchvaty s nutnosťou farmakologickej intervencie. Teoreticky sa taktiež rozoberalo, že hypokapnia môže spôsobiť vazokonstrikciu koronárnych ciev a tým pádom zvýšiť riziko ischémie myokardu, v praxi sa však takýto prípad zatiaľ v literatúre neobjavil.

Hyperventilácia je bezpečnou nefarmakologickou metódou, ktorá preukázateľne predlžuje dĺžku liečebného záchvatu mechanizmom hypokapnie a hyperoxie, a podľa niektorých štúdií

zrejme znižuje aj záchvatový prah. Jedinou nevýhodou je, že v súčasnosti neexistuje protokol, ktorý by túto formu augmentácie štandardizoval.

3.3.2. Transkraniálna magnetická stimulácia

Hoci sa v literatúre teoreticky špekulovalo o možnosti ovplyvnenia záchvatového prahu TMS, prakticky sa prvé prípadové štúdie objavili až v rokoch 2018 (Rotharmel et al.) a 2019 (Albrecht et al.) (2, 43). V prípade francúzskeho tímu išlo o dva prípady, kde bola aplikovaná vysokofrekvenčná liečba rTMS pred začatím terapie EKT pri rezistentnej depresii. U prvého pacienta bolo aplikovaných celkovo 7 dávok HF rTMS, u druhého 10 (90 % CMT, 20 trainov, trvanie 1 trainu 2 s a intertrain interval 60 s). Autori následne opisovali dlhšie trvanie terapeutického záchvatu, zníženie záchvatového prahu a rýchlejší čas dosiahnutia remisie pri EKT v porovnaní s ich klinickou skúsenosťou, neposkytli však konkrétnu kontrolnú skupinu. V našej prípadovej štúdii v roku 2019 (2) sme opisovali aplikáciu HF rTMS u pacienta s extrémne vysokým záchvatovým prahom pred každým jednotlivým podaním EKT, kde došlo k zníženiu ZP o polovicu (celý článok dostupný v prílohe). Randomizovaná štúdia na väčšej vzorke pacientov doteraz chýbala.

3.3.3. Spánková deprivácia

Spánková deprivácia dlhšia ako 24 hodín má podľa niektorých autorov väčší efekt na neuronálnu excitabilitu ako hyperventilácia či stimulácia svetlom. Gilabert et al. v roku 2004 (13) publikovali zaujímavú štúdiu, kde spánkovú depriváciu využili ako metódu augmentácie EKT. Pacienti boli pred aplikáciou EKT udržiavaní 36 hodín bez spánku. Iniciálna dávka EKT bola rovnaká pre obe porovnávané skupiny pacientov, počas liečby došlo postupne k zníženiu aplikovanej dávky EKT pri experimentálnej skupine so zachovaním kvality aj adekvátnej dĺžky

záchvatov, pričom v kontrolnej skupine podľa očakávaní dochádzalo postupne k zvyšovaniu dávky EKT, pretože ich záchvatový prah sa postupne zvyšoval. Limitáciou tejto štúdie je však používanie prediktívneho dávkovania EKT podľa veku, pacienti neboli teda individuálne titrovaní. Navzdory tomu táto štúdia potvrdila, že spánková deprivácia má signifikantný efekt na redukcii záchvatového prahu – sú však potrebné ďalšie štúdie, predovšetkým také, ktoré používajú titračný model dávkovania EKT, ktoré by dokázali kvantifikovať silu tohto efektu. Nevýhodou tejto metódy je pomerne veľká záťaž pre pacienta (36 hodín spánková deprivácia pred každou aplikáciou EKT) aj personál, ktorý musí na týchto pacientov kontinuálne dohliadať, aby neupadli do spánku. Neboli pozorované vedľajšie účinky kombinovaného protokolu EKT a spánkovej deprivácie, neexistujú ani štandardizované protokoly používania tejto augmentačnej metódy, ktorá si však iste zasluhuje hlbší výskum.

4. Výskumná časť

4.1. Subjekty

Do štúdie bolo v roku 2019 zahrnutých 46 pacientov vo veku 18 až 74 rokov liečených pre depresívnu afektívnu poruchu – išlo o pacientov hospitalizovaných vo Všeobecnej fakultnej nemocnici VFN a 1. LF UK v Prahe, indikovaných na liečbu EKT. Štúdia bola schválená Etickou komisiou Všeobecnej fakultnej nemocnice VFN pod číslom 1933/18-S-IV.

Všetci pacienti spĺňali nasledujúce kritériá: vek 18 rokov a vyšší, celkové skóre rovné alebo vyššie ako 20 na Montgomeryho-Asbergerovej stupnici (MADRS), neabsolvovali žiadnu EKT liečbu v posledných 3 mesiacoch, neboli diagnostikovaní s neurologickým ochorením. Všetci účastníci štúdie boli počas priebehu štúdie hospitalizovaní a podpísali informovaný súhlas s hospitalizáciou aj súhlas s účasťou na štúdiu (40). Diagnosticky boli pacienti klasifikovaní podľa MKN-10, ich presné rozdelenie zhŕňa tabuľka 1. Celkový počet aplikácií EKT a podávaná konkomitantná liečba bola determinovaná ošetrojúcim psychiatrom a odvíjala sa od klinického stavu pacienta – počas samotnej liečby EKT nebola u žiadneho subjektu menená farmakologická liečba. Ošetrojúci psychiater bol zaslepený k príslušnosti subjektu ku kontrolnej/experimentálnej skupine.

Celkový finálny počet pacientov v štúdiu bol 44 (21 v experimentálnej a 23 v kontrolnej). V kontrolnej skupine bolo 16 žien a 7 mužov, v experimentálnej 11 žien a 10 mužov. Dvaja účastníci nakoniec neboli vo výsledkoch štúdie zahrnutí – jeden odmietol v EKT pokračovať, u druhého bola počas liečby zistená závažná neurologická komorbidita.

V oboch skupinách sme porovnali úzus benzodiazepínov (prepočítaný na ekvivalentnú dávku lorazepamu v miligramoch pomocou Ashtonovho manuálu) (34) – nebol zistený signifikantný

rozdiel. Porovnali sme zároveň užívanú konkomitantnú farmakologickú liečbu, kde nebol taktiež zistený signifikantný rozdiel v type podávaných liečiv v oboch skupinách (tab. 2).

Tab. 1 (základná charakteristika subjektov – pohlavie, vek, číselná diagnóza podľa MKN-10, ekvivalentná dávka benzodiazepínov prepočítaná na dávku lorazepamu, počiatkové a koncové celkové skóre MADRS)

	Experimentálna	kontrolná
N	21	23
pohl.	11 F/10M	M 16 F/7 M
vek	mean = 48,19, SD = 14,68	mean = 48,48, SD = 15,09
F063	0 áno/21 nie	2 áno/21 nie
F314	1 áno/20 nie	1 áno/22 nie
F321	4 áno/17 nie	4 áno/19 nie
F322	2 áno/19 nie	2 áno/21 nie
F323	0 áno/21 nie	5 áno/18 nie
F331	5 áno/16 nie	4 áno/19 nie
F332	8 áno/13 nie	4 áno/19 nie
F412	1 áno/20 nie	1 áno/22 nie
ekv/l	mean = 0,71, SD = 0,18	mean = 0,8, SD = 0,47

T0 MADRS	mean = 34,85,	SD = 6,95	mean = 30,74, SD = 8,81
T2 MADRS	mean = 13,14,	SD = 8,34	mean = 11,1, SD = 8,4

Tab. 2 (porovnanie farmakologickej liečby oboch skupín – pre porovnanie bol použitý Fišerov presný test)

	experimentálna	kontrolná	p-value	adjusted p-value
BZD	17 áno/4 nie	20 áno/3 nie	0,6927	1,0000
antie	7 áno/14 nie	8 áno/15 nie	1,0000	1,0000
hyp	1 áno/20 nie	1 áno/22 nie	1,0000	1,0000
Li	1 áno/20 nie	3 áno/20 nie	0,6086	1,0000
AP1	21 nie	23 nie		
AP2	14 áno/7 nie	13 áno/10 nie	0,5477	1,0000
AP3	21 nie	23 nie		
NaSSA	6 áno/15 nie	7 áno/16 nie	1,0000	1,0000
SARI	0 áno/21 nie 3	áno/20 nie	0,2341	1,0000
SSRI	7 áno/14 nie 7	áno/16 nie	1,0000	1,0000
SNRI	7 áno/14 nie	13 áno/10 nie	0,1434	1,0000
TCA	2 áno/19 nie	2 áno/21 nie	1,0000	1,0000

vort	2 áno/19 nie	1 áno/22 nie	0,5988	1,0000
antiH	3 áno/18 nie	0 áno/23 nie	0,1004	1,0000
Ago	2 áno/19 nie	1 áno/22 nie	0,5988	1,0000
kog	1 áno/20 nie	0 áno/23 nie	0,4773	1,0000

U oboch skupín zároveň nebol signifikantný rozdiel medzi použitou dávkou propofolu/sukcinylcholínu počas titrácie EKT.

Tab. 3 (porovnanie propofolu a sukcinylcholínu medzi oboma skupinami počas titrácie, Mann-Whitneyov test)

	p-value	adjusted p-value
propofol 1. vs. skupina	0.7899	1.0000
sukc 1. vs. skupina	0.9804	1.0000

4.2. Metodika štúdie

Ide o dvojito zaslepenú, randomizovanú štúdiu s placebo (sham) rTMS stimuláciou v kontrolnej skupine. Subjekty boli rozdelené do kontrolnej a experimentálnej skupiny prostredníctvom blokovej randomizácie s použitím randomizačného programu Sealed Envelope (46) (veľkosti blokov 2 a 4) – jeden spoluautor štúdie (TM) bol určený na priradovanie pacientov k jednotlivým blokom, iný spoluautor (JA) ako jediný uskutočňoval stimuláciu/sham stimuláciu (bol zaslepený k veľkosti blokov). Elektrokonvulzívny tím, subjekty, ošetrojúci psychiatri a rater boli zaslepení k príslušnosti pacienta ku kontrolnej alebo experimentálnej skupine.

Pred začatím liečby sme u každého pacienta zmerali kortikálny motorický prah (cortical motor threshold, CMT) pomocou Medelec Synergy EMG prostredníctvom techniky opísanej Rossini et al. (1994) (42). Pacienti boli po vysvetlení princípu TMS usadení do kresla. Na oblasť pravého abductor pollicis brevis (bruško + asociovaná šľacha) boli umiestnené dve jednorazové predgélované elektródy. Uzemňujúca elektróda bola umiestnená na volárnu stranu distálneho pravého predlaktia. Centrum cievky (Magstim Rapid D70 remote coil) bolo spočiatku umiestnené 5 cm laterálne vľavo od vertexu na interaurikulárnej línii, s rukoväťou v parasagitálnej rovine. Umiestnenie cievky bolo potom optimalizované na základe aplikácie pulzov a výsledného MEP zobrazenom cez softvér Medelec Synergy. Toto meranie bolo u každého pacienta začaté na úrovni 20 %, pri absencii MEP sme túto energiu navyšovali postupne po 5 %. CMT bol definovaný ako najnižšia intenzita stimulácie, pri ktorej aplikácia TMS (Magstim® Rapid) evokovala motorický evokovaný potenciál (MEP) v aspoň 5 z 10 aplikácií pulzov. U všetkých pacientov bol následne s použitím neuronavigácie (VisorTM2ST) na základe individuálnych natívnych MRI skenov mozgu identifikovaný dorzolaterálny prefrontálny kortex (DLFPC).

U subjektov alokovaných v kontrolnej skupine bola v časovom rozmedzí 30 – 80 minút pred každou aplikáciou EKT uskutočnená sham stimulácia DLFPC cievkou Magstim AirFilm Sham Coil (15 Hz, celkovo 900 pulzov rozdelených do 6 trainov, intertrain 60 s, trvanie 1 trainu 10 s). V prípade subjektov alokovaných v experimentálnej skupine bola v časovom rozmedzí 30 – 80 minút pred každou aplikáciou uskutočnená stimulácia DLFPC cievkou Magstim Airfilm Coil rapid s nasledujúcimi parametrami – 100 % nameraného CMT, 15 Hz, celkovo 900 pulzov rozdelených do 6 trainov, trvanie 1 trainu 10 s, intertrain bol automaticky vypočítaný prístrojom Magstim Rapid na základe intenzity stimulácie od 44 po 102 s.

Samotná EKT bola aplikovaná v celkovej anestézii (za prítomnosti anestéziologického tímu), indukovanej kombináciou propofolu a sukcinylcholínu. Pri titrácii EKT a počas ďalších aplikácií nebol zistený signifikantný rozdiel v ich dávkovaní medzi kontrolnou a experimentálnou skupinou. Všetci pacienti boli v priebehu procedúry ventilovaní 100 % kyslíkom. Pacienti neboli pred EKT hyperventilovaní. Aplikácia EKT prebiehala 3x za týždeň v alternujúce pracovné dni (pondelok, streda, piatok).

Záchvatový prah bol definovaný ako dávka stimulu, pri ktorej boli na zázname EEG jasné známky generalizovanej bilaterálnej záchvatovej aktivity – prítomnosť ostrých tranzientov zreteľne odlišiteľných od pozadia. EEG aktivita bola monitorovaná pomocou dvojkanálového, bifrontálneho umiestnenia EEG elektród. Aplikácia EKT bola uskutočňovaná v pravej unilaterálnej konfigurácii elektród (RUL) prístroja MECTA spECTrumTM. Záchvatový prah bol determinovaný prostredníctvom metódy „titrácie“ popísanej Sackeimom et al. (44) Pri prvej aplikácii bol najskôr aplikovaný titračný stimulus s veľkosťou náboja 9,6 mC (frekvencia 20 Hz, šírka pulzu 0,3 ms, výška amplitúdy 800 mA, čas aplikácie 1 s). Pokiaľ na EEG neboli zjavné známky epileptiformnej aktivity, tak táto dávka bola postupne navyšovaná na 19,2 mC (20 Hz,

0,3 ms, 800 mA, 2 s), 38,4 mC (20 Hz, 0,3 ms, 800 mA, 4 s) a 76,8 mC (20 Hz, 0,3 ms, 800 mA, 8 s). Po nájdení ZP boli pacienti pri druhej EKT aplikácii liečení dávkou, ktorá zodpovedala 6-násobku záchvatového prahu. V priebehu liečby bola táto dávka EKT tímom navyšovaná v závislosti od monitorovanej dĺžky záchvatu – v prípade, že dĺžka trvania epileptiformnej aktivity na EEG klesla u pacienta pod 15 s, tak pri nasledujúcej aplikácii bola dávka EKT navýšená. Vo všeobecnosti EKT tím navyšoval parametre v poradí – čas aplikácie, frekvencia, šírka pulzu, výška amplitúdy do dosiahnutia maxím v jednotlivých parametroch.

Na stratifikáciu závažnosti depresívnych príznakov sme použili škálu MADRS, ktorú administroval rater (GP). Táto škála bola použitá celkovo 3×, pred začiatkom liečby, po 5 kombinovaných aplikáciách TMS/EKT a pri ukončení liečby. Ošetrojúci psychiater pacienta kontroloval 2× denne na vylúčenie prípadných nežiaducich účinkov liečby.

4.3. Štatistické metódy

Pre porovnanie sledovaných veličín medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou bol použitý t-test, v prípade veličín, kde nebolo možné predpokladať normalitu rozdelenia, bol použitý Mann-Whitneyho U-test (Wilcoxon test). Rozdiely v zastúpení pohlaví boli testované pomocou χ^2 -testu. Za štatisticky významné boli považované dosiahnuté hladiny testov menšie ako 5 %. Analýzy boli uskutočnené v štatistickom balíčku R verzia 3.6.1 (R Core Team, 2019) (39).

4.4. Limitácie štúdie

Ako bolo už spomenuté vyššie, konkomitantná farmakologická liečba pacientov pred začatím liečby TMS/EKT bola determinovaná ošetrojúcim psychiatrom. Nemôžeme preto vylúčiť, že účastníci štúdie dostávali medikáciu, ktorá ovplyvňovala záchvatový prah, ide predovšetkým o úzus benzodiazepínov/antikonzulzív. Toto však nie je nutne závažnou limitáciou, ako už

poukázali autori iných štúdií, ktoré sa venovali problematike záchvatového prahu pri EKT, pretože títo pacienti sú reprezentatívnou vzorkou lokálnej komunity, ktorá podstupuje liečbu EKT (51).

Záchvatový prah bol titrovaný počas prvej aplikácie EKT, preto nemôžeme zhodnotiť, či efekt stimulácie rTMS trvá aj po zvyšok aplikácií EKT, vzhľadom na to, že pacienti neboli počas liečby retitrovaní. Budúce práce by mohli tento vzťah hlbšie preskúmať, napríklad retitráciou a opätovným zhodnotením ZP po piatej aplikácii rTMS/EKT.

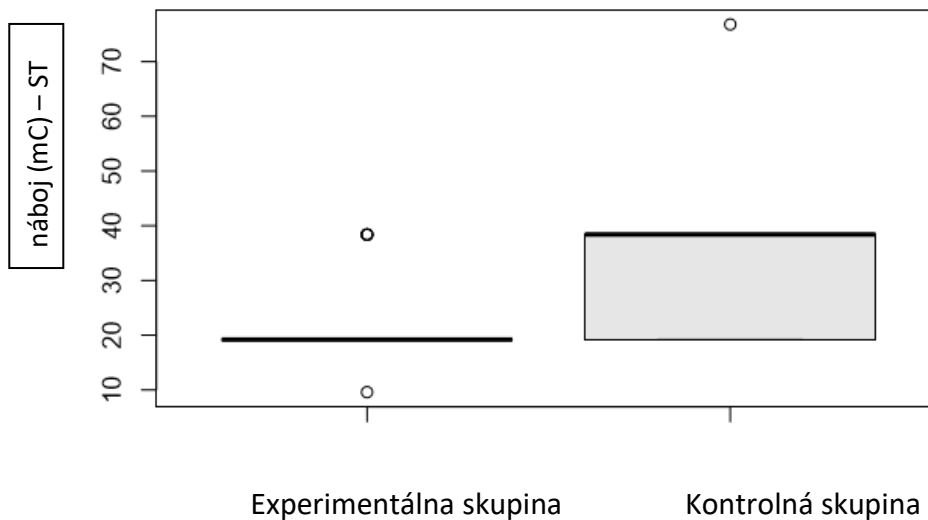
Limitáciou štúdie je aj pomerne veľká personálna náročnosť a zabezpečenie jednotného časového rozpätia medzi aplikáciou rTMS a EKT, ktoré sa pohybovalo v rozmedzí od 30 do 80 minút. Je možné, že kratší časový interval má výrazný vplyv na sledované parametre.

Štúdia je taktiež limitovaná v použitých psychometrických škálach – na stratifikáciu závažnosti depresívnych symptómov bola použitá škála MADRS. Ďalšie práce by mohli zahrnúť aj subjektívne, kognitívne a symptomatické škály, aby bol posúdený prípadný rozdiel v kognitívnej výkonnosti či prítomnosti vedľajších účinkov testovaných skupín.

4.5. Výsledky

Použitím Mann-Whitneyho U-testu (Wilcoxonovho testu) bolo v experimentálnej skupine preukázané štatisticky významné zníženie náboja v priemere o 34,55 % z 34,23 na 22,4, $p < 0,001$.

Obr. 1 (porovnanie záchvatového prahu medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou)



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
Exp,	9,6000	19,2000	19,2000	22,4000	19,2000	38,4000	8,2209	21	0
Kontr,	19,2000	19,2000	38,4000	34,2261	38,4000	76,8000	12,8882	23	0

Wilcoxon test: $p = 7e-04$

V ďalších sledovaných parametroch sme nepozorovali signifikantné rozdiely – nebol zistený signifikantný rozdiel v dĺžke záchvatu, celkovom počte aplikácií EKT, ani v efektívite liečby meranej pomocou škály MADRS (tab. 4).

Tab. 4 (signifikantný rozdiel bol zistený len pri záchvatovom prahu medzi oboma skupinami, pri ostatných parametroch – priemerná dĺžka záchvatu, zmena MADRS, počet aplikácií EKT nebol zistený signifikantný rozdiel, Wilcoxon test)

	p-value adjusted	p-value
náboj/mC vs. skupina	0,0007	0,0028
EEG endpoint vs, skupina	0,8225	1,0000
T0-T2 MADRS vs, skupina	0,8474	1,0000
Počet aplikácií EKT vs, skupina	0,3543	1,0000

Signifikantne nižší náboj bol zaznamenaný pri prvej liečebnej aplikácii EKT (kde aplikovaný 6x ZP). Počas ďalších EKT aplikácií nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel v použitom náboji medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou.

Tab. 5 (Priemerný náboj pri jednotlivých aplikáciách EKT s p-value Mann-Whitneyho testu od prvej terapeutickéj dávky EKT po poslednú aplikáciu EKT)

návšteva	experimentální (mean)	kontrolní (mean)	experimentální N	kontrolní N	p-value	adjusted p-value
1	135.3143	197.8435	21	23	0.0043	0.0599
2	243.2000	186.7636	21	22	0.2340	1.0000
3	259.2000	205.9636	20	22	0.4469	1.0000
4	238.0800	214.6909	20	22	0.4885	1.0000
5	245.7600	238.0800	20	20	0.8209	1.0000
6	264.0000	264.0000	16	16	0.9686	1.0000
7	259.9385	271.7538	13	13	0.7502	1.0000
8	259.2000	320.0000	12	9	0.5775	1.0000
9	277.3333	307.2000	9	6	0.8559	1.0000
10	257.8286	215.0400	7	5	0.5518	1.0000
11	384.0000	240.0000	3	4	0.1947	1.0000
12	358.4000	307.2000	3	2	0.7609	1.0000
13	384.0000	384.0000	3	1	1.0000	1.0000
14	460.8000	230.4000	1	1	1.0000	1.0000

Nebol zistený signifikantný rozdiel v počte pacientov, u ktorých došlo k navýšeniu liečebnej dávky EKT z pôvodnej aplikácie 6× ZP pri prvej aplikácii medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou.

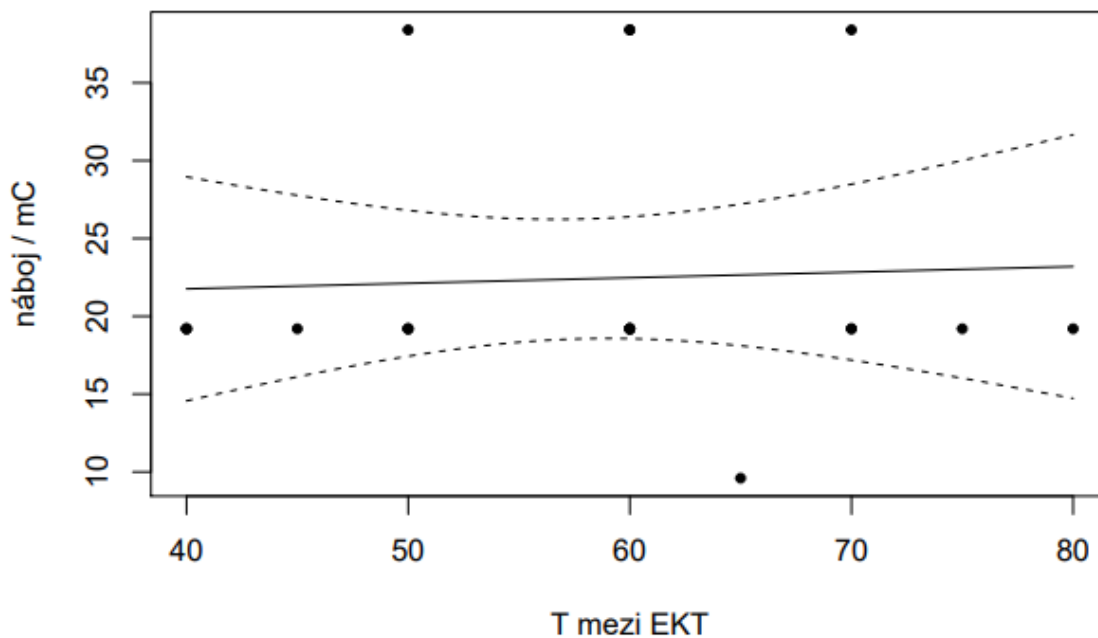
Tab. 6 (porovnanie počtu pacientov, u ktorých došlo k navýšeniu dávky EKT z pôvodnej prvej aplikácie 6× RUL)

	áno (N)	nie (N)	áno (%)	nie (%)
experimentálna	17	4	54,84	30,77
kontrolná	14	9	45,16	69,23
total	31	13	100,00	100,00

(χ^2 -test): $p = 0,2595$

Aplikácia rTMS prebiehala v rozmedzí 30 – 80 minút pred EKT. Nezistili sme koreláciu medzi časovým intervalom uplynutým medzi oboma modalitami a výškou záchvatového prahu.

Obr. 2 (korelácia medzi časovým intervalom rTMS/EKT a výškou záchvatového prahu, Spearmanov korelačný koeficient, $\rho = 0,0045$, $p = 0,9846$)



	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
T medzi EKT	40.0000	50.0000	60.0000	57.8571	65.0000	80.0000	11.5728	21	0
náboj / mC	9.6000	19.2000	19.2000	22.4000	19.2000	38.4000	8.2209	21	0

Za dôležité považujeme zmieniť to, že u 4 pacientov v experimentálnej skupine bol v priebehu liečby pozorovaný prešmyk nálady do hypománie/mánie. Išlo o jedincov, u ktorých bol ošetrojúcimi psychiatrami pozorovaný tento prešmyk postupne najskôr klinicky a nakoniec aj vyhodnotený pomocou Young Mania Rating Scale (YMRS), kde títo pacienti dosiahli skóre 25 – 30, čo zodpovedá miernej až stredne závažnej mánii. Vo všetkých prípadoch išlo o pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu diagnózu bipolárnej afektívnej poruchy, ani v minulosti u nich nebola zaznamenaná epizóda mánie. V prípade všetkých subjektov išlo podľa MKN-10 o periodickú depresívnu poruchu, v troch prípadoch a ťažkú epizódu bez psychotických symptómov (F33.2), v jednom prípade o stredne ťažkú epizódu bez psychotických symptómov (F33.1). V dvoch prípadoch došlo k postupnému rozvoju týchto symptómov postupne až do piatej aplikácie rTMS/EKT, v dvoch prípadoch do 9. a 10. aplikácie. U žiadneho pacienta nedošlo k rozvoju psychotických symptómov, počas celej liečby spolupracovali a mali zachovaný náhľad na svoj stav, dominovala predovšetkým expanzívna nálada, zvýšená ponuka nápadov, znížená potreba spánku a nutkanie k pohybu. Po plnom rozvinutí týchto príznakov bola liečba rTMS/EKT ukončená a u všetkých došlo k stabilizácii nálady do týždňa po ukončení liečby kombinovaným protokolom, bez nutnosti akejkoľvek farmakologickej intervencie.

4.6. Diskusia

Výsledky našej štúdie potvrdili hypotézu, že aplikácia vysokofrekvenčnej rTMS krátko pred EKT signifikantne znižuje záchvatový prah. Rozdiel oproti kontrolnej skupine, ktorá dostala sham stimuláciu, bol 34,55 %. Myslíme si, že toto bolo možné kvôli tomu, že aplikácia HF rTMS spôsobila zvýšenie kortikálnej excitability, čo malo za následok zníženie náboja potrebného pre indukciu liečebného záchvatu. Podľa niektorých štúdií môže tento efekt trvať aj viac ako 90 minút, v závislosti od intenzity, frekvencie a celkového množstva pulzov (28). Ďalšie štúdie sú nutné na to, aby sa zistilo, či skrátenie času pred administráciou EKT, zvýšenie intenzity, množstva pulzov alebo zmena frekvencie bude mať za následok ešte výraznejšie zníženie záchvatového prahu.

V našej štúdii sme sa rozhodli použiť rovnaký stimulačný protokol ako v úspešnej prípadovej štúdii, ktorú sme publikovali v roku 2019, kde sa nám pomocou neho u pacienta podarilo znížiť ZP o 50 %. Ako miesto stimulácie sme sa však namiesto SMA rozhodli zvoliť DLFP. Jednak ide o štandardné miesto, ktoré sa používa na liečbu afektívnych porúch, po druhé sme mali v priebehu tejto prípadovej štúdie skúsenosť, že stimulácia SMA je pre pacienta nepríjemná, pretože stimulácia rTMS blízko motorických centier spôsobuje generalizované záškľby svalov. Nemôžeme však vylúčiť, že odlišná lokalizácia má za následok zmenu efektivity zníženia záchvatového prahu.

Zdá sa, že táto „prestimulácia“ rTMS neovplyvňuje dĺžku záchvatu, celkové množstvo aplikácií EKT ani efektívnu liečbu meranej pomocou MADRS. Na základe dvoch predchádzajúcich prípadových štúdií od Rotharmel et al. sme očakávali kumulatívny efekt oboch liečebných

modalít, to však nebolo štatisticky potvrdené. Je však nutné poznamenať, že francúzsky tím používal výrazne odlišnú metodiku. Išlo o HF rTMS s frekvenciou 20 Hz, 90 % CMT, 20 trainov s trvaním 2 s s intertrain intervalom 60 sekúnd. Jeden z pacientov dostal celkovo 7 aplikácií rTMS a druhý 10. Až po tom, čo bola ukončená táto séria rTMS, došlo k aplikácii EKT. Autori štúdie uvádzali u oboch pacientov zníženie záchvatového prahu, predĺženie celkového trvania záchvatu a zvýšenie efektivity liečby v porovnaní s ich klinickou skúsenosťou s obdobnými pacientmi – v práci však nekonkretizujú kontrolnú skupinu.

Medzi oboma skupinami nebol štatisticky signifikantný rozdiel v počte pacientov, u ktorých došlo k navýšeniu liečebnej energie (resp. náboja) od pôvodnej dávky 6× ZP, v experimentálnej skupine to bolo 54,84 %, v kontrolnej skupine 45,16 %. K navyšovaniu liečebnej dávky pristupoval tím EKT v prípade, že dĺžka liečebného záchvatu dosahovala menej ako 15 s. Všeobecným postupom tohto navyšovania je najskôr navýšenie celkovej dĺžky aplikácie, následne frekvencie, šírky pulzu a amplitúdy, do dosiahnutia prípadných jednotlivých maximálnych parametrov. V priebehu liečby sme od druhej liečebnej aplikácie EKT nezaznamenali signifikantné rozdiely v priemerne podávanom náboji medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou. Očakávali sme, že priemerný náboj v experimentálnej skupine bude počas celej liečby nižší, toto však štatisticky nebolo potvrdené. Je potrebné poznamenať, že od 6. aplikácie EKT veľa pacientov v tejto liečbe po dosiahnutí remisie nepokračovalo, od tohto bodu teda počet porovnávaných subjektov postupne klesá a nepovažujeme ho za dostatočný na vyvodenie relevantných záverov. Zároveň je možné, že efekt „prestimulácie“ rTMS by sa prejavil u rezistentných pacientov po viacerých aplikáciách EKT, ktorých však v našej štúdií bolo minimum (od 11. aplikácie EKT sú v experimentálnej skupine 3 a v kontrolnej 4 pacienti). K budúcich štúdiách by na overenie dlhodobosti efektu stimulácie rTMS na záchvatový prah

mohlo byť praktické pacientov retitrovať, napríklad po 5. liečebnej aplikácii rTMS/EKT. Napriek tomu, že náš EKT tím používal dĺžku záchvatu ako prediktor klinickej odpovede na liečbu EKT, je nutné poznamenať, že v poslednom čase sa objavujú práce, ktoré uvádzajú, že lepším prediktorom v tomto ohľade je kvalita záchvatu a rýchlosť jeho supresie (44). V budúcich štúdiách, ktoré budú skúmať vzťah medzi rTMS a EKT, je teda vhodné zvážiť použitie týchto alternatívnych kritérií na presnejšie posúdenie vzťahu medzi oboma modalitami.

Zaujímalo nás aj to, či rozdielny časový interval medzi rTMS a EKT mal vplyv na výšku záchvatového prahu. Zachovať jednotný časový interval medzi oboma modalitami sa ukázalo byť prakticky náročné a u jednotlivých pacientov sa pohyboval v rozmedzí 30 – 80 minút. Nemôžeme vylúčiť, že predĺženie času medzi rTMS a EKT znižuje efektivitu „prestimulácie“, avšak štatisticky sme v našej skúmanej vzorke pacientov nezistili koreláciu medzi časovým intervalom a výškou ZP. Niektorí autori uvádzajú, že efekty simulácie rTMS na kortikálnu excitabilitu môžu trvať viac ako 90 minút (28), avšak prakticky neexistujú štúdie, ktoré by toto tvrdenie demonštrovali, nedá sa preto plne vylúčiť, že zníženie časového intervalu medzi rTMS a EKT môže zvýšiť efekt na redukcii výšky záchvatového prahu.

V našej práci sme zaznamenali 4 pacientov v experimentálnej skupine, u ktorých prebehol prešmyk nálady do hypománie/mánie. Ani jeden z týchto pacientov nebol v minulosti diagnostikovaný s bipolárnou afektívnou poruchou a v ich anamnéze nebola zaznamenaná manická epizóda (to, že nebola v minulosti zaznamenaná, však nutne neznamená, že v minulosti takouto epizódou neprešli). Vzhľadom na to, že v kontrolnej skupine sme nezaznamenali takýto efekt, nemôžeme plne vylúčiť, že kombinovaná liečba rTMS/EKT môže indukovať manickú symptomatiku, avšak na potvrdenie tejto špekulácie je nutných podstatne viac dát. V literatúre sú opísané prípady indukcie mánie EKT, niektoré štúdie dokonca

uvádzajú, že až u 12,5 % pacientov liečených EKT dochádza k takémuto prešmyku (13). EKT je však známe predovšetkým svojou vysokou efektivitou pri liečbe manických epizód. V literatúre sa objavujú aj autori, ktorí považujú EKT za efektívnu aj pri liečbe manických epizód, ktoré sú ňou indukované – Thomas et al. 2018 (53). V prípade pacientov v našej štúdií došlo k reklasifikácii ich primárnej diagnózy na F31.8 (iné bipolárne afektívne poruchy). Túto observáciu považujeme za dôležitú a v prípade ďalších štúdií, ktoré budú explorať vzťah medzi rTMS a EKT, je nutné na tento vedľajší účinok myslieť a pacientov monitorovať. V prípade výskytu hypomanickej/manickej symptomatiky odporúča protokol ukončiť. Ako sme už písali vyššie, u všetkých pacientov došlo k spontánnej stabilizácii nálady do týždňa od ukončenia liečby rTMS/EKT, bez nutnosti nasadenia stabilizátorov nálady a zmeny medikácie. Je však, samozrejme, možné, že táto observácia bola len náhodná a s použitým protokolom nesúvisí. V experimentálnej skupine bol jeden pacient s primárnou diagnózou bipolárnej afektívnej poruchy, u ktorého sme nepozorovali prešmyk do mánie.

Okrem spomínanej hypomanickej/manickej symptomatiky sme v experimentálnej skupine klinicky nezaznamenali žiadne vedľajšie účinky tohto protokolu. V budúcnosti však považujeme za vhodné použitie symptomatických a kognitívnych škál počas liečby na presnejšie posúdenie ich prípadnej prítomnosti.

V posledných rokoch sa objavovali štúdie, ktoré skúmali, či je kľúčovým determinujúcim faktorom účinnosti EKT a výskytu vedľajších neurokognitívnych efektov absolútna EKT dávka alebo dávka relatívna k záchvatovému prahu individuálneho pacienta. V sérii štúdií z Columbia University (44) bola opakovane zistená výrazná asociácia práve s dávkou relatívnou k ZP a nie s absolútnou dávkou. Jednou z metód, ktorá by v budúcnosti túto hypotézu mohla testovať, je manipulácia so záchvatovým prahom testovaných subjektov tak, aby sa v priebehu liečby

menil, zatiaľ čo by sa udržiavala odporúčene veľkosť liečebnej dávky podľa ZP. Toto je možné s použitím niektorých farmakologických agens, ktoré sú spomínané v teoretickej časti našej práce, predpokladá sa však, že ich psychotropný efekt môže skresliť výsledky výskumu. Využitie rTMS na manipuláciu ZP preto môže byť zaujímavou možnosťou, ako overiť hypotézu, či sú vedľajšie neurokognitívne efekty závislé od absolútnej dávky EKT alebo dávky relatívnej k záchvatovému prahu individuálnych subjektov.

5. Záver

V našej práci sme potvrdili hypotézu, že aplikácia vysokofrekvenčnej rTMS pred EKT znižuje záchvatový prah. Toto môže mať význam u niektorých typov pacientov, napríklad u jedincov s vysokým ZP, u ktorých je indikovaná liečba EKT alebo u pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky benzodiazepínov, ktoré je problematické pred začatím liečby EKT znížiť. V niektorých krajinách, ako napríklad USA, je na rozdiel od Českej a Slovenskej republiky povolené používať EKT prístroje s polovičným maximálnym nábojom, aplikácia rTMS pred EKT teda môže byť prínosná pre pacientov s vysokým ZP, kde by inak bola nutná aplikácia niekoľkých dávok EKT. Ďalším praktickým prínosom tohto poznatku je potenciál aplikácie rTMS k manipulácii ZP na overenie hypotézy závislosti vedľajších neurokognitívnych účinkov na absolútnej dávke EKT alebo dávke relatívnej k ZP.

Nepotvrdili sme efekt rTMS na dĺžku záchvatu a účinnosť EKT, tento efekt v predchádzajúcej práci naznačoval francúzsky tím Rotharmel et al. Nemôžeme však vylúčiť, že použitie iného liečebného protokolu ovplyvní aj tieto parametre liečby EKT, budú však potrebné ďalšie štúdie.

6. Referencie

1. Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New Evidence for Seizure Quality Improvement by Hyperoxia and Mild Hypocapnia. *J ECT* 2014;287–91. doi:10.1097/YCT.000000000000109
2. Albrecht J., Buday J., Mareš T. Lowering the Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy Using Transcranial Magnetic Stimulation: A Case Report. *Brain Stimul.* May-Jun 2019;12(3):781-784.
3. Angst J, Angst K, Baruffol I Meinherz-Surbeck R. ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convul Ther.* 1992;8:179–185.
4. Bergsholm P, Bleie H, Gran L, d’Elia G. Cardiovascular response and seizure duration as determined by electroencephalography during unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:25–8. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03409.x.
5. Bergsholm P, Gran L, Bleie H. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:121–8. doi:10.1111/j.1600-0447.1984.tb02475.x.
6. Bozymski KM, Potter TG, Venkatachalam V, Pandurangi AK, Crouse EL. Caffeine Sodium Benzoate for Electroconvulsive Therapy Augmentation. *J ECT.* 2018 Dec;34(4):233-239.
7. Buj-alvarez I, Pifarré J, Marco G. Can the laryngeal mask play a role in electroconvulsive treatment? A pilot study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016;9:203-9.
8. Calev A, Fink M, Petrides G, et al. Caffeine pretreatment enhances clinical efficacy and reduces cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Convuls Ther.* 1993;9:95Y100.
9. Coffey CE, Figiel GS, Weiner RD, et al. Caffeine augmentation of ECT. *Am J Psychiatry.* 1990;147:579Y585.

10. de Arriba-Arnau A, Dalmau A, Salvat-Pujol N, Soria V, Bocos J, Menchón JM, et al. Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:21–7. doi:10.1016/j.rpsm.2016.04.002.
11. Di Pauli J, Pfanner G, Groinger M, Penz D CA. Controlled hyperventilation by laryngeal mask during electroconvulsive therapy and the impact on seizure quality. *Biol Psychiatry* 2009;65:222S–223S.
12. Enns M, Peeling J, Sutherland GR. Hippocampal neurons are damaged by caffeine-augmented electroshock seizures. *Biol Psychiatry*. 1996; 40:642Y647.
13. Gilabert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT* 2004;20:242–7.
14. Gómez-Arnau J., Arriba-Arnau A., Correas-Laufferac J. et al. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review. *General Hospital Psychiatry*. Volume 50, January–February 2018, Pages 54-62.
15. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr*. 2015 Jun;27(3):131-42.
16. Haeck M, Gillmann B, Janouschek H, Grözinger M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:172–7. doi:10.1007/s00406-011-0240-4.
17. Hanania MH: Flumazenil reversal of benzodiazepine sedation before electroconvulsive therapy. *ANESTHESIOLOGY* 82:321, 1995.
18. Holmberg G, Hard G, Ramqvist N. Experiments in the prolongation of convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1956;37:61–70.

19. Chater SN, Simpson KH. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;60:70–3.
20. Choukalas CG, Walter J, Glick D, O'Connor MF, Tung A, Dinwiddie SH, et al. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 2010;22:415–9. doi:10.1016/j.jclinane.2009.10.015.
21. Katagai H, Yasui-Furukori N, Kikuchi A, et al. Bemegride lengthens seizure duration during electric convulsive therapy in a schizophrenic patient with increased seizure threshold. *J ECT*. 2009;25:61Y63.
22. Kemp MF, Allard J, Pâquet M, Marcotte P. Impact of an oral theophylline loading dose pre-electroconvulsive therapy: a retrospective study in patients with missed or inadequate seizures. *J ECT*. 2015 Mar;31(1):37-42.
23. Klomjai W et al. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Volume 58, Issue 4, September 2015, Pages 208-213
24. Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. The use of flumazenil in the anxious and benzodiazepine-dependent ECT patient. *J ECT*. 1998 Mar;14(1):5-14.
25. Lew JK, Eastley RJ, Hanning CD. Oxygenation during electroconvulsive therapy. A comparison of two anaesthetic techniques. *Anaesthesia* 1986;41:1092–7.
26. Liebreinz M, Borgeat A, Leisinger R, et al. Intravenous ketamine therapy in a patient with treatment-resistant major depression. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:234Y236.
27. Loo C. et al. Augmentation Strategies in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2010;26: 202-207.

28. Lyer M.B. et al. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23 (2003), pp. 10867-10872.
29. Mares T, Albrecht J, Buday J et al. Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Ceska a Slov Neurol a Neurochir* 2019;82(1):1e11.
30. Mayur P, Bray A, Fernandes J, Bythe K, Gilbert D. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: a randomized double-blind study. *J ECT* 2010;26:91–4.
doi:10.1097/YCT.0b013e3181c18901.
31. McClintock S, Choi J, Deng Z, Appelbaum L, Krystal A, Lisanby S. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:165–76.
32. Nishihara F, Ohkawa M, Hiraoka H, Yuki N, Saito S. Benefits of the laryngeal mask for airway management during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003;19:211–6.
33. Nishikawa K, Yamakage M. Reconsideration of Augmentation Strategies in Electroconvulsive Therapy : Effects of the Concurrent Use of a Reduced Dose of Propofol with Divided Supplemental Remifentanil and Moderate Hyperventilation on Electroconvulsive Therapy-Induced Seizure Product. *Open J Anaesthesiol* 2015;5:219–26.
34. NRHA Drug Newsletter. Benzodiazepines: How they Work & How to Withdraw (The Ashton Manual), 2002
35. Pande A, Shea J, Shettar S, Grunhaus L, Haskett R. Effect of hyperventilation on seizure length during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1990;27:799–801.

36. Paul R, Schaaff N, Padberg F, et al. Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment resistant major depression: report of two cases. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:241Y244.
37. Pinkhasov A, Biglow M, Chandra S, Pica T. Pretreatment With Caffeine Citrate to Increase Seizure Duration During Electroconvulsive Therapy: A Case Series. *J Pharm Pract*. 2016 Apr;29(2):177-80.
38. Porter R, Booth D, Gray H, Frampton C. Effects of the addition of remifentanyl to propofol anesthesia on seizure length and postictal suppression index in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:203–7.
39. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, www.R-project.org.
40. Raboch J, Anders M, Hellerova P, et al. In: *Psychiatry: recommended procedures for psychiatric care (in Czech)*. fourth ed. Prague: Psychiatric association
41. Rasanen J, Martin DJ, Downs JB, Hodges MR. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;61:593–7.
42. Rossini P.M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Volume 91, Issue 2, August 1994, Pages 79-92.
43. Rotharmel M, Quesada P, Compere V, Guilllin O. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) to improve electroconvulsive therapy (ECT) in treatment-resistant depression: a report of two cases. *J Depress Anxiety* 2017:S12e1005.

44. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:839–846.
45. Sawayama E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawayama T, Okutomi T MH. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:195–8.
46. Sealed Envelope Ltd. 2020. Simple randomisation service. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/> [Accessed 7 Mar 2021].
47. Stern L, Dannon P, Hirschmann S, Schriber S, Amytal D, Dolberg O, et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT* 1999;15:252–7.
48. Swindells S, Simpson K. Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1987;150:695–7.
49. Takekita Y, Suwa T, Sunada N, Kawashima H, Fabbri C, Kato M, Tajika A, Kinoshita T, Furukawa TA, Serretti A. Remifentanyl in electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Dec;266(8):703-717.
50. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:799–808.
51. Tiller J. et al. Seizure Threshold Determination for Electroconvulsive Therapy: Stimulus Dose Titration Versus Age-Based Estimations. *Aust NZJ Psychiatry*. 2006 Feb;40(2):188-92.

52. Thomas RK, White PJ, Dursun S. Treating electroconvulsive therapy-induced mania with more electroconvulsive therapy: Evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018;6:2050313X18799236. Published 2018 Sep 10. doi:10.1177/2050313X18799236
53. Trevithick L, Mcallister-williams RH, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, et al. Study protocol for the randomised controlled trial : Ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression (Ketamine-ECT study). *BMC Psychiatry* 2015:1–11. doi:10.1186/s12888-015-0641-4.
54. Tzabazis, A., Wiernik, M. E., Wielopolski, J., Sperling, W., Ihmsen, H., Schmitt, H. J., & Münster, T. (2017). Intravenous theophylline is the most effective intervention to prolong EEG seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *BMC anesthesiology*, 17(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0412-5>.
55. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986; 462:315–325.
56. Yi J, Torres J, Azner Y, Vaidya P, Schiavi A, Reti I. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: a novel method for managing declining ECT seizure quality. *J ECT* 2012;28:185–9.
57. Zheng et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, Volume 250, 2019, Pages 123-131.

7. Prílohy

7.1 Publikácie autora k téme augmentácie EKT

7.1.1 **Článok A** – Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation?



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation?

J. Buday ^{a,*}, J. Albrecht ^a, G. Podgorná ^a, T. Mareš ^a, T.H. Le ^a, V. Čapek ^a, J. Mahrik ^b, M. Pol ^b, J. Raboch ^a, M. Anders ^a

^a Department of Psychiatry, Charles University, General University Hospital in Prague, Czech Republic

^b Institute of Clinical and Experimental Medicine, Czech Republic



article info

Article history:

Received 10 June 2020

Received in revised form

17 September 2020

Accepted 17 September 2020

Available online 22 September 2020

Keywords:

ECT

Seizure threshold

TMS

abstract

Introduction: A high seizure threshold (ST) is an impeding factor in certain patients, potentially preventing a successful electroconvulsive therapy (ECT) treatment. Several pharmacological and non-pharmacological methods have been put forward to augment ECT in such patients, however, to this date, only a handful of case reports existed about the potential role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as an augmentation method.

Objectives: and **Methods:** In this randomized, double-blinded, sham controlled study, we set out to test the hypothesis of whether the application of high frequency transcranial magnetic stimulation (HF rTMS) lowers the seizure threshold for electroconvulsive therapy and whether it has an effect on other aspects of ECT treatment, such as seizure duration (SD), efficacy and safety.

Results: 46 patients treated for a major depressive episode, indicated for ECT, were recruited to this study. A significantly lower seizure threshold was observed in the experimental group during ECT titration, on average a decrease by 34.55%, from 34.23 mG, to 22.4 mG, $p < 0.001$ (Wilcoxon test). We had not observed a significant effect of TMS stimulation before ECT on seizure duration or clinical outcome. Another potentially important observation of this study is that 4 patients in the experimental group developed transient symptoms of hypomania/mania, all of which were stabilized after the combined stimulation protocol was halted spontaneously within a week, without the need to administer mood stabilizers.

Conclusion: It is likely that HF rTMS stimulation prior to ECT is a novel and simple way of reducing the ST, which is useful in certain groups of patients undergoing this important treatment modality.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) is a safe and effective biological treatment modality used in psychiatry for a variety of neuropsychiatric conditions [12,26,30]. However, there are patients who respond poorly to standard ECT protocols one of the major reasons is the presence of certain impeding factors, such as a high seizure threshold (ST) (Loo et al.) [9].

Different modalities with the potential to augment ECT have been examined in the past [9], as early as the 1950's [6]. Hyperventilation

for instance, was shown by Bui-Alvarez et al. [3] to lower the ST by as much as 45%, however, other authors have failed to reproduce this result, with some observing no significant changes to the seizure threshold [5]. A more consistent and known effect of hyperventilation is a prolonged seizure duration, in some studies as much as 50s [23]. The reported variances in seizure duration, however, are quite high. Newer studies by Nishikawa et al. and Porter et al. [14,17] suggested that the combination of hyperventilation and the application of remifentanyl prior to ECT might significantly prolong SD. The effect of hyperventilation on clinical outcome has been described as moderate at best by some authors [5].

Another examined modality is pretreatment with caffeine, theophylline and xanthines [9]. Caffeine was shown to increase the seizure duration in several studies, the prolongation varies from 49%

* Corresponding author.

E-mail address: jozef.buday@vfn.cz (J. Buday).

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.008>

1935-861X/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to 127%. So far, there is not enough evidence to demonstrate that caffeine significantly affects the seizure threshold. The effect of caffeine administration on clinical outcome is not conclusive, some authors suggesting a moderate effect. Caffeine was described in several case reports to have caused concerning adverse effects e prolonged seizures requiring a pharmacological intervention, severe anxiety and agitation after the procedure and cardiac arrhythmias. Similarly to caffeine, the use of theophylline prior to ECT was shown to increase the seizure duration. No study to date was published that assesses the role of theophylline in clinical outcome. Furthermore, a concerning drawback in the usage of theophylline is a risk of status epilepticus e 3 case reports have been published of this AE appearing in patients undergoing ECT while administered theophylline. Xanthines have also been used to prolong seizure duration, as described in a study by Stern et al. [25] So far, however, no conclusive data besides a handful of case reports exist regarding its effect on clinical outcome or seizure threshold.

In the study published by Gilbert et al. [4], sleep deprivation was proposed as a safe modality to augment ECT. It was demonstrated that it significantly reduces the seizure threshold and increases seizure duration, with little to no risk associated in its usage. The experimental group showed a lowering of the ST from 190.4 mC to 151 mC between the first and last ECT application. No major effect on clinical outcome was observed.

A case series was published by Yi et al. [31], where authors described 3 elderly patients in whom the application of flumazenil improved seizure quality, however, it was not clear whether it affected the seizure threshold as well.

Ketamine was also considered to augment ECT treatment. In a study conducted in 2017 by Trevithick et al. [29], however, no evidence was found for low dose ketamine usage in ECT as the results excluded greater than small to moderate benefit with 95% confidence.

Finally, in 2018 a case series report was published by Rotharmel et al. [21], putting forward the idea of augmenting ECT treatment via rTMS. They reported an effect on reducing the ST, prolonging seizure duration and increasing the efficacy of ECT. In 2019, our team published a case report of a patient with an extremely high seizure threshold (Albrecht et al.) [1], in which the application of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF rTMS) prior to each ECT session resulted in a reduction of ST by half.

Study aims

In this randomized, double-blinded study, our primary goal was to test the hypothesis, whether the application of HF rTMS before ECT lowers the seizure threshold. Our secondary goal was to assess whether this rTMS "pre-stimulation" influences other aspects of ECT treatment, such as seizure duration (SD), efficacy and safety.

Subjects and methods

Subjects

A group of 46 patients between the ages of 18–74 treated for a major depressive episode and referred for ECT at the Department of Psychiatry of the First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague were recruited to the study throughout the year 2019 (Fig. 1) [13]. This study was approved by the Ethical Committee of the General University Hospital in Prague (n. 1933/18 S-IV) [19]. All patients met the following criteria: no other axis 1 disorder, age equal to 18 or higher, score equal or higher than 20 on the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), no ECT in the last 3 months, no known significant neurological disease. All subjects were hospitalized throughout the study and signed a written informed consent. Diagnostically, the subjects were categorized

according to the International Classification system of Diseases (ICD-10), their precise distribution is summarized in Table 1. The total number of ECT treatments and concomitant medication was determined by the patient's treating psychiatrist based on the clinical manifestation of the subject. Two subjects were eventually not included in the study e one refused to continue with further administration of rTMS and ECT, one patient was discovered to have a major neurological comorbidity during the course of ECT. In the end, the study totaled 44 patients (21 in the experimental group and 23 in the control group). There were 16 females (F) and 7 males (M) in the control group compared to 11 females and 10 males in the experimental group. No significant difference between the age in the experimental and control groups were found. We also compared the dosage of benzodiazepines administered to both group of patients (calculated to equivalent doses of lorazepam in milligrams e eq/l using the Ashton Manual) [15] and did not find any significant differences between their use in the experimental and placebo groups respectively. No significant differences were found in the dosage of propofol/succinylcholine during the titration of ECT and in the usage of concomitant medication (Table 2).

Study design

The study was undertaken as a double-blinded, randomized, sham stimulation, controlled study. Subjects were divided into the experimental and control group via blocked randomization, using the randomization software Sealed Envelope (block size 2 and 4) [24]. One co-author of this study (LTH) was selected to perform this randomization, another co-author administered real or sham stimulation, but was blinded to the block size (AJ). The electroconvulsive team (ECT psychiatrist, ECT nurse, anesthesiologist and anesthesiologist nurse), the subjects, the attending psychiatrists and the rater were blinded to the allocation of the subjects in the experimental/control group.

Prior to the first ECT session, we measured the cortical motor threshold (CMT) in all patients using Medelec Synergy® EMG. After a brief explanation of the TMS procedure, the patients were seated on a chair. Two pre-gelled single-use electrodes were placed on the region of the right abductor pollicis brevis. The neutral electrode was placed on the volar side of the right antebraechium. The center of the coil (Magstim D70 remote coil) was at first placed 5 cm lateral of the vertex on the interauricular line, with the handle in the parasagittal plane. Its localisation was then optimised according to the application of pulses and the resulting MEP as shown through the Medelec Synergy software. The measurement was initiated in each patient at 20% energy level, in the absence of motor evoked potential (MEP), this energy was gradually increased by 5%. The CMT was defined as the lowest stimulus intensity at which TMS (Magstim® Rapid2 with D70 remote coil) produced a motor evoked potential in at least 5 out of 10 trials, as described by Rossini et al. [20]. The left dorsolateral prefrontal cortex (LDLPFC) was then identified in each patient using neuronavigation (Visor™ 2ST) on the basis of individual native MRI scans.

Subjects allocated in the control group were stimulated in a time interval of 30–80 min before each application of ECT with the Magstim AirFilm Sham Coil on the LDLPFC region using the following parameters (a total of 900 pulses, frequency 15 Hz, 900 pulses divided into 6 trains, intertrain 60s, duration of 1 train 10s).

Subjects allocated in the experimental group were stimulated in a time interval of 30–80 min before each application of ECT with the Magstim AirFilm Coil Rapid on the LDLPFC region using the following parameters (100% of the individually measured CMT, a total of 900 pulses, frequency 15 Hz, divided into 6 trains, duration of 1 train 10s, the intertrain was calculated automatically by the

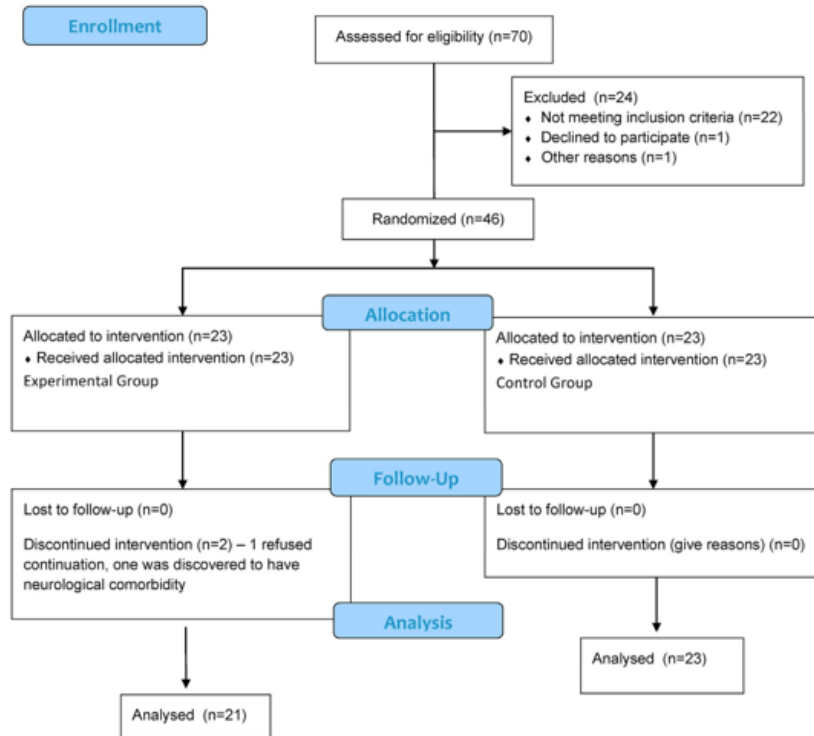


Fig. 1. Consort diagram flow of patient enrollment, allocation, follow-up and analysis (CONSORT 2010 flow diagram. CONSORT flow diagram template courtesy of <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>, available via CC-BY license).

Magstim Rapid 2 device depending on the measured CMT and lasted between 44s and 102s).

ECT itself was conducted in general anesthesia (applied by an anesthesiologist) induced by propofol (1.5 mg/kg) and myorilaxation by succinylcholine (200-300 mg). All patients were adequately ventilated with 100% O₂ throughout the procedure. The subjects were not hyperventilated prior to ECT application.

Table 1
Basic characterization of subjects (N=number of subjects, biological sex, age, ICD-10 diagnoses, equivalent dose of benzodiazepines calculated to lorazepam \bullet eq/l, propofol dose during ECT titration, \bullet mg/kg and end MADRS score).

	Experimental	Control
N	21	23
sex	11 F/10 M	16 F/7 M
age	mean \bar{x} 48.19, SD \bar{s} 14.68	mean \bar{x} 48.48, SD \bar{s} 15.09
F063	0 yes/21 no	2 yes/21 no
F314	1 yes/20 no	1 yes/22 no
F321	4 yes/17 no	4 yes/19 no
F322	2 yes/19 no	2 yes/21 no
F323	0 yes/21 no	5 yes/18 no
F331	5 yes/16 no	4 yes/19 no
F332	8 yes/13 no	4 yes/19 no
F412	1 yes/20 no	1 yes/22 no
eq/l	Mean \bar{x} 0.71, SD \bar{s} 0.18	mean \bar{x} 0.8, SD \bar{s} 0.47
propofol	Mean \bar{x} 123.33, SD \bar{s} 22.89	mean \bar{x} 125.65, SD \bar{s} 26.44
Tp_MADRS	Mean \bar{x} 34.85	SD \bar{s} 6.95 mean \bar{x} 30.74, SD \bar{s} 8.81
T2 MADRS	Mean \bar{x} 13.14	SD \bar{s} 8.34 mean \bar{x} 11.1, SD \bar{s} 8.4

The seizure threshold (ST), defined as the stimulus dose at which there was definite evidence on the EEG of a generalized bilateral seizure activity \bullet the presence of epileptiform transients such as spikes and sharp waves, clearly distinguishable from the background.

Table 2
Pharmacological treatment used in both groups and respective comparative Fisher tests.

	Experimental	control	p-value	adjusted p-value
BZD	17 yes/4 no	20 yes/3 no	0.5927	1.0000
antiepileptics	7 yes/14 no	8 yes/15 no	1.0000	1.0000
hypnotics	1 yes/20 no	1 yes/22 no	1.0000	1.0000
Li	1 yes/20 no	3 yes/20 no	0.6086	1.0000
AP1	21 no	23 no		
AP2	14 yes/7 no	13 yes/10 no	0.5477	1.0000
AP3	21 no	23 no		
SSRI	6 yes/15 no	7 yes/16 no	1.0000	1.0000
SARI	0 yes/21 no	3 yes/20 no	0.2341	1.0000
SSRI	7 yes/14 no	7 yes/16 no	1.0000	1.0000
SNRI	7 yes/14 no	13 yes/10 no	0.1434	1.0000
TCA	2 yes/19 no	2 yes/21 no	1.0000	1.0000
Vort	2 yes/19 no	1 yes/22 no	0.5988	1.0000
Ago	2 yes/19 no	1 yes/22 no	0.5988	1.0000

(BZD=benzodiazepines, \bullet antiepileptics, \bullet hypnotics, Li=lithium, AP1 \bullet 1st generation antipsychotics, AP2 \bullet 2nd generation antipsychotics, AP3 \bullet 3rd generation antipsychotics, \bullet - Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, SARI - Serotonin antagonist and reuptake inhibitors, SSRI - Selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI - Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, TCA \bullet tricyclic antidepressants, \bullet -vortioxetine, Ago \bullet agomelatine).

EEG was monitored via a two-channel bifrontal placement of EEG electrodes. ECT was titrated with a right-unilateral (RUL) placement of electrodes on the MECTA spECTrum™ 5000Q. All subjects had their seizure threshold determined using the stimulus dose titration technique as described by Sackeim et al. [22]. ECT was administered using a first titration stimulus dose at 9.6 mC (frequency 20 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 1s) for all participants. If no seizure occurred, this dose was raised to 19.2 mC (frequency 20 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 2s), 38.4 mC (frequency 20 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 4s) and 76.8 mC (frequency 20 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 8s) respectively. During the second ECT session, subjects were subsequently treated with 6x ST RUL ECT (using the MECTA spECTrum™ 5000Q titration table). The respective 6x ST parameters are as follows - 76.8 mC (frequency 20 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 8s), 115.2 mC (frequency 30 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 8s), 230.4 mC (frequency 60 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration) or 460.8 mC (frequency 120 Hz, pulse width 0.3 ms, amplitude 800 mA, stimulus duration 8s) Seizure length was used as an outcome predictor in this study if the seizure length on the EEG was lower than 15s, the ECT dose was raised by the ECT team during the next session. In general, the ECT team raised the respective parameters in this order: time of application, frequency, pulse width and amplitude until a maximum would be reached in each respective parameter. If the seizure length was longer than 70s, the ECT team would reduce the dose during the next session. HF rTMS (or sham rTMS in the placebo group) and ECT was administered three times a week on alternating work days (Monday, Wednesday, Friday). MADRS was used to stratify the severity of symptoms by a rater, who was blinded to the patient's allocation within the experimental/control groups. It was administered 3 times in total one day before the commencement of the treatment, after five combined rTMS/ECT sessions (if the patient had less than five sessions it was administered one day after the last rTMS/ECT session) and at the end of hospitalization. The patients were clinically monitored by their treating psychiatrists twice a day for the presence of any adverse effects.

Statistical analysis

For the comparison of the monitored variables between the experimental and control group, the *t*-test was used, in the case of variables where it was not possible to expect the normality of division, the Mann-Whitney *U* test (Wilcoxon test) was used. Differences in the biological sex were tested using the χ^2 -test. Tests with a result of less than 5% were considered to be significant. The Spearman correlation test was used to analyse the relationship between the time interval of rTMS/ECT and ST. Analysis was performed in the statistical package R version 3.6.1 (R Core Team, 2019) [18].

Results

Using the Mann-Whitney *U* test, a significantly lower seizure threshold was observed in the experimental group, on average a decrease by 34.55%, from 34.23 mC to 22.4 mC, $p < 0.001$ (Fig. 2).

No significant difference in the duration of the seizure during titration was discovered between the experimental and the control group (Table 3).

No significant difference in the outcome of treatment via MADRS at the beginning (T₀) and end (T₂) was registered. Mean improvement in the experimental group: 20.4 points compared to 19.7 points in the control group (Table 3).

No significant difference was discovered in the number of total ECT applications. The mean number of applications in the experimental group: 7.9 compared to 7.21 in the control group (Table 3).

A significantly lower charge was recorded during the 2nd ECT application (when 6xST RUL was administered). During the rest of the course, no significant differences in the administered charge were recorded between the experimental and control group. There was not a significant difference in the number of patients in each respective group, where the ECT dose was raised (17 patients from the experimental group and 14 from the control group had their final ECT dose higher than their original 6xST). The ECT dose was lowered in two subjects throughout the course. In one case it was lowered in the control group during the 14th application in a patient due to a prolonged seizure in the previous session. The other case was a subject in the experimental group where the dose was lowered during the 12th ECT application for the same reason, however it was then increased again. (Table 4).

We have not found any correlation between the time interval of rTMS/ECT and seizure threshold (Fig. 3).

Finally, we would like to mention that 4 patients in the experimental transitioned from severe depression to hypomania/mania. This mood change was progressively registered by the attending psychiatrists clinically at first and subsequently rated on the Young Mania Scale, where these patients scored between 25 and 30 points. All subjects who experienced this transition were patients who were indicated for ECT due to recurrent depressive disorder (F33.1), in one case with a moderately severe depression phase (F33.1), the other three cases with a severe depression phase (F33.2). In two cases, this switch occurred within five applications of rTMS/ECT, the other two cases occurred within 9 and 10 applications respectively. An euphoric mood, a quick flow of ideas, fast speech, a reduced need to sleep and an increased need for physical activity were present. None of the patients experienced psychotic symptoms, they co-operated throughout the entire treatment and had insight into this condition. After these symptoms occurred, the treatment protocol was halted by the treating psychiatrists. The patients were then observed and their mood stabilized spontaneously, in all cases, within a week after the cessation of rTMS/ECT. No additional pharmacological intervention (mood stabilizers) was administered during this phase.

Discussion

The results of our study seem to confirm the finding from our previous case report. Subjects in the experimental group have a significantly lower seizure threshold, the difference between mean STs in both groups was 34.55%. We hypothesize that this was possible due to HF rTMS administered shortly before ECT, which resulted in increased cortical excitability, thus lowering the energy needed to induce an epileptiform seizure. According to some studies, the after-effects of HF TMS may last up to 90 min after stimulation [8,10], depending on its intensity, pulse number and frequency. Further studies are needed to determine whether decreasing the time between rTMS and ECT, increasing the stimulation intensity or frequency would result in an even more significantly lowered seizure threshold.

In our study, we used the same stimulation protocol as in our previous case report, however, we decided to select LDLPFC as the rTMS stimulation location instead of the supplementary motor area (SMA). This is a common localisation of standard rTMS protocols used to treat depressive disorders (10). Furthermore, we had the experience of SMA stimulation being uncomfortable for the patient, as the localisation near motor areas causes generalized muscle twitches during the procedure. We have not chosen a standard protocol used to treat depression and opted for a lower total number of stimuli in order

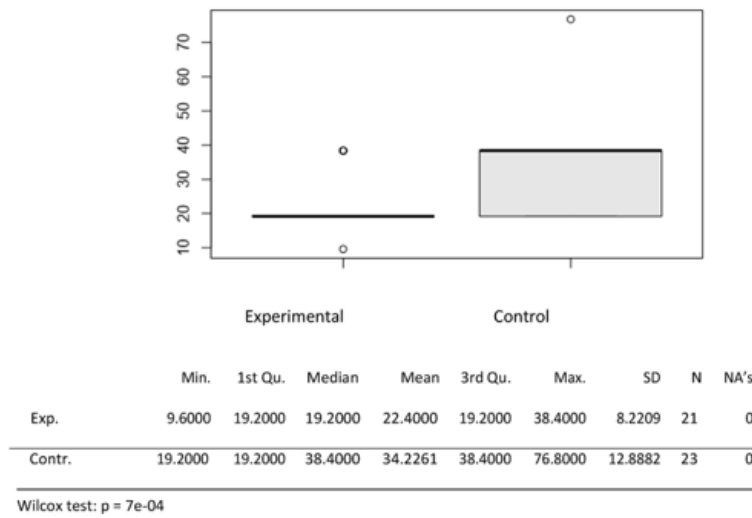


Fig. 2. Seizure threshold differences during ECT titration in compared groups.

Table 3
Comparison between the seizure threshold during titration, average seizure length during titration, change in MADRS score and number of total ECT applications in both groups with respective Wilcoxon tests.

	p-value adjusted	p-value
charge/uAC vs. group	0.0007	0.0028
EEG endpoint vs. group	0.8225	1.0000
To-T2 MADRS vs. group	0.8474	1.0000
Number of ECT applications vs. group	0.3543	1.0000

to make the session shorter before ECT. Alternative stimulation locations or protocols may produce different results.

The "pre-stimulation" via rTMS doesn't seem to affect the duration of seizures, the number of total ECT applications or the efficacy of ECT as measured via MADRS. Based on a previous case report by Rotharme et al. [21], we expected a cumulative effect of both treatment modalities, however, this was not confirmed statistically. The French team used a different treatment protocol in the report includes 2 patients who were stimulated with an HF rTMS of 20 Hz at 90% of

CMT, with 20 trains, the duration of 1 train 2s and the intertrain interval 60s. One patient received 7 rTMS treatments and the other 10. After the course of rTMS was completed, ECT was applied and the authors report that the patients had a reduced ST, longer seizures and also observed an increase in the efficacy of ECT compared to their clinical experience, however a control group was not specified.

Our study did not show a statistically significant difference in the number of patients in which the ECT dose was increased due to a short duration of seizures (defined as EEG epileptiform activity shorter than 15s) in 54.84% of patients in the control group and 45.16% of patients in the experimental group. After the second ECT session, we also did not register significant differences in the delivered charge between both groups. We expected that the average charge in the experimental group would remain lower throughout the entire treatment. However, we need to mention that many patients reached remission within 6 applications of rTMS/ECT and thus only a limited number of subjects continued past the 6th application. We also acknowledge that several recent studies prefer different parameters than seizure length as ECT outcome predictors (seizure quality, speed of postictal

Table 4
Average ECT charge throughout ECT sessions and respective Mann-Whitney tests (application 0 refers to titration and the found seizure threshold, N ¼ number of patients).

ECT application n.	Experimental (mean)	control (mean)	experimental N	control N	p-value	adjusted p-value
(Titration) 0	22.4000	34.2261	21	23	0.0007	0.0028
(6x ST) 1	134.4000	205.3565	21	23	0.0007	0.0028
2	243.2000	186.7636	21	22	0.2340	1.0000
3	259.2000	205.9636	21	22	0.4390	1.0000
4	238.0800	214.6909	20	22	0.4885	1.0000
5	245.7600	238.0800	20	20	0.8209	1.0000
6	264.0000	264.0000	16	16	0.9686	1.0000
7	259.9385	271.7538	18	18	0.7502	1.0000
8	259.2000	320.0000	12	9	0.5775	1.0000
9	277.3333	307.2000	9	6	0.8559	1.0000
10	257.8286	215.0400	7	5	0.5518	1.0000
11	384.0000	240.0000	3	4	0.1947	1.0000
12	358.4000	307.2000	3	2	0.7609	1.0000
18	384.0000	384.0000	3	1	1.0000	1.0000
14	460.8000	230.4000	1	1	1.0000	1.0000

suppression) [7], therefore it is possible that using these alternative variables as an outcome predictor might produce different long-term results in future studies. The subjects were also not re-titrated throughout the procedure, therefore it is not possible to make a valid comment about the long-term effectiveness of this "pre-stimulation" based on the results of this study.

We were also interested in whether there is a relationship between the time interval of rTMS/ECT application and seizure threshold. It proved technically challenging to keep this interval the same in all patients e however, no correlation was discovered. Some authors state that the after-effects of rTMS stimulation on cortical excitability might last longer than 90 min. We cannot exclude however, that a shorter time interval than 30 min (or longer than 80 min) might produce different results (Fig. 3).

We also think that it is important to mention our experience with 4 patients from the experimental group, who transitioned from severe depression to hypomania/mania. All of these patients scored 25 to 30 points on the Young Mania Rating Scale (2 within five applications and 2 within the 9th and 10th application). None of these patients were diagnosed with bipolar disorder prior to this treatment. None of the patients in the control group in our study were recorded to have manic symptoms, therefore, we cannot rule out the possibility that rTMS stimulation prior to ECT is more likely to induce these symptoms, however larger samples of patients and more studies are needed to confirm this speculation. Literature reports on mania after ECT are varied, with some reports recording an alleged 12.5% incidence in depressed patients undergoing ECT [2]. ECT, however, is more known for its high effectiveness in treating mania [16] and there are even authors who report that ECT is effective in treating manic episodes that were induced by this treatment (Thomas et al.) [27]. This observation is potentially important in case of further studies exploring this combined protocol. It is necessary to closely monitor patients for the presence of manic symptoms. If such symptoms appear, we recommend halting the treatment protocol.

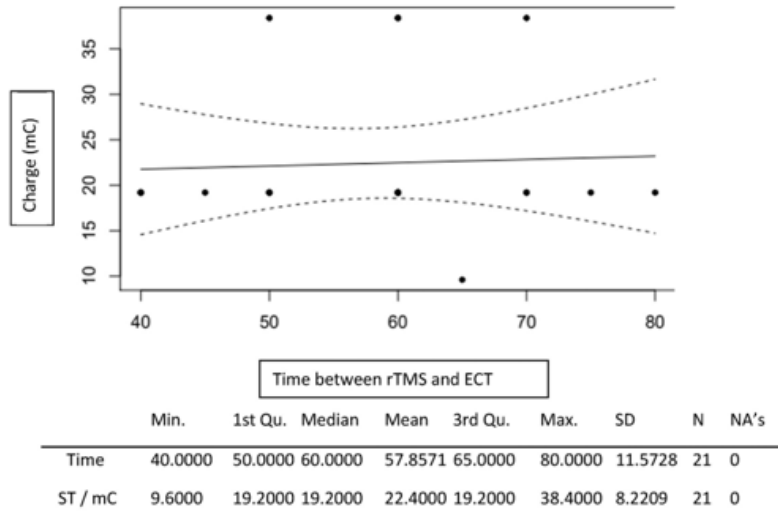
As mentioned above, in all instances, the mood of our subjects spontaneously stabilized within a week after the cessation of rTMS/ECT, without the need for additional pharmacological intervention. We recognize that this might represent a diagnostic challenge, as currently, ECT-induced mania is considered as bipolar 1 according to DSM-V. In the Czech republic, we use the ICD classification and our patients were reclassified as F31.8 (Other bipolar affective disorders). These patients are monitored by an outpatient psychiatrist and up to this date, none of them were treated with mood stabilizers and their mood remains stable.

Beside this, we have not recorded any AEs using the combined TMS/ECT protocol clinically, however, future studies should include the usage of symptomatic scales throughout the treatment.

It has been debated for a long time, whether the key determinant in neurocognitive side effects and efficacy of ECT is the absolute electrical dose or the dose relative to ST. Since it seems that rTMS has the potential to significantly lower the seizure threshold, this would provide an interesting opportunity to shine more light on this issue, by using rTMS to transiently manipulate the seizure threshold before administering ECT. It might prove advantageous to use this method rather than pharmacological agents, that can confound the outcome of ECT treatments via their psychotropic effects. This "pre-stimulation" might also be useful in countries where ECT devices are more limited in terms of their maximum charge, as is the current situation in the United States. Other modalities, such as transcranial direct current stimulation, might also be an interesting option to explore in terms of possible ST influencing [11].

Study limitations

As mentioned earlier, concomitant medication of patients was decided by the treating psychiatrist, therefore the subjects were on medication that could have affected the seizure threshold, especially the usage of anticonvulsants/benzodiazepines. This is not necessarily



Spearman correlation coefficient, $\rho = 0.0045$, $p = 0.9846$

Fig. 3. Relationship between the time interval of rTMS/ECT and seizure threshold during titration.

a major drawback as pointed out by other studies exploring seizure threshold in ECT [28], for these patients are representative of those undergoing ECT in the general local community.

The study is limited in the psychometric scales that were utilized, using MADRS to determine the severity of depression symptoms. Future studies may include subjective mood scales and also though cognitive and symptomatic scales to determine any difference in cognitive outcome or the presence of other adverse effects in the tested groups.

Another possible study limitation is a rather varied time interval of 30–80 min between the application of TMS and ECT as it proved to be technically and personally challenging to keep this interval shorter, we cannot fully exclude that its reduction (or prolongation) might produce different results.

The seizure threshold was recorded during the titration during the first ECT treatment. The study therefore does not monitor whether the effect of TMS stimulation on ST lasts throughout the rest of the ECT course, as subjects were not re-titrated. Future studies could explore this relationship, for instance, by re-titrating and determining ST after five combined TMS/ECT treatments.

The final weakness of this study is that we have not formally assessed the rater and ECT team for blinding success.

Conclusion

Our study supports the hypothesis that high frequency transcranial magnetic stimulation applied shortly before an ECT session can reduce the seizure threshold. This simple and novel method of reducing ST might be useful in certain patients, especially in cases where ECT practitioners struggle to induce a therapeutic seizure even at higher ECT doses or in patients where we expect the ST to be high due to the presence of concomitant medication (high doses of benzodiazepines or antiepileptic drugs that are challenging to withdraw during a course of ECT). We have not observed a statistically significant effect on seizure duration and clinical outcome. A potentially important observation is the presence of manic symptoms in 4 patients from the experimental group as currently, we cannot rule out that the combination of these methods makes it more likely to induce this effect. However, the mood of all patients spontaneously stabilized within a week after the cessation of the treatment. Further studies are needed to confirm this hypothesis and identify the most efficient rTMS protocol and stimulation location to reduce the seizure threshold.

Author contribution

All authors listed have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

Declaration of competing interest

We wish to confirm that there are no known conflicts of interests associated with this publication and no significant financial support for this work has been received. No personal relationships with other people or organizations exist that could have inappropriately influenced our work and its outcome.

Acknowledgments

Supported by MH CZ-DRO VFN64165, Q27/LF1.

References

- [1] Albrecht J, Buday J, Mareš T. Lowering the seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: a case report. *Brain Stimul* 2019;12(3):781–4.
- [2] Angst J, Angst K, Benninger M, Schuepbach R. ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convuls Ther* 2002;8:129–85.
- [3] Boudassouj G, Wajsbort J, Mareo G. Can the laryngeal mask play a role in electroconvulsive treatment? A pilot study. *Rev Colomb Psicol* 2016;9:203–9.
- [4] Gálvez E, Ruiz E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT* 2004;20:240–7.
- [5] González-Rodríguez J, Arriba-Osorio A, Correas-Lorenzo J, et al. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: a literature review. *Gen Hosp Psiquiatr* 2018;50:54–62.
- [6] Holmberg G, Hard G, Rasmussen N. Experiments in the prolongation of convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatrica Scand* 1956;37:61–70.
- [7] Ingram WM, Weston C, Dar Lu W, Hodge C, Poler SM, Nishi F, Larson S. Factors affecting electroconvulsive therapy ictal outcomes: duration and postictal suppression. *AMIA Joint Summits on Translational Science proceedings. AMIA Joint Summits on Translational Science* 2019;67209. 2019.
- [8] Klumpp W et al. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Volume 58, Issue 4, September 2015, Pages 208–213
- [9] Loo C, et al. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2010;26:202–7.
- [10] Lyer MB, et al. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003;23:10867–72.
- [11] Mareš T, Albrecht J, Buday J, et al. Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Ces Slov Neuro Psych* 2019;82(1):111.
- [12] McClintock S, Choi J, Deng Z, Appelbaum L, Krystal A, Lewin S. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:165–76.
- [13] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Moher V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Altman DG, Vandenbroucke I, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):e1–67.
- [14] Nishikawa K, Yamamoto M. Reconsideration of augmentation strategies in electroconvulsive therapy: effects of the concurrent use of a reduced dose of propofol with divided supplemental remifentanyl and moderate benzodiazepine on electroconvulsive therapy-induced seizure product. *Open J Anesth* 2015;5:219–26.
- [15] NRHA Drug Newsletter. Benzodiazepines: how they work & how to withdraw (the Ashton manual). 2002.
- [16] Perugi G, Medda P, Toni C, Maciani MG, Sossi C, Mauri M. The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(3):359–71. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>.
- [17] Porter R, Booth D, Gray H, Frampton C. Effects of the addition of remifentanyl to propofol anesthesia on seizure length and postictal suppression index in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:200–7.
- [18] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. www.R-project.org.
- [19] Šišková J, Anders M, Hlavcová P, et al. In: Psychiatry: recommended procedures for psychiatric care (in Czech). fourth ed. Prague: [Psychiatric Association](http://www.psychiatry.cz).
- [20] Rossini PM, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* August 1994;91(2):79–92.
- [21] Šišková M, Quesada P, Compere V, Guille O. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) to improve electroconvulsive therapy (ECT) in treatment-resistant depression: a report of two cases. *J Depress Anxiety* 2017; S121–005.
- [22] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:830–46.
- [23] Sawamura E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawamura T, Okamoto TMH. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:100–8.
- [24] Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>; 2020.
- [25] Stern L, Dannon P, Hirschmann S, Schreiber S, Amytal D, Dolberg O, et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT* 1999;15:252–7.

- [26] The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.
- [27] Thomas RK, White PJ, ~~Podgorski S~~. Treating electroconvulsive therapy-induced mania with more electroconvulsive therapy: evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. *SAGE open medical case reports* 2018;6. <https://doi.org/10.1177/2050313X18799236>. 2050313X18799236.
- [28] Tiller J, et al. Seizure threshold determination for electroconvulsive therapy: stimulus dose titration versus age-based estimations. *Aust NZJ Psychiatry* 2006 Feb;40(2):188-92.
- [29] Trevithick L, Mcallister-williams RH, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, et al. Study protocol for the randomised controlled trial: ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression (Ketamine-ECT study). *BMC Psychiatry* 2015;15:11. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0641-4>.
- [30] Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci* 1986;463-914-25.
- [31] Yi J, Torres J, ~~Podgorski Y~~, Vaidya P, ~~Podgorski A~~, ~~Podgorski I~~. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: a novel method for managing declining ECT seizure quality. *J ECT* 2012;28-185-9.

7.1.2 **Článok B** – Lowering the seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: A case report



Lowering the seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: A case report



abstract

Keywords:
 RUL ECT
 Ultra-brief pulse
 Adverse effect
 Lowering seizure threshold
 TMS pre-stimulation

We demonstrate the feasibility of lowering the seizure threshold using a combined approach of **electroconvulsive** therapy and transcranial magnetic stimulation. High-frequency transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area shortly before each electroconvulsive treatment session resulted in a reduction of the seizure threshold by half in a male patient with a severe psychotic depressive episode of bipolar affective disorder.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) is generally viewed as an **effective**, fast, **safe** and widely used method of treatment in a variety of severe neuropsychiatric conditions [3,10]. However, it has also been associated with neurocognitive side effects [2].

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is likewise a **safe**, **effective** and well-tolerated method [1], even in resistant cases, but with substantially lower efficacy than ECT [5].

Some patients have a seizure threshold that is near or over the maximum intensity that most devices **can deliver**, which makes the treatment less effective and increases the risk of adverse effects and cognitive deterioration.

In this article, we outline the case of a patient treated for a **pharmacoresistant** depressive episode with psychotic symptoms, where we attempted to augment ECT via high-frequency TMS “pre-excitement” (HF-TMS) of the left supplementary motor area (SMA).

Case presentation

A 76-year old right-handed Caucasian male with doctoral **education** was admitted for a **pharmacoresistant** depressive episode of bipolar affective disorder with psychotic symptoms. He had already been treated for more than five depressive episodes with various types of medication and once with electroconvulsive **therapy** resulting in successful remission.

Upon admission, his psychiatric medication consisted of 20 mg of escitalopram and 10 mg of olanzapine. The patient initially refused to undergo ECT and treatment was therefore **pharmacological**. The daily dose of olanzapine was increased to 20 mg and 30 mg of mirtazapine was added, though without significant effect. The patient had also been diagnosed with several somatic conditions, **i.e.** hyperlipidemia, hypertension and benign prostatic hyperplasia, but at the time these were fully compensated with pharmacological therapy (5 mg of perindopril, 40 mg of esomeprazole, 20 mg of

atorvastatin and 0.4 mg of Tamsulosin). He was classified as ASA 2 with unremarkable laboratory values and a physiological electrocardiogram.

During the first week of hospitalization, the patient’s state **progressively** deteriorated: depression and psychosis worsened, and symptoms of catatonia emerged **e mutism, stupor**, negativism and waxy flexibility. The patient refused to eat and drink.

ECT was initiated without the patient’s consent based on the guidelines of the Czech Psychiatric Association and following the Czech legal requirements for involuntary treatment of life-threatening conditions.

General anesthesia was induced by Propofol (1.5 mg/kg) and myorelaxation by 30 mg of succinylcholine; 0.8 **mg of** atropine was injected subcutaneously 60 minutes prior to each treatment. We planned to administer right-unilateral ultra-brief ECT three times a week (see Table 1). At the first ECT session, the dose was titrated: we started at a higher charge of 76.8 **mC** (0.8 A; 0.3 **ms**; 8 s; 20 Hz) due to the patient’s high seizure threshold (ST) during a previous ECT session in 2005. However, no ictal activity on a two-channel electroencephalograph (EEG) was recorded. The seizure threshold was eventually established at 153.6 **mC** (0.8 **A**; 0.3 **ms**; 8 s; 40 Hz) and the subsequent seizure lasted 18 s. The **therapeutic** dose was established at six times the ST (0.8 A; 0.3 **ms**; 8 s; 120 Hz).

Starting from ECT session two and up to session seven, the **protocol** was intensified to everyday application due to the patient’s severe catatonic state, which is common practice at our department and in accordance with the guidelines of the Czech Psychiatric Association [8]. The charge during the treatment had to be **increased** to achieve an adequate duration of 20–60 seconds of **EEG epileptiform** activity.

The pulse width was gradually elongated to 0.75 **ms** [4] and a charge of 1152 **mC** was reached (the maximum of the European version of the MECTA SpECTrum 5000Q[®]).

The patient’s state improved after the fifth treatment and **symptoms** of catatonia subsided. The patient was no longer **legally**

Table 1
Course of treatment. Development of the seizure threshold in ECT. Intensified (daily) regimen for catatonia through session two to seven with gradual increase of the charge to obtain a sufficient EEG seizure endpoint (at least 20 seconds). Combined treatment with pre-excitatory stimulation of dominant SMA by 15 Hz HF-TMS shortly before each ECT from session ten.

Session No.	TMS pre-stimulation	Duration delivered [s]	Frequency delivered [Hz]	Pulse width delivered [ms]	Charge delivered [mC]	Dynamic impedance [Ohm]	Energy delivered [J]	Seizure EEG endpoint [s]
titration	no	8	20	0,3	76,8	226	14	0
1	no	8	40	0,3	153,6	200	24,6	18
2	no	8	120	0,3	460,8	220	82,3	11
3	no	8	120	0,45	691,2	215	123,2	8
4	no	8	120	0,6	921,6	210	163,8	7
5	no	8	120	0,7	1075,2	210	185,8	12
6	no	8	120	0,75	1152	196	189	25
7	no	8	120	0,75	1152	192	186,6	20
8	no	8	120	0,75	1152	210	208,8	20
9	no	8	120	0,75	1152	207	201,6	22
titration	yes	8	20	0,3	76,8	233	14,4	10
10	yes	8	60	0,3	230,4	204	38,6	18
11	yes	8	60	0,3	230,4	236	48	20
12	yes	8	60	0,3	230,4	228	42,1	20
13	half dose	8	60	0,3	230,4	257	48,4	10

considered to be in a life-threatening condition, was re-informed and agreed to continuation of the ECT.

The patient's mood, however, remained severely depressed. Emotivity was flat and the patient experienced episodes of anxious tension, nihilism, paranoia and micromania. We also suspected a cognitive impairment.

A change of approach e a combination of TMS and ECT

We sought a way to lower the seizure threshold of the patient and thus the administered charge during ECT without using standard methods for reducing seizure thresholds (e.g. hyperventilation).

It is widely accepted that high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-TMS) increases cortical excitability [7] and lowers the ST. Its after-effects may last up to 90 minutes.

The premotor cortex, primary motor cortex (M1) and SMA are all parts of the frontal motoric circuit. SMA has projections to the putamen, subthalamic nucleus and the internal globus pallidus.

Based on these findings, we decided to use HF-TMS of the dominant (in this case left) SMA (rostral region of Brodmann area 6a), as shown in Fig. 1.

The patient agreed to this novel approach and consented to TMS treatment.

The localization of SMA was identified via neuronavigation using the Visor™ 2ST (with software-based 3D modeling of the native T1 MRI brain scan).

The following parameters of HF-TMS were set: 15 Hz, 900 stimuli in six trains, intertrain 83 seconds. Stimulation intensity was set at 90% of motor-evoked potential (MEP, measured using Medelec Synergy® EMG), or 70% of the device's capacity.

Pre-stimulation took place 70 minutes prior to each ECT (starting at session ten) using the Magstim® Rapid2 with AirFilm® Coil (Rapid version). After the first pre-stimulation of the patient with HF-TMS, the ECT dose was re-titrated. The seizure threshold (ST) was established at 76.8 mC (0.8 A; 0.3 ms; 8 s; 20 Hz), a reduction of the initial seizure threshold by half (see Table 2).

The therapeutic dose was then established based on EEG seizure duration criteria at 230.4 mC (0.8 A; 0.3 ms; 8 s; 60 Hz).

The patient's mood improved. However, paranoid delusions were still present. Halfway through the fourth HF-TMS session, the patient refused to undergo further TMS co-stimulation after the completion of three out of six trains (delusions concerning concentration of mandible during TMS). The seizure during the last (thirteenth) session of this ECT course lasted comparatively less time (10 s), perhaps because the TMS dose was lowered by half. The clinical state of the patient stabilized and we decided to discontinue the ECT course.

The patient remained cognitively impaired, most likely due to a pre-existing condition correlating with severe frontal and temporal atrophy on an MRI brain scan. There was no alteration of medication throughout the entire course of ECT. No severe adverse effects or complications resulting from this combined protocol were observed throughout the treatment.

Discussion

ECT is a powerful tool in the armamentarium of a psychiatrist. However, it has been associated with adverse neurocognitive effects. Patients with a pre-existing cognitive deficit and those with a high seizure threshold, including the aforementioned patient, might represent a higher risk group.

There are only a handful of case reports in contemporary scientific literature on the topic of combining TMS and ECT [9]. To our knowledge, none of these describe this type of regular pre-stimulation with TMS shortly before each ECT session. Our approach resulted in lowering the seizure threshold by half.

Disadvantages of this approach might include more difficult time and case management and the rare possibility of inducing an epileptiform seizure during the high-frequency pre-excitatory TMS (in localizations close to the primary motor area). Some safety precautions need to be adhered to: anesthesiology team needs to be on site, a peripheral intravenous line needs to be inserted before the procedure and an EEG needs to be at disposal.

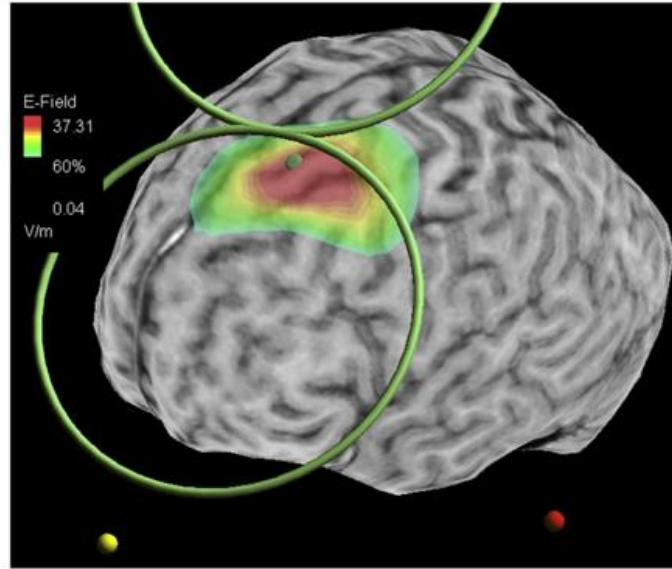
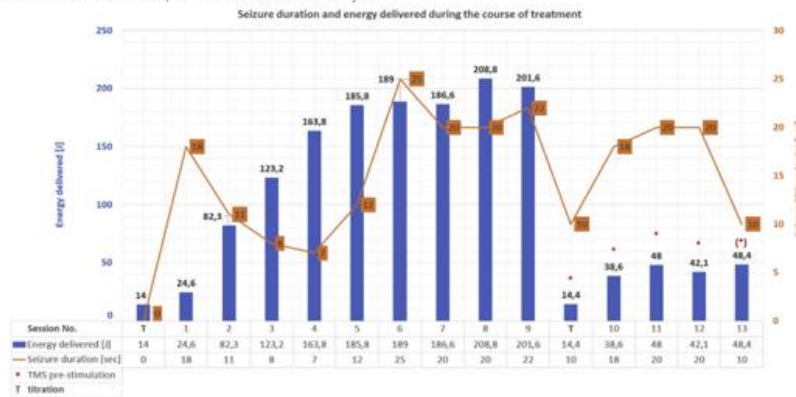


Fig. 1. TMS localization. SMA as identified by [deconvolution](#) using the Visor™ [aST](#) with software-based 3D modeling of the patient's native T1 MRI brain scan.

Table 2

Seizure duration and energy delivered during the course of treatment. Titration of energy in session one. Throughout session six to nine, maximal energy was used; however, only minimal epileptiform activity was observed. After HF-TMS pre-stimulation (sessions ten to thirteen), the lower seizure threshold was re-titrated. At the last session (session thirteen), after a half-dose of HF-TMS, the seizure duration was only half.



A comparable effect might be expected when ECT is combined with transcranial direct current stimulation. However, we are not aware of any studies on this subject [6].

Conclusion

We demonstrated that it is possible to lower the ST by half using subthreshold HF-TMS in the left SMA prior to each ultra-brief RUL ECT session. We acknowledge that TMS stimulation of other brain areas might lead to different (perhaps even better) results.

Further research on the efficacy of such a treatment is needed. This case demonstrates the feasibility of this combined protocol.

Conflicts of interest

We wish to confirm that there are no known conflicts of interests associated with this publication and no significant financial support for this work has been received. No personal relationships with other people or organizations exist that could have inappropriately influenced our work and its outcome.

Acknowledgments

Supported by MH CZ-DRO VFN64165, Q27/LF1, VES 15-30439A and AZV 15-31538A.

References

- [1] Drouot L, Bahuch J, Sack AT, Rush AJ, Ojama M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018;11(2):337–45.
- [2] Kalisová L, Kubínová M, Michálek J, Albrecht J, Mádlková K, Bahuch J. Cognitive functioning in patients treated with electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2018;14:3025–31.
- [3] Kalisová L, Mádlková K, Albrecht J, et al. The use of electroconvulsive therapy (ECT) in the Czech Republic. *J ECT* 2018;34(2):108–12.
- [4] Kawashima H, Sawa T, Murai T, Yoshioka R. Elongation of pulse width as an augmentation strategy in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2014;10:2009–14.
- [5] Manganari R, Aminou E, Shmuel D, Dreyfuss M, Dannon P. Comparison between neurostimulation techniques repetitive transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient preference and cost-effectiveness. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:148–57.
- [6] Mareš J, Albrecht J, Buday J, Čerešňáková S, Bahuch J, Anders M. Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Česká a Slov Neurol* 2019;82(1):1–11.
- [7] Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001;140:453–9.
- [8] Bahuch J, Anders M, Hellekova P, et al. In: *Psychiatry: recommended procedures for psychiatric care* (in Czech), fourth ed. Prague: Psychiatric association CZMA; 2014. ISBN 978-80-260-5792-5.
- [9] Rothbarth M, Quesada P, Compere V, Guillou O. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) to improve electroconvulsive therapy (ECT) in treatment-resistant depression: a report of two cases. *J Depress Anxiety* 2017;8:1005.
- [10] Sackeim HA. Convulsant and anticonvulsant properties of electroconvulsive therapy: towards a focal form of brain stimulation. *Clin Neurosci Res* 2004;4:39–57.

J. Albrecht*, J. Buday, T. Mareš, L. Kalisová, J. Bahuch, M. Anders
 Department of Psychiatry, First Faculty of Medicine, Charles
 University and General University Hospital in Prague, Czechia

* Corresponding author.

E-mail address: jakub.albrecht@vfm.cz (J. Albrecht).

25 November 2018

Available online 24 January 2019

Zoznam použitých skratiek

Ago – agomelatín

Antie – antiepileptiká

antiH – antihistaminiká

AP1 – antipsychotiká prvej generácie

AP2 – antipsychotiká druhej generácie

AP3 – antipsychotiká tretej generácie

BZD – benzodiazepíny

CMT – kortikálny motorický prah

DZ – dĺžka záchvatu

EKT – elektrokonvulzívna terapia

Ekv/l – ekvivalentná dávka benzodiazepínov prepočítaná na dávku lorazepamu

HF rTMS – vysokofrekvenčná transkraniálna magnetická stimulácia

Hyp – hypnotiká

Kog – kognitíva

Li – lítium

MADRS – Montgomeryho-Asbergerova škála depresie

MEP – motorický evokovaný potenciál

mEKT – udržiavacia elektrokonvulzívna terapia

N – počet subjektov

NaSSA – noradrenergné a špecifické sérotoninergné antidepresíva

rTMS – transkraniálna magnetická stimulácia

RUL – pravé unilaterálne umiestnenie elektród

SARI – sérotonín antagonosty a reuptake inhibítory

SNRI – sérotonín noradrenalín reuptake inhibítory

SSRI – selektívne sérotonín reuptake inhibítory

TCA – tricyklické antidepresíva

Vort – vortioxetín

YMRS – Youngová škála mánie

ZP – záchvatový prah