

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Disertační práce

Praha, 2024

MUDr. Martin Hejzlar

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta
Studijní program: Neurovědy

Disertační práce

NEUROSTIMULAČNÍ METODY V LÉČBĚ PORUCH NÁLADY

**NEUROSTIMULATION METHODS IN THE TREATMENT OF MOOD
DISORDERS**

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

Konzultant: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Prohlášení:

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

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

V Praze, dne 22. 5. 2024

MUDr. Martin Hejzlar

Podpis

Identifikační záznam:

HEJZLAR, Martin. *Neurostimulační metody v léčbě poruch nálady. [Neurostimulation methods in the treatment of mood disorders]*. Praha, 2024.

Počet stran 161, Počet příloh: 4. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Národní ústav duševního zdraví; Školitel: doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Klíčová slova:

Depresivní porucha, Bipolární afektivní porucha, Léčba, Predikce odpovědi, Neinvazivní mozková stimulace – NIBS, Repetitivní transkraniální magnetická stimulace – rTMS, Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem – tDCS

Keywords:

Depressive disorder, Bipolar affective disorder, Treatment, Response prediction, Noninvasive Brain Stimulation – NIBS; Repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS, Transcranial direct current stimulation – tDCS

Poděkování autora:

- Školiteli doc. MUDr. Martinu Barešovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a podporu při realizaci projektu
- MUDr. Tomášovi Novákovi, Ph.D., konzultantovi disertační práce, jemuž patří dík jak pro spolupráci na projektech, tak pro pomoc při analýzách nasbíraných dat
- Neurostimulačnímu týmu NUDZ a především jeho vedoucí doc. MUDr. Monice Klírové, Ph.D. za inspiraci a vytrvalý zájem o využití neurostimulačních metod v léčbě duševních onemocnění
- Spoluautorům prezentovaných studií, kolegům a spolupracovníkům, kteří byli nápomocni realizaci projektu

ABSTRAKT

Úvod: Značné množství pacientů trpících depresivní epizodou (unipolární nebo bipolární) nedosáhne úlevy ani při adekvátní farmakologické nebo psychotherapeutické léčbě. Ke zlepšení výsledků léčby je na místě hledání nových terapeutických přístupů nebo klinicky relevantních prediktorů odpovědi na antidepresivní terapii. Neinvazivní neurostimulační metody (NIBS), jako je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), jsou v posledních desetiletích předmětem klinického a výzkumného zájmu na poli léčby deprese. Údaje srovnávající vzájemně tyto dvě neurostimulační techniky jsou však relativně nedostatečné. Časná změna prefrontální theta kordance se zdá být slibným EEG prediktorem antidepresivní odpovědi. Cílem této práce je prozkoumat a porovnat účinnost rTMS a tDCS v akutní léčbě deprese a přinést další informace o klinické významnosti časné změny prefrontální kordance jako prediktoru odpovědi na antidepresivní léčbu. **Metody:** Ve studii 1 (n = 57) jsme porovnávali antidepresivní účinek 4týdenní terapie tDCS oproti farmakologické léčbě venlafaxinem (VNF) u pacientů trpících unipolární depresí. Ve studii 2 (n = 117) jsme provedli nepřímé srovnání účinnosti a přijatelnosti tří různých terapeutických přístupů (levé anodální tDCS, nízkofrekvenční (LF) rTMS aplikované na pravou dorsolaterální prefrontální kůru (DLPFK) a standardní léčby VNF) v průběhu akutní léčby deprese. Ve studii 3 (n = 60) jsme porovnávali tři různé rTMS protokoly (10Hz rTMS na pravou ventrolaterální prefrontální kůru (VLPFK); levou 10Hz DLPFK rTMS a placebo rTMS stimulaci) jako přídatnou léčbu u pacientů s bipolární depresí (BDE). Ve studii 4 (n = 103) jsme hodnotili EEG změny (frontální a okcipitální alfa 1, alfa 2 asymetrii (FAA1/2, OAA1/2), výkon v pásmu theta spolu s prefrontální theta kordancí (PFC)) během antidepresivní léčby a jejich účinnost v predikci odpovědi na léčbu. **Výsledky:** Ze závěrů studie 1 vyplývá, že tDCS a VNF jsou obdobně účinné v akutní léčbě unipolární deprese a prevenci časného relapsu. Ve studii 2 naše analýza zjistila srovnatelnou účinnost a bezpečnost LF-rTMS, tDCS a VNF, ukazuje na potenciální klinický význam těchto intervencí v akutní léčbě depresivní poruchy. Ve studii 3 jsme nedetekovali nadřazenost dvou zvolených aktivních protokolů rTMS nad placebovou rTMS, které jsme aplikovali jako přídatnou léčbu BDE. Ve studii 4 jsme zjistili, že s výsledkem antidepresivní léčby souvisí pouze pokles PFC u respondérů a zvýšení OAA1/2 v 1. týdnu u non-respondérů. **Závěry:** Naše studie poukazují na klinický potenciál tDCS a rTMS v akutní léčbě unipolární deprese. Neprokázali jsme účinnost 10Hz rTMS v léčbě BDE. Konfirmovali jsme klinický potenciál časné změny PFC jako prediktoru odpovědi na antidepresivní léčbu.

ABSTRACT

Background: Considerable number of patients suffering from depression (unipolar or bipolar) does not reach a relief undergoing pharmacological or psychotherapeutic treatments available. There is a need for a new treatment approach or a clinically relevant predictor of antidepressant response to improve the treatment results. Non-invasive neurostimulation methods (NIBS) like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) are the subject on clinical and research field on the treatment of depression in past decades. There is paucity of data comparing these two NIBS techniques. Early change of prefrontal theta cordance seems to be a promising EEG predictor of antidepressant response. The aim of this thesis is to explore and compare the efficacy of rTMS and tDCS in the treatment of depression and add more information on the predictive value of prefrontal cordance change on antidepressant treatment. **Methods:** In Study 1 (n = 57), we compared the antidepressant effect of 4-week course of tDCS vs. pharmacological treatment by venlafaxine (VNF) in patients suffering from major depressive disorder. In Study 2 (n = 117), we made an indirect comparison of efficacy and acceptability of three different approaches (left anodal tDCS, low-frequency (LF) rTMS applied on right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFK) and VNF) in treatment course of major depressive disorder. In Study 3 (n = 60), we compared three different rTMS protocols (10Hz rTMS over the right ventrolateral prefrontal cortex (VLPFK), the left 10Hz DLPFK rTMS, and sham stimulation) as an add-on treatment in patients with bipolar depression (BDE). In Study 4 (n = 103), we evaluated EEG changes (frontal and occipital alpha 1, alpha 2, asymmetry (FAA1/2, OAA1/2), theta power along with prefrontal theta cordance (PFC)) during antidepressant treatment and its effectiveness in prediction of treatment response. **Results:** The findings of Study 1 suggest that tDCS and VNF are similarly effective in the acute treatment of unipolar depression and early relapse prevention. In study 2, our analysis found comparable efficacy and acceptability of LF-rTMS, tDCS, and VNF, indicating the potential clinical relevance of these interventions in the acute treatment of major depressive disorder. In study 3, we did not detect superiority of the two selected active rTMS protocols over placebo rTMS administered as adjunctive treatment to BDE. In study 4, we found that only a decrease in PFC in responders and an increase in OAA1/2 at week 1 in non-responders were related to antidepressant treatment outcomes. **Conclusions:** Our studies highlight the clinical potential of tDCS and rTMS in the acute treatment of unipolar depression. We have not demonstrated the efficacy of 10Hz rTMS in BDE treatment. Finally, we confirmed the clinical potential of early PFC change as a predictor of response to antidepressant treatment.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACC – přední cingulární kortex (anterior cingulate cortex)

AD – Antidepressivum

ANOVA – analýza variance

ATHF – Dotazník antidepressivní léčby (antidepressant treatment history form)

aTMS – akcelerovaná transkraniální magnetická stimulace

AUC – plocha pod křivkou

AZV ČR – Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky

BA – Broadmannova oblast

BP – bipolární afektivní porucha

BAP – Britská asociace pro psychofarmakologii

BDE – bipolární deprese/depresivní epizoda v rámci bipolární afektivní poruchy

BDI-SF – Beckova škála pro hodnocení deprese – zkrácená verze

BDNF – mozkový růstový faktor (brain derived neurotrophic factor)

BZD – benzodiazepiny

CANMAT – Kanadská společnost pro léčbu poruch nálady a úzkosti

CBF – průtok krve mozkem (cerebral blood flow)

CGI – Škála celkového klinického dojmu

CGI-BD – Celkový klinický dojem modifikovaný pro bipolární poruchu

CI – konfidenční interval, interval spolehlivosti

cTBS – kontinuální theta burst stimulace

DBS – hluboká mozková stimulace

DLPFK – dorsolaterální prefrontální kůra

DMPFK – dorsomediální prefrontální kůra

DP – depresivní porucha

DSM-4 – Diagnostický a statistický manuál, 4. revize
dTMS – hluboká transkraniální magnetická stimulace
ECT – elektrokonvulzivní terapie
EEG – elektroencefalografie
ES – velikost účinku (effect size)
FAA1/2 – frontální alfa1, alfa2 asymetrie
FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
fMRI – funkční magnetická rezonance
GABA – kyselina gama-aminomáselná
HD-tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem s vysokým rozlišením
HF – vysokofrekvenční (high frequency)
HPA osa – osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny
IF – impakt faktor
iTBS – intermitentní theta burst stimulace
ITT – počet zamýšlených k léčbě (intention-to-treat)
LF – nízkofrekvenční (low frequency)
LVL PFK – levá ventrolaterální prefrontální kůra
M.I.N.I. – Mini Mezinárodní Neuropsychiatrické Interview
MADRS – Montgomeryho-Åsbergové škála hodnocení deprese
MAOI – inhibitor monoaminoxidázy
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí, desátá revize
MMRM – model smíšených efektů pro opakované měření
MP – motorický práh
MRI – magnetická rezonance
MRS – magnetická rezonanční spektroskopie
MST – magnetická konvulzivní terapie

NARI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu

NASSA – noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum

NDRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

NIBS – neinvazivní mozková stimulace

NICE – Národní institut pro zdraví a excelenci v péči

NIH – Národní zdravotní ústavy (National Institutes of Health)

NNT – počet potřebných k léčbě (number needed to treat)

NPV – negativní prediktivní hodnota

NU – nežádoucí účinek

NUDZ (NIMH-CZ) – Národní ústav duševního zdraví

OAA1/2 – okcipitální alfa1, alfa2 asymetrie

OFK – orbitofrontální kůra

OR – poměr šancí (odds ratio)

PCP – Psychiatrické centrum Praha

PET – pozitronová emisní tomografie

PFC – prefrontální theta kordance

PFCC – změna prefrontální theta kordance

PFK – prefrontální kortex/kůra

PPV – pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)

QEEG – kvantitativní elektroencefalografie

QIDS-SR – Rychlý inventář depresivních příznaků – sebehodnocení

RANZP – Královská australská a novozélandská psychiatrická společnost

RCT – randomizovaná kontrolovaná studie

ROC analýza – analýza křivky operační charakteristiky přijímače

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

RVL PFK – pravá ventrolaterální prefrontální kůra

SARI – antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

SD – směrodatná odchylka (standard deviation)

SE – sensitivita

SNRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SP – specificita

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TBS – theta burst stimulace

TCA – tricyklická antidepresiva

tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

TRD – deprese rezistentní na léčbu

VLPFK – ventrolaterální prefrontální kůra

VMPFK – ventromediální prefrontální kůra

VNF (ER) – venlafaxin (s prodlouženým uvolňováním)

VNS – stimulace nervus vagus

WHO – Světová zdravotnická organizace

WFSBP – Světová federace společností biologické psychiatrie

YMRS – Youngova škála hodnocení mánie

OBSAH

| | | |
|-------------|---|------------|
| 1.0. | ÚVOD | 13 |
| 2.0. | CÍLE PRÁCE | 47 |
| 3.0. | PŘEDKLÁDANÉ STUDIE | 48 |
| | STUDIE 1: Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) versus venlafaxin ER v léčbě deprese: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, monocentrická studie s otevřeným sledováním..... | 48 |
| | STUDIE 2: Neurostimulační metody v léčbě deprese: Srovnání rTMS, tDCS a venlafaxinu na základě souhrnné analýzy 2 studií | 59 |
| | STUDIE 3: Pravostranná ventrolaterální a levostranná dorsolaterální 10Hz transkraniální magnetická stimulace jako add-on léčba bipolární deprese I a II: dvojitě zaslepená, randomizovaná, třiramenná, placebem kontrolovaná studie | 68 |
| | STUDIE 4: Časná změna prefrontální theta kordance a okcipitální alfa asymetrie v predikci odpovědi na antidepresiva | 80 |
| 4.0. | DISKUZE | 91 |
| 5.0. | ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE | 105 |
| 6.0. | SOURHN | 108 |
| 7.0. | SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | 110 |
| 8.0. | SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA DISERTAČNÍ PRÁCE..... | 159 |
| 9.0. | PŘÍLOHY | 161 |

1.0. ÚVOD

1.1. STUDOVANÉ PORUCHY, OPTIMALIZACE LÉČBY a NEUROSTIMULAČNÍ METODY

Poruchy nálady, kam jsou řazeny depresivní porucha (DP) i bipolární afektivní porucha (BP), patří mezi závažná psychická onemocnění spojená s rekurentním a často chronickým průběhem. Zatímco DP je nejrozšířenější poruchou nálady s přibližně 15% celoživotní prevalencí, BP je závažnou formou poruchy nálady s odhadovanou prevalencí 2-4 % (Fagiolini et al., 2013; Lim et al., 2018; Santomauro et al., 2021). Světová zdravotnická organizace (WHO) zařadila obě onemocnění mezi celosvětově nejvíce invalidizující stavy; její recentní zpráva uvádí, že deprese se stala globálně rozšířeným onemocněním, které postihuje přes 280 milionů lidí všech věkových kategorií (WHO, 2023). Depresivní epizoda (bipolární a unipolární) je spojena s významnými funkčními poruchami, zvýšením morbidity a mortality a zároveň představuje zásadní zátěž z pohledu globální ekonomiky (Murray et al., 2015; Olesen et al., 2012; Vos et al., 2020).

Používané léčebné přístupy bipolární a unipolární deprese – farmakologické, biologické nefarmakologické (např. elektrokonvulzivní terapie (ECT)), ev. psychoterapeutické – dosahují odpovědi u ½ až ⅔ pacientů (Bauer et al., 2017; Sienaert et al., 2013). Dostupná terapie je navíc často špatně snášená a je spojena s vysokou mírou přerušení léčby. Míra dosažení odpovědi na léčbu nebývá dostatečná, objevují se časté relapsy či rekurence epizod poruchy nálady (Grande et al., 2016; H. Li et al., 2021). Přestože jsou farmakoterapie a psychoterapie (kognitivně-behaviorální terapie) léčbami první volby (Fountoulakis et al., 2017; Kennedy et al., 2016; Parikh et al., 2016), značná část pacientů nedosahuje zlepšení stavu navzdory adekvátně nastaveným parametrům terapie (Geddes & Miklowitz, 2013; Rush et al., 2006). Kombinace psychoterapeutické intervence společně s farmakoterapií pravděpodobně dosahuje lepších výsledků než samotná farmakoterapie (Cuijpers et al., 2020). V klinické praxi však čelíme nedostatečné dostupnosti psychoterapie. ECT je vysoce účinná v léčbě deprese (podíl odpovědí na léčbu je kolem 75 % (Bahji et al., 2019)), ale zároveň je spojena se značným stigmatem a nežádoucími účinky (NICE, 2022).

Zlepšení výsledků léčby je tedy zásadní klinickou výzvou. Ke zlepšení výsledků terapie je na místě hledání a hodnocení nových terapeutických přístupů, klinicky relevantních prediktorů odpovědi na antidepressivní terapii, ev. kombinací dříve používaných postupů (Papakostas, 2012).

DEPRESIVNÍ PORUCHA

Součástí klinického obrazu DP jsou pokleslá nálada, snížení energie a aktivity, přetrvávající pocity smutku, beznaděje a ztráta zájmu o dříve příjemné činnosti. Příznaky mohou zahrnovat také potíže se soustředěním, snížené sebevědomí, změny chuti k jídlu a spánku, pocity viny, pesimistické vyhlídky do budoucna, event. myšlenky na sebepoškození a sebevraždu. Pro stanovení diagnózy je třeba, aby příznaky trvaly alespoň 2 týdny. Podle závažnosti u DP rozeznáváme lehkou, středně těžkou a těžkou epizodu. U těžké deprese dále rozlišujeme subtyp bez psychotických příznaků a s psychotickými příznaky. V případě první epizody deprese je užívána kategorie depresivní fáze (F32), další depresivní epizody by se měly klasifikovat pod nosologickou jednotkou periodické depresivní poruchy (F33) (**Tabulka 1**) (MKN-10, 1996).

Tabulka 1. Diagnostická kritéria DP podle MKN-10

| LEHKÁ DEPRESIVNÍ EPIZODA | STŘEDNĚ TĚŽKÁ DEPRESIVNÍ EPIZODA | TĚŽKÁ DEPRESIVNÍ EPIZODA BEZ PSYCHOTICKÝCH PŘÍZNAKŮ | TĚŽKÁ DEPRESIVNÍ EPIZODA S PSYCHOTICKÝMI PŘÍZNAKY |
|---|--|--|--|
| A. Obecná diagnostická kritéria pro depresivní epizodu: | | | |
| G1. Trvání alespoň 2 týdny. | | | |
| G2. V průběhu života se nikdy nevyskytly příznaky hypomanie nebo mánie. | | | |
| G3. Není způsobena užíváním psychoaktivních látek nebo organickou duševní poruchou. | | | |
| B. Musí být přítomny z následujících příznaků: | | | |
| alespoň dva | alespoň dva | všechny tři | všechny tři |
| 1. depresivní nálada v míře jednoznačně abnormální pro daného jedince, přítomna po většinu dne a téměř každý den a trvající alespoň 2 týdny | | | |
| 2. ztráta zájmů nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně příjemné | | | |
| 3. pokles energie nebo zvýšená unavitelnost | | | |
| C. Z následujícího seznamu přidatných symptomů musí být přítomny: | | | |
| jeden nebo více | celkem B a C alespoň šest | celkem B a C alespoň osm | celkem B a C alespoň osm |
| 1. ztráta sebedůvěry nebo sebeúcty | | | |

| | | | |
|--|-----|--------------------|---------------------------------|
| 2. bezpředmětné prožívání výčitek proti sobě samému nebo pocitů nadměrné a bezdůvodné viny | | | |
| 3. opakované myšlenky na smrt nebo sebevraždu nebo jakékoli suicidální chování | | | |
| 4. stížnosti nebo důkazy svědčící o snížené schopnosti myslet nebo soustředit se, o nerozhodnosti nebo váhavosti | | | |
| 5. změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo zpomalením (subjektivně nebo objektivně) | | | |
| 6. poruchy spánku jakéhokoliv typu | | | |
| 7. změna chuti k jídlu (snížení nebo zvýšení) s odpovídajícími změnami hmotnosti | | | |
| D. Kterýkoli z následujících okruhů: | | | |
| nesmí být přítomen | být | nesmí být přítomen | musí být přítomen alespoň jeden |
| 1. bludy nebo halucinace, jiné než uváděné jako typicky schizofrenní, nejčastěji mají depresivní, sebeobviňující, hypochondrický, nihilistický, paranoidní nebo persekuční obsah | | | |
| 2. depresivní stupor | | | |

Přestože má DP významný celospolečenský dopad (jak po stránce ekonomické, tak zdravotní), její etiologie a patofyziologie není dosud plně objasněna. Jedním z důvodů tohoto stavu je fakt, že DP je heterogenním onemocněním ať už v klinické prezentaci, průběhu, léčebné odpovědi či v etiologii (genetika, neurobiologie, psychosociální faktory) (Rush, 2007). Příčinou této variability je z podstaty polytetická definice diagnózy DP; v rámci diagnostiky DP je třeba pátrat po přítomnosti více příznaků, přičemž k naplnění diagnózy nemusí být přítomny všechny. Kombinací diagnostických kritérií tím pádem můžeme získat přes 200 stavů, které lze nazvat depresivní poruchou. O DP lze tedy uvažovat jako o klinickém syndromu, jehož subtypy se od sebe značně liší a mohou různě reagovat na dostupnou terapii (Beijers et al., 2019; van Loo et al., 2012).

Pokrok v neurozobrazovacích a neurofyziologických metodách umožnil identifikovat oblasti mozku, jejichž alterovaná funkce souvisí s přítomností depresivního syndromu. Jedná se o oblasti, které za normálních okolností regulují hodnotící, expresivní a prožitkové aspekty emočního chování (M. L. Phillips et al., 2003). Lze je identifikovat jednak na základě nálezů u pacientů po organickém poškození mozku (tzv. „lesion studies“). Např. po ischemickém poškození přední frontální kůry či prefronto-subkortikálních oblastí převážně vlevo je popisován rozvoj depresivní symptomatiky (Robinson & Spalletta, 2010). Tyto oblasti lze také určit pomocí srovnání nálezů u depresivních pacientů s nálezy u zdravých kontrol stejného věku. U depresivních pacientů byly takto lokalizovány strukturální změny (zmenšení objemu) mozkových oblastí v okruhu limbicko-kortiko-striato-palido-talamickém

(Kempton et al., 2011; Öngür et al., 2003). Za pomoci funkčních zobrazovacích metod byly detekovány změny metabolismu v oblastech DLPFK, VLPFK a změny metabolismu předního cingula (Pizzagalli, 2011). Objevují se též abnormality v limbicko-paralimbických oblastech (amygdale, insule, temporální kůře) a subkortikálních oblastech – bazálních gangliích, thalamu, mozečku (Kopeček, Bares, & Horáček, 2007), dysfunkce mediální PFK a orbitofrontální kůry (OFK) (Hiser & Koenigs, 2018).

Neurozobrazovací a neuropatologické studie u pacientů s DP a BP zjistily abnormality mozkových struktur v oblastech PFK, amygdaly, striata, hipokampu, parahipokampálního gyru a rafeového jádra. U DP a BP byly popsány nálezy zvětšeného objemu postranních mozkových komor a hyperintenzity subkortikální šedé hmoty ve srovnání se zdravými kontrolami (Drevets, 2004; Drevets et al., 2008; Kempton et al., 2011). Souhrnný přehled těchto změn nabízí **Tabulka 2**. Definované poruchy nálady tedy korelují se změnami struktury a aktivity mnoha mozkových regionů, čímž lze také částečně vysvětlit rozmanitost klinického obrazu deprese a event. rozdíly v odpovědi na léčebnou intervenci.

Tabulka 2. Neuroobrazovací abnormality u rekurentní depresivní poruchy a/nebo bipolární poruchy

| Mozkový region | Objem šedé hmoty | | Metabolismus (utilizace glukózy), CBF | |
|--|------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| | Dep versus Kon | Dep versus Kon | Dep versus Kon | Dep versus Rem |
| Dorsální mediální/anterolaterální PFK | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Frontopolární kortex | | ↓ | ↓ | ↓ |
| Subgenuální přední cingulární kortex | ↓ | ↓/↓ | ↓ | ↓ |
| Pregenuální přední cingulární kortex | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Orbitální kortex / Ventrolaterální PFK | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Zadní cingulum | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Parahippokampální kortex | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Amygdala | ↓/↑ ^a | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ventromediální striatum | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Hippokampus | ↓ | n.s. | n.s. | n.s. |
| Horní temporální gyrus / temporopolární kortex | ↓ | | | ↓ |
| Mediální talamus | | ↓ | | ↓ |

a) Literatura se neshoduje, pokud jde o objem amygdaly u poruch nálady. U depresivní poruchy se objem zdá být snížený v případech, kdy epizody vykazují chronický nebo intermitentní průběh.

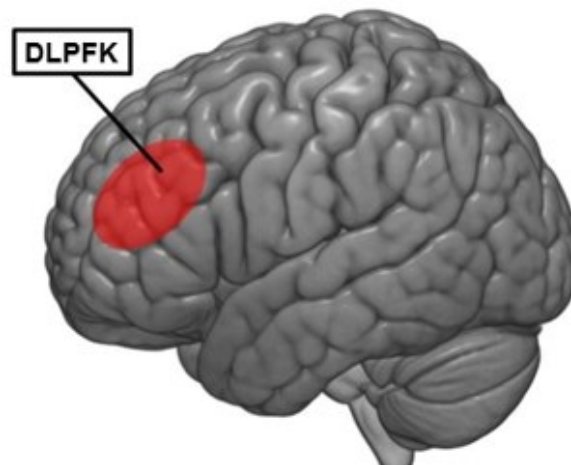
Vysvětlivky: CBF - cerebral blood flow - průtok krve mozkiem; PFK - prefrontální kůra; Dep versus Kon - nemedikovaní depresivní vs. zdravé kontroly; Dep versus Rem - nemedikovaní depresivní pacienti vs. stejní pacienti po dosažení remise s/bez medikace; n.s. - rozdíly převážně nonsignifikantní; prázdné buňky indikují nedostatečná data

upraveno podle Drevets et al., 2008

Pro možné užití neurostimulačních metod v léčbě poruch nálady je nosná a v posledních letech zdůrazňovaná kritická role PFK v depresivních stavech (Pizzagalli & Roberts, 2022). Tato oblast je centrem frontoparietální sítě, jež je zapojena do procesů jako je rozhodování, zaměření pozornosti a tvorby pracovní paměti. U DP je tato neuronální síť hypoaktivní (R. H. Kaiser et al., 2015). Hypoaktivita frontoparietální oblasti je asociována se zvýšenou aktivitou defaultní mozkové sítě, která může navozovat depresivní chování a kognitivní zpracování (negativní sebehodnocení a ruminace) (Williams, 2016). Právě oblast DLPFK – viz **Obrázek 1** (Duprat, 2017) – je v posledních dekádách hlavním cílem neinvazivních neurostimulačních technik v léčbě deprese a jedním z cílů naší intervence v prezentovaných studiích.

Obrázek 1.

Umístění levého DLPFK na modelu mozku Montrealského Neurologického Institutu



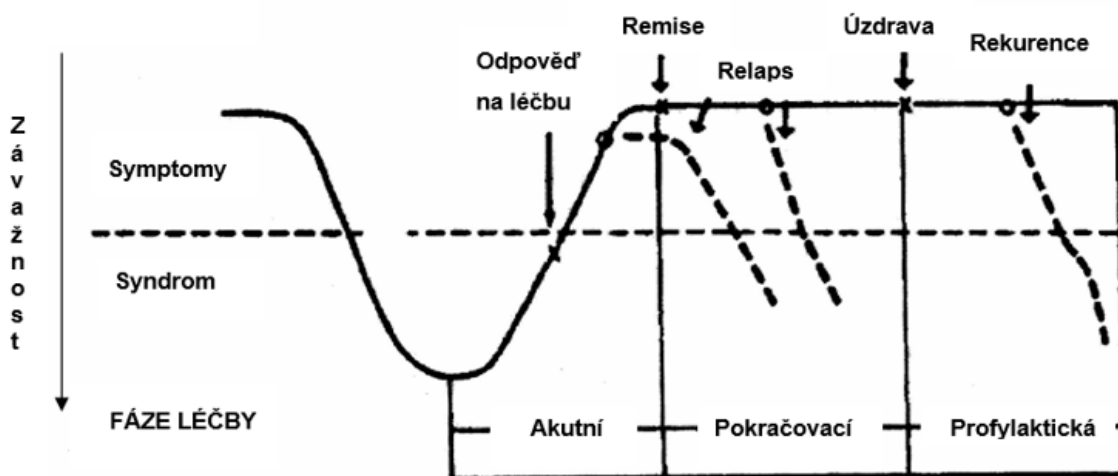
Vysvětlivky: DLPFK – dorsolaterální prefrontální kortex
převzato a upraveno dle Duprat 2017

TERAPIE DEPRESIVNÍ PORUCHY

Terapie DP bývá rozdělena na 3 fáze, které odpovídají třem stadiím nemoci: (1) akutní léčba, (2) pokračovací léčba a (3) udržovací léčba, viz **Graf 1** (Kupfer, 1993). Akutní fáze léčby je časové období od zahájení léčby do dosažení remise, která bývá primárním terapeutickým cílem. Pokračovací léčba následuje po akutní fázi s cílem remisi zachovat a stabilizovat. Je to fáze, ve které se léčba prodlužuje, aby se zabránilo

návratu deprese (relapsu). Udržovací (profylaktická) léčba je zaměřena na prevenci vzniku nové epizody deprese a na umožnění plného funkčního zotavení (Bauer et al., 2017). Znovuobjevení se depresivních příznaků během prvních 6 měsíců od dosažení odpovědi na léčbu či remise je považováno za relaps epizody, zatímco jejich pozdější výskyt je již považován za novou epizodu deprese (rekurenci) (Brown et al., 2014). V literatuře je pojem relaps používán poměrně nekonzistentně, často i pro vznik nové epizody, tedy rekurenci.

Graf 1. Léčba depresivní poruchy, její fáze a výsledky



Upraveno dle Bauer et al., 2017 a Kupfer, 1993

Dostupné na důkazech založené postupy terapie DP jsou průběžně aktualizovány v mezinárodních vodítcích léčby, např. Britské společnosti pro psychofarmakologii, Světové federace společností biologické psychiatrie, Královské australské a novozélandské psychiatrické společnosti, nebo Kanadské společnosti pro léčbu poruch nálady a úzkosti (Bauer et al., 2017; Cleare et al., 2015; Lam et al., 2016; Malhi et al., 2015). Týkají se nejenom akutní léčby depresivní epizody, ale i léčby pokračovací a profylaktické, které mají snížit riziko relapsu či rekurence. Napříč vodítky je patrná určitá shoda při volbě antidepressiva první linie léčby, např. pro kategorii selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), byť jisté odlišnosti v doporučeních lze vysledovat, viz **Tabulka 3** (Bayes & Parker, 2018). Důležitost úspěšně vedené léčby podtrhuje fakt, že s každou proběhlou depresivní epizodou se zvyšuje riziko rekurence o asi 16 % (Solomon et al., 2000).

Tabulka 3. Doporučení léčby unipolární deprese dle vybraných mezinárodních vodítek

| DEPRESIVNÍ PORUCHA | |
|---------------------------|--|
| Vodítka | Farmakoterapie první linie |
| RANZCP | SSRI, NARI (reboxetin), SNRI, NASSA (mianserin, mirtazapin), melatonergní agonisté (agomelatin), NDRI (bupropion) |
| CANMAT | SSRI, SNRI, agomelatin, bupropion, mirtazapin, vortioxetin |
| BAP | SSRI, "novější" AD těžká epizoda: klomipramin, venlafaxin (>150 mg), escitalopram, sertralin, amitriptylin, mirtazapin přednostně před jinými antidepresivy |
| WFSBP | lehká epizoda: SSRI a "novější" AD (kromě reboxetinu); Třezalka tečkovaná středně těžká stejně jako u lehké epizody těžká epizoda: TCA, SSRI, SNRI, MAOI |

Vysvětlivky:

AD - antidepresivum

BAP - Britská asociace pro psychofarmakologii

CANMAT - Kanadská společnost pro léčbu poruch nálady a úzkosti

MAOI - inhibitor monoaminoxidázy

NARI - inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu

NASSA - noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum

NDRI - inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

RANZCP - Královská australská a novozélandská psychiatrická společnost

SARI - antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

SNRI - selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SSRI - selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

TCA - tricyklická antidepresiva

WFSBP - Světová federace společností biologické psychiatrie

upraveno podle Bayes a Parker, 2018

BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHA

Zatímco DP se vyznačuje přetrvávajícími pocity smutku a beznaděje, u BP (F31) dominuje klinickému obrazu střídání depresivních a manických epizod s různě dlouhými bezpříznakovými obdobími. Epizody se objevují opakovaně (nejméně dvě), přičemž je výrazně narušena jak nálada jedince, tak jeho aktivita. Během manické epizody se objevuje alespoň týden trvající zvýšená hladina energie a snížená potřeba spánku; může být přítomna nadměrná hovornost, myšlenkový trysk, zvýšené sebevědomí, nesoustředěnost nebo impulzivní bezohledné chování. V literatuře je BP chápána též jako skupina chronických duševních onemocnění zahrnující bipolární poruchu I a bipolární poruchu II (McIntyre et al., 2020). BP I je diagnosticky definována přítomností syndromální manické epizody, která se střídá s depresivními epizodami, klinicky v mezičase často s delším obdobím euthymní nálady. Pro BP II jsou typické epizody hypománie střídající s epizodami deprese; v praxi je patrný spíše chronický průběh s reziduálními příznaky poruchy a kratší období euthymní nálady. (Novák, 2010; G. Parker & Fletcher, 2014). Rozdělení na subtypy BP I a II je vlastní americkému klasifikačnímu systému Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch již od doby jeho 4. revize (DSM-4, 1994), evropská Mezinárodní klasifikace nemocí (aktuálně 10. revize) (MKN-10, 1996) toto dělení nereflektuje.

Při BDE jsou symptomy analogické s uvedenými příznaky unipolární deprese (M. L. Phillips & Kupfer, 2013). V rámci průběhu onemocnění jsou epizody BDE ve srovnání s (hypo)manickými častější, delší a mají výraznější dopad na kvalitu života a každodenní fungování (Forte et al., 2015). Někteří autoři popisují odlišnosti BDE oproti unipolární depresi a zmiňují důležité klinické rozdíly (Baldessarini et al., 2017; Forty et al., 2008; Galvão et al., 2013; Mitchell et al., 2011). Ke klinickému obrazu odpovídajícímu spíše BDE patří přítomnost psychotických příznaků, výraznější denní kolísání nálady, hypersomie během depresivních epizod, celkově větší počet depresivních epizod a kratší trvání depresivní epizody. Oproti tomu u unipolární deprese bývají častěji přítomné somatické stesky, vyšší věk při rozvoji první epizody, více se objevuje nadměrné sebeobviňování, ztráta energie a snížené libido. Nejčastější klinické charakteristiky odlišující bipolární a unipolární depresi shrnuje **Tabulka 4** (Mitchell et al., 2008; Novák, 2010).

Tabulka 4. Klinické charakteristiky nejvíce odlišující bipolární a unipolární depresi

-
1. Rodinná anamnéza bipolární poruchy u příbuzných 1. stupně.
 2. Hypománie/mánie navozená antidepresivou
 3. Nízký věk při první depresivní epizodě (< 25 let)
 4. Přítomnost atypické deprese (reaktivita nálady, hyperfagie, hypersomnie, somatické stesky)
 5. Rekurentní deprese (≥ 5 epizod).
 6. Psychotické příznaky nebo patologické pocity viny během deprese
 7. Krátké epizody deprese (v průměru do 3 měsíců).
 8. Poporodní deprese
 9. Nedostatečná odpověď na > 3 léčby antidepresivou.
 10. Ztráta odpovědi na léčbu antidepresivou (akutní, ale nikoli profylaktický efekt)
 11. Hypertymní osobnost mimo depresivní epizody (optimistický, dynamický, iniciativní).
-

Vyšší počet příznaků zvyšuje pravděpodobnost diagnózy bipolární deprese.

Převzato podle Novák 2010

Navzdory pokroku ve výzkumu není etiologie a patofyziologie BP objasněna. Dosavadní nálezy u BP poukazují na změny na úrovni genetické a epigenetické, změny neuroplasticity, mitochondriální dysfunkci, patrné jsou abnormality u imunitní a zánětlivé reakce, osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), řízení cirkadiálních rytmů, a též u nálezů zobrazovacích metod (Scaini et al., 2020). Nezdá se však, že by konkrétní klinické příznaky BP souvisely se změnami struktury specifických oblastí mozku (Maletic & Raison, 2014). Předpokládána je spíše dysfunkce komplexních neuronálních sítí, které jsou základem zpracování odměny a regulace emocí (Strakowski et al., 2012), což podporují nálezy funkčních zobrazovacích metod (M. L. Phillips & Swartz, 2014). Z této perspektivy je na místě zmínit zásadní roli dvou vzájemně propojených prefronto-limbických okruhů, jejichž alterovaná funkce se může odrážet v patofyziologii bipolárního onemocnění.

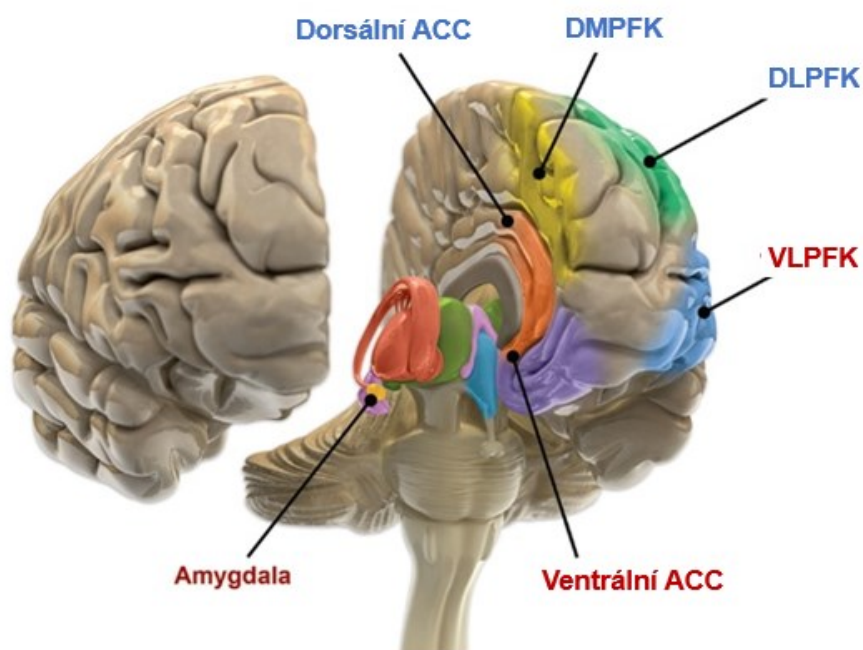
První z těchto okruhů je označován jako Interní emočně regulační síť, která zahrnuje ventromediální prefrontální kůru (VMPFK), subgenuální přední cingulární kůru (ACC), nukleus accumbens, globus pallidus a thalamus (a která se mj. významně překrývá se salientní sítí popsanou jinými autory). Tato síť moduluje reakce amygdaly na endogenně vyvolané pocitové stavy, jako jsou melancholické prožitky vyvolané vzpomínkami na prožité ztráty. Druhá z těchto sítí, označovaná jako Externí regulační

okruh, zahrnuje VLPFK, střední a dorzální cingulární kůru, ventromediální striatum, globus pallidus a thalamus (Langan & McDonald, 2009). DLPFK se svými spojeními s VLPFK jsou běžně popisovány jako výchozí bod kognitivního regulačního oblouku (v literatuře do značné míry odpovídá centrální exekutivní síti). Ventrolaterální síť PFK moduluje externě vyvolané emoční stavy, pomáhá při kognitivní regulaci emocí a potlačuje maladaptivní afekty. Obě výše popsané sítě jsou vzájemně propojené a společně regulují reakce amygdaly za složitých emočních okolností (Maletic & Raison, 2014). Komponenty této komplexní sítě spojení prefrontálního kortexu-předního cingula-pallida-striata-thalamu-amygdaly mají změněnou funkci a strukturu u jedinců trpících BP ve srovnání se zdravou populací (Langan & McDonald, 2009). Přehled těchto změn ilustruje **Obrázek 2**, převzatý podle přehledové práce Maletice (Maletic & Raison, 2014). V rámci užití neurostimulačních metod v léčbě BDE je výzkumná pozornost upřena nejen na DLPFK, ale též na oblast VLPFK. Dosavadní zjištění naznačují dysfunkci v obvodech VLPFK a na ni navazujících spojů do oblasti amygdala-hipokampus a regionu striato-orbitofrontální kůry při BDE (M. L. Phillips & Swartz, 2014). Právě oblast pravého VLPFK je jedním z cílů rTMS intervence ve studii léčby BDE prezentované v disertační práci (viz kapitola rTMS v léčbě poruch nálady).

TERAPIE BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

Obdobně jako u DP, dostupné terapeutické možnosti BP komentují mezinárodní vodítka léčby pro BP, která se průběžně aktualizují. Z recentních lze zmínit např. doporučené postupy Národního institutu pro zdraví a excelenci v péči (NICE, 2014), Královské australské a novozélandské psychiatrické společnosti (Malhi et al., 2015), Britské asociace pro psychofarmakologii (Goodwin et al., 2016), či Kanadské společnosti pro léčbu poruch nálady a úzkosti (Yatham et al., 2018). Účinných intervencí u BDE však není mnoho, vodítka se mezi sebou liší už při volbě terapie první linie. Zatímco užívání quetiapinu a novějšího lurasidonu je v současnosti obecně přijímáno, některé pokyny doporučují olanzapin (plus fluoxetin), lithium, lamotrigin, valproát event. další kombinace psychofarmak (**Tabulka 5**). Není stanoven jednotný „meta-konsensus“ optimální léčby (G. B. Parker et al., 2017). Účinnost antidepresiv u BDE, ačkoli se v klinické praxi běžně používají, není stále prokázána a zdá se, že je nižší než u unipolární deprese (Gitlin, 2018). I zde platí, že nové, dobře tolerované a účinné strategie léčby BDE jsou naléhavě zapotřebí.

Obrázek 2: FUNKČNÍ ZMĚNY MOZKU u BIPOLÁRNÍ PORUCHY



Zobrazovací studie euthymických pacientů s bipolární poruchou poskytují důkazy o zhoršené kognitivní kontrole v kombinaci se zvýšenou reaktivitou limbických a para-limbických oblastí mozku zapojených do emoční regulace. Mozkové oblasti spojené s kognitivní kontrolou, které se projevují sníženou reaktivitou, jsou označeny modře (dorzální ACC, DMPFK a DLPFK). Naopak limbické a para-limbické oblasti mozku zapojené do emoční regulace, které jsou spojeny s větší citlivostí, jsou označeny červeně (amygdala, VLPFK a ventrální ACC).

Vysvětlivky:

DLPFK – dorsolaterální prefrontální kortex
DMPFK – dorsomediální prefrontální kortex

VLPFK – ventrolaterální prefrontální kortex
ACC – přední cingulární kortex

převzato a upraveno podle Maletic a Raison, 2014

Tabulka 5. Doporučení léčby bipolární deprese dle vybraných mezinárodních vodítek

| Léčba první linie | |
|-----------------------------|--|
| Vodítka | Bipolární porucha I |
| RANZCP | monoterapie: lithium, lamotrigin, valproat, quetiapin, olanzapin nebo lurasidon |
| CANMAT | monoterapie: quetiapin, lithium, lamotrigin, lurasidon kombinace: lurasidon + lithium nebo valproat |
| NICE | monoterapie: quetiapin, olanzapin, lamotrigin kombinace: olanzapin+fluoxetin |
| BAP | monoterapie: lamotrigin nebo quetiapin [pokud je epizoda mírná] Elektrokonvulzivní terapie [v případě těžké epizody] kombinace: quetiapin nebo lamotrigin + antidepresivum (nikoliv TCA) [pokud je epizoda středně těžká] + antimanikum (lithium, valproát nebo antipsychotikum) |
| Bipolární porucha II | |
| CANMAT | monoterapie: quetiapin |
| BAP | monoterapie: lamotrigin "více schůdnější" |

Vysvětlivky:

BAP - Britská asociace pro psychofarmakologii

CANMAT - Kanadská společnost pro léčbu poruch nálady a úzkosti

NICE - Národní institut pro zdraví a excelenci v péči

RANZCP - Královská australská a novozélandská psychiatrická společnost

SSRI - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TCA - tricyklická antidepresiva

upraveno podle Parker et al., 2017 a Yatham et al., 2018

1.2. NEUROSTIMULAČNÍ METODY v LÉČBĚ PORUCH NÁLADY

Vzhledem k limitovaným výsledkům dostupné léčby se v posledních dekádách zvyšuje zájem o použití neurostimulačních metod v léčbě poruch nálady (Akhtar et al., 2016). Jedná se o nefarmakologické, biologické intervence, které v principu užívají aplikaci elektrického proudu nebo magnetického pole na vybrané oblasti mozku s cílem ovlivnění funkce nervových sítí a vyvolání neuroplastických změn. Klinické racionálně užití neurostimulačních technik pak spočívá v modulaci těch neuronálních oblastí, které vykazují při chorobných stavech potenciálně reverzibilní změny aktivity. Shrnutí mechanismů účinku užívaných technik nabízí **Tabulka 6**.

Tabulka 6. NEUROSTIMULAČNÍ METODY MOZKU V LÉČBĚ DEPRESE

| Intervence | Princip mechanismu účinku |
|-------------------|--|
| tDCS | Elektrický proud nízké intenzity (1-2 mA) aplikovaný přes dvě elektrody umístěné na pokožce hlavy. Proud, který prochází kůží, tkání a lebkou, aby se dostal do mozku, je schopen modulovat kortikální excitabilitu a mozkové sítě. |
| rTMS | Speciální elektromagnetická cívka generuje magnetické pole, která překonává povrchové struktury hlavy a dosahuje mozkové kůry. Při kontaktu s vodivými tkáněmi (např. mozkem) oscilující magnetické pole vyvolává sekundární elektrické proudy, které mohou generovat akční potenciály a vyvolat neuroplastické změny. |
| ECT | Elektrody umístěné na pokožce hlavy generují vysokofrekvenční elektrický proud, který může vyvolat sekundárně generalizovaný epileptoidní záchvat s terapeutickými účinky. |
| MST | Neurostimulátor se speciální cívkou generuje silné fokální magnetické pole (řádově 2 Tesla). Toto magnetické pole prochází lebkou a měkkými tkáněmi, aby dosáhlo mozkové tkáně a vyvolalo elektrický proud, který způsobí depolarizaci neuronů a nakonec spustí generalizovaný záchvat. |
| VNS | Implantabilní pulzní generátor je chirurgicky zaváděn pod kůži hrudníku a připojen k elektrodě umístěné v krčním průběhu levého bludivého nervu. Nervus vagus je z velké části složen z vláken přenášejších nervové impulzy z periferie do mozku. Elektrická stimulace bloudivého nervu zajišťuje stimulaci nucleus tractus solitarius, ze kterého jsou následně modulovány další oblasti mozku. |
| DBS | Speciální elektroda je stereotakticky implantována do předem stanoveného cíle v mozku. Elektroda je připojena k zařízení podobnému kardiostimulátoru, které je implantováno podkožně na hrudní stěnu. Po zapnutí elektrody dochází k vysokofrekvenční elektrické stimulaci. |

tDCS - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace; ECT - elektrokonvulzivní terapie; MST - magnetická konvulzivní terapie; VNS - stimulace nervus vagus; DBS - hluboká mozková stimulace

upraveno podle Razza et al., 2020 a Milev et al., 2016

Neurostimulační metody jsou děleny do 2 hlavních skupin: na invazivní a neinvazivní (**Tabulka 7**). Mezi invazivní neurostimulační metody patří hluboká mozková stimulace (Figuee et al., 2022; Holtzheimer & Mayberg, 2011) či stimulace nervus vagus (NVS) (Austelle et al., 2022; Bareš et al., 2006; Rush et al., 2005), k vlastní aplikaci je třeba anestezie a chirurgická intervence, dostupnost těchto terapií je tak značně limitovaná (Klooster et al., 2016). Užití neinvazivních neurostimulačních metod (NIBS – non-invasive brain stimulation) je dostupnější, není třeba chirurgického zákroku.

Tabulka 7. UŽÍVANÉ NEUROSTIMULAČNÍ METODY V LÉČBĚ PORUCH NÁLADY

| | | |
|--------------------|-------------|---|
| NEINVAZIVNÍ | ECT | elektrokonvulzivní terapie |
| | rTMS | repetitivní transkraniální magnetická stimulace |
| | tDCS | transkraniální stimulace stejnosměrným proudem |
| | MST | magnetická konvulzivní terapie |
| INVAZIVNÍ | NVS | stimulace nervus vagus |
| | DBS | hluboká mozková stimulace |

upraveno podle Milev et al., 2016

Mezi nejrozšířenější modality NIBS patří rTMS a tDCS (Brunoni et al., 2019; Klooster et al., 2021), což jsou metody, jejichž využití je komentováno v disertační práci.

rTMS je metoda založená na principu elektromagnetické indukce. Magnetický stimulátor prostřednictvím speciálně tvarované elektromagnetické cívky přiložené na skalp pacienta generuje pulzy magnetického pole, které v kortikálních oblastech pod cívkou vytváří lokální sekundární elektrické proudy ovlivňující aktivitu neuronů. Účinnost nízko- i vysokofrekvenční rTMS stimulace je považována u DP delší dobu za prokázanou (Lefaucheur et al., 2014, 2020). V případě BDE je efekt rTMS testován, recentní metaanalýza hovoří ve prospěch vyšší účinnosti rTMS oproti placebové stimulaci (OR = 2,72; 95%CI: 1,44 – 5,14) (Nguyen et al., 2021).

U tDCS přístroj generuje nízké hodnoty proudu (do 2 mA), které jsou aplikovány dvěma elektrodami umístěnými na skalpu pacienta. Pod anodou převažuje excitační účinek a pod katodou efekt inhibiční (Meron et al., 2015). V rámci léčby poruch nálady (DP) je tDCS účinnější než placebová stimulace (pro dosažení odpovědi OR = 1,95; 95%CI: 1,30 – 2,95) (Moffa et al., 2020). Klinický význam tDCS v léčbě deprese zatím není jasně stanoven, byť studií hovořících ve prospěch této neuromodulační techniky přibývá (Fregni et al., 2021). Pouze ojedinělé práce v psychiatrické odborné literatuře komentují srovnání účinnosti tDCS se zavedenými antidepressivními postupy.

1.2.1. RTMS v léčbě poruch nálady

Princip metody

RTMS je neinvazivní neurostimulační metoda vycházející z principu elektromagnetické indukce. Během rTMS prochází elektromagnetickou cívkou opakovaně v pulzech elektrický proud, čímž se vytváří oscilující magnetické pole (většinou o síle kolem 2 Tesla). Působením tohoto magnetického pole vznikají v kortikálních oblastech pod cívkou sekundární elektrické proudy. Na neuronální úrovni je přímo indukován akční potenciál (Baeken & De Raedt, 2011; Klomjai et al., 2015). Opakovanou stimulací je modulována kortikální excitabilita s následně navazujícími změnami v asociovaných oblastech mozku, čímž lze vyvolat dlouhodobé změny mozkové aktivity (Cárdenas-Morales et al., 2010; Miron et al., 2021). Ovlivněním parametrů stimulace (tvar a umístění cívky, intenzita a frekvence magnetického pole, počet pulzů, doba stimulace etc.) dochází ke zvýšení nebo snížení neuronální aktivity kortexu (Rosa & Lisanby, 2012). Nízkofrekvenční rTMS stimulace (LF-rTMS, <1 Hz) je považována za "inhibiční" pro kortikální regionální aktivitu, zatímco vysokofrekvenční rTMS (HF-rTMS, ≥10 Hz) "aktivuje" kortikální oblasti (Speer et al., 2000).

Mechanismus účinku rTMS není zcela objasněn. Předpokládán je účinek jak na úrovni molekulární a buněčné (patrný je vliv na neurotransmiterový systém, synaptickou aktivitu, neuroplasticitu, hladiny neurotrofních faktorů mozku), tak na úrovni rozsáhlých neuronálních sítí – působením rTMS se např. normalizuje abnormální aktivita PFK; popsány jsou změny metabolismu ACC; ovlivněna je

neuroendokrinní aktivita osy HPA etc. (Cirillo et al., 2017; Noda et al., 2015; Voineskos et al., 2021). Efektivita rTMS je ovlivněna jak technickými parametry stimulace, výběrem stimulačního protokolu a lokalizací stimulace, tak individuálními faktory na straně pacienta (věk, pohlaví, celkový stav pacienta, užívaná medikace, stav mozkové tkáně) (Albrecht et al., 2017; Klírová, 2022c).

Mezi výhody rTMS patří relativně bezpečný profil nežádoucích účinků, dobrá tolerance léčby, z nejčastějších vedlejších účinků jsou u pacientů reportovány bolesti hlavy při nebo po stimulaci, únava, vertigo, diskomfort v oblasti skalpu pod cívkou, vzácně přesmyk nálady, a pouze raritně byla hlášena indukce epileptického záchvatu u vysokofrekvenčních protokolů (Rossi et al., 2009, 2021).

Účinnost rTMS v léčbě afektivních poruch

rTMS v léčbě poruch nálady je průběžně testována v posledních dekádách, nejvýznamnější indikací s definitivně prokázaným efektem je terapie DP (McClintock et al., 2017). Strategie léčby DP vychází z nálezů neurozobrazovacích studií mozku, kde byla opakovaně zachycena dysbalance aktivity PFK (Atkinson et al., 2014; Drevets et al., 1992) s převahou levostranné prefrontální hypoaktivity a pravostranné prefrontální hyperaktivity (Grimm et al., 2008). Terapeutickým podkladem aplikace rTMS je normalizace této nerovnováhy mezi hemisférami, která byla u deprese zvýšena a zaznamenána i na základě EEG studií (Debener et al., 2000; Reid et al., 1998).

Účinnost rTMS v léčbě DP je podpořena výsledky řady metaanalýz (Berlim, Van den Eynde, & Jeff Daskalakis, 2013; Berlim et al., 2014, 2017; Brunoni, Chaimani, et al., 2017; Dalhuisen et al., 2022; Gaynes et al., 2014; Senova et al., 2019; Teng et al., 2017; Yu et al., 2023), viz **Tabulka 8**.

Tabulka 8. Výběr recentních meta-analýz rTMS v léčbě deprese

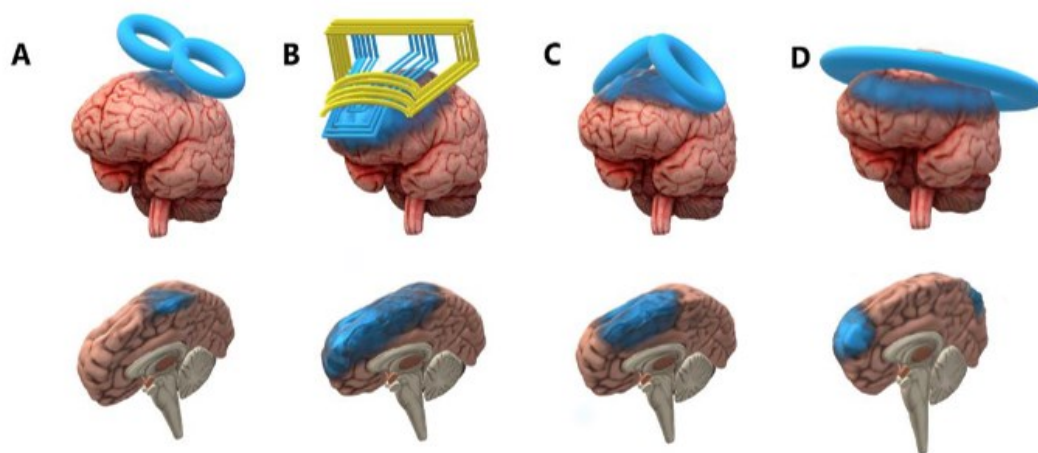
| META-ANALÝZA | Léčba vs. Sham | n | rTMS výstupy | poznámka |
|------------------------|--|------|---|---|
| Berlin et al., 2013 | LF-rTMS na pravý DLPFK | 263 | response 38% remise 35% | NNT (response i remise) = 5 |
| Berlin et al., 2014 | HF-rTMS na levý DLPFK | 1371 | response 29% remise 19% | NNT (response) = 6 NNT (remise) = 8 |
| Gaynes et al., 2014 | LF-rTMS, HF-rTMS, Bilaterální rTMS | 643 | response 26% remise 21% | |
| Berlin et al., 2017 | TBS | 221 | response 36% remise 19% | dosažení remise nebyla statisticky odlišitelná od skupiny sham TMS |
| Teng et al., 2017 | HF-rTMS na levý DLPFK | 1754 | rTMS měla významný celkový účinek na redukci skóre závažnosti deprese (SMD = -0,73, p<0,00001), Pět, 10, 15 a 20 sezení léčby rTMS přineslo signifikantní průměrné velikosti účinku (effect size) - 0,43, -0,60, -1,13 a -2,74 v uvedeném pořadí. | zvýšení počtu sezení a celkového počtu pulzů na sezení (optimálně 1200-1500 pulzů/ sezení) bylo spojeno se zvýšenou antidepressivní účinností VF-rTMS levého DLPFK. |
| Brunoni et al., 2017 | 8 TMS intervencí (akcelerovaná, bilaterální, hluboká, vysokofrekvenční, nízkofrekvenční, primingová nízkofrekvenční, synchronizovaná a theta-burst rTMS) | 4233 | Účinnější než sham byly priming nízkofrekvenční (OR: 4,66; 95%CI, 1,70-12,77), bilaterální (OR: 3,96; 95%CI, 2,37-6,60), vysokofrekvenční (OR: 3,07; 95%CI, 2,24-4,21), theta-burst stimulace (OR: 2,54; 95%CI, 1,07-6,05) a nízkofrekvenční (OR: 2,37; 95%CI, 1,52-3,68) rTMS. | nové rTMS intervence (akcelerovaná, synchronizovaná a hluboká rTMS) nebyly účinnější než sham rTMS. |
| Senova et al., 2019 | HF, LF, bilaterální rTMS | 732 | Mezi počátečními respondéry udřelo odpověď 67% ve 3. měsíci sledování, 53% v 6. měsíci a 46% ve 12. měsíci | rTMS je dlouhodobě efektivní léčba deprese |
| Dalhusien et al., 2022 | HF, LF, bilaterální rTMS | 2982 | pro odpověď RR=2,38 (95%CI, 1,88-3,01) pro remisii RR=2,45 (95%CI, 1,78-3,38) | rTMS je efektivní léčba deprese. Nebyly zjištěny souvislosti mezi charakteristikami vzorku či parametry léčby a účinností. |
| Yu et al., 2023 | rTMS na levý DLPFK (vč. intermitentní TBS a akcelerované TMS) | 2596 | meta-analýza detekuje významný účinek aktivní léčby. Velikost účinku (effect size) sham proti aktivní rTMS s Hedgeovým g=0,72 (95%CI, 0,55-0,89; p<0,0001) | počet pulzů a sezení za den koreloval s účinností rTMS; zvýšení počtu pulzů a sezení za den může zlepšit účinnost rTMS. |

vysvětlivky:

- rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace
- DLPFK - dorsolaterální prefrontální kortex
- TBS - theta burst stimulace
- HF-rTMS vysokofrekvenční stimulace
- LF-rTMS nízkofrekvenční stimulace
- CI - konfidenční interval
- OR - odds ratio - poměr šancí
- RR - risk ratio - relativní riziko
- NNT - počet potřebných k léčbě
- SMD - standardizovaný průměrný rozdíl

Optimální rTMS protokol dosud nebyl stanoven, opakovaně ale bylo demonstrováno, že užívané modality rTMS jsou bezpečné a dobře tolerované (Brunoni, Chaimani, et al., 2017; Mutz et al., 2018). Studie zařazené v metaanalýzách se mezi sebou značně liší, a to především v technických parametrech stimulací – typem a umístěním cívky, užitou frekvencí stimulace, počtem pulzů, celkovým počtem sezení nebo intenzitou magnetického pole. V praxi nejčastěji užívanou cívkou je cívka osmičková; dále dvojité konická („double-cone“), H-cívka (Hesel), které umožňují stimulaci hlubších mozkových oblastí, event. cívka cirkulární, viz **Obrázek 3** (Klírová, 2022b).

Obrázek 3. Nejčastější typy cívky transkraniální magnetické stimulace



TYP CÍVKY:

A – párová cívka osmičková; B – Hesel cívka (H-cívka) – typ H1 s 3D vinutím;

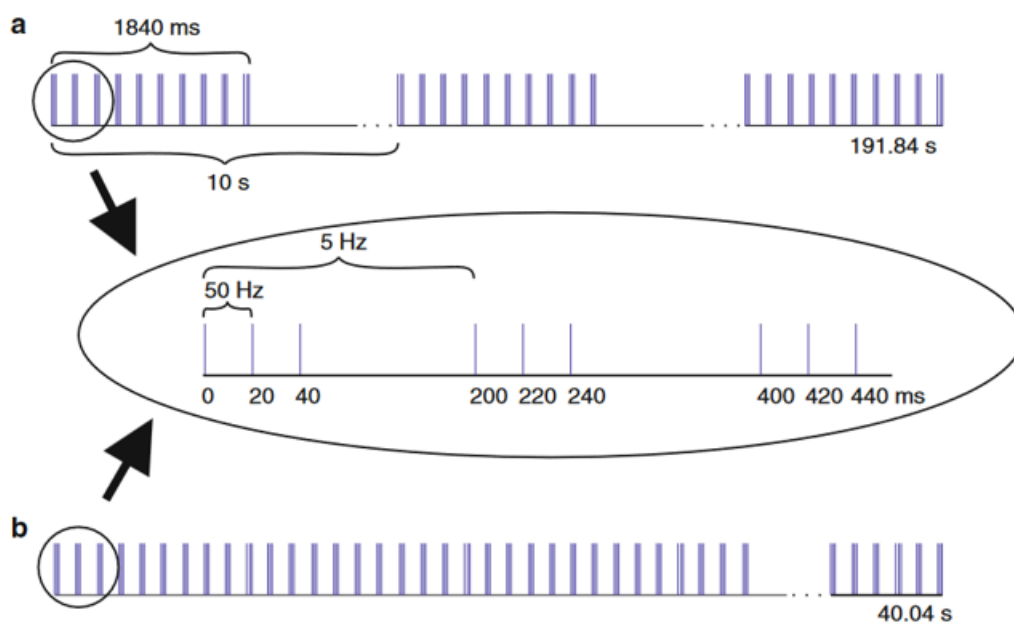
C – double cone cívka s cirkulárním vinutím; D – cirkulární cívka s velkým průměrem

Převzato dle Klírová 2022b

V léčbě poruch nálady jsou u rTMS nejčastěji užívány protokoly nízkofrekvenční (≤ 1 Hz) a vysokofrekvenční (obvykle ≥ 10 Hz). Dále jsou zkoumány modifikované protokoly vysokofrekvenční rTMS, tzv. theta-burst stimulace (TBS). Při TBS jsou aplikovány salvy („bursty“) 3 pulzů o frekvenci 50 Hz každých 200 ms, čímž simulují theta rytmus (~ 5 Hz). TBS bývá aplikována v modalitě intermitentní (iTBS), která zvyšuje kortikální excitabilitu, nebo kontinuální stimulace (cTBS), která kortikální excitabilitu snižuje (Chu et al., 2021). Schéma aplikace TBS nabízí **Obrázek 4**.

Testovány jsou též protokoly akcelerované (aTMS) s opakovanou aplikací během dne, a tedy vyšším počtem aplikovaných pulzů (P. B. Fitzgerald et al., 2018; Sonmez et al., 2019) a protokoly hluboké rTMS (dTMS) (Hung et al., 2020; Kedzior et al., 2015). Zajímavou modalitou je tzv. priming rTMS, při níž je využívána metaplastická reakce mozku na sekvenční stimulační rozdílnými rTMS protokoly. Primingová rTMS aplikace „připraví“ neuronální aktivitu stimulované oblasti na aplikaci hlavního „test“ protokolu, čímž lze modifikovat (posílit) jeho očekávané terapeutické účinky (Hassanzahraee et al., 2018). V literatuře jsou např. popsány lepší výsledky LF-rTMS pravého DLPFK v léčbě deprese po primingu této oblasti 6Hz stimulací (P. B. Fitzgerald et al., 2008). Účinnost primingu levého DLPFK ve srovnání se standardními antidepresivními rTMS protokoly však zůstává nejistá (Zhang et al., 2024).

Obrázek 4. Schéma základních modalit Theta Burst Stimulace (TBS)



a – intermitentní TBS (iTBS)

b – kontinuální TBS (cTBS)

Vzor theta burst stimulace se skládá ze salv tří pulzů dodávaných s frekvencí 50 Hz každých 200 ms, čímž je simulován theta rytmus (~5 Hz). V případě iTBS je 10 sérií seskupeno a opakuje se každých 10 s, přičemž celková doba trvání je 191,84s, což představuje 20 sérií se 600 impulsy. Při cTBS se bez přerušení provede 200 sérií o celkové délce 40,04s, což představuje 600 pulzů.

Převzato a upraveno dle Cárdenas-Morales et al., 2010

Většina studií, které přinesly iniciální poznatky o účinnosti rTMS v léčbě poruch nálady, se soustředila na dva přístupy: aplikaci LF-rTMS (1 Hz) na oblast pravého DLPFK a HF-rTMS (10-20 Hz) na oblast levého DLPFK. Oba typy aplikací rTMS jsou považovány za obdobně účinné a dobře snášené v léčbě unipolární deprese (J. Chen et al., 2013). Metaanalýza hodnotící oba postupy uvedla, že odpovědi na léčbu dosáhlo 45 % pacientů s HF-rTMS a 41 % LF-rTMS (OR=1,08; 95%CI=0,88-1,34); remise 22 % HF-rTMS a 16 % LF-rTMS, (OR=1,29; 95%CI=0,54-3,10) (Cao et al., 2018). Jako pravděpodobně účinná se jeví též bilaterální stimulace (levostranná HF-rTMS + pravostranná LF-rTMS) nad prefrontálními oblastmi a bilaterální TBS, tj. pravostranná kontinuální TBS a zároveň levostranná intermitentní TBS nad oblastí DLPFK (Lefaucheur et al., 2020). U hodnocení aTMS závěry recentní metaanalýzy poukazují na redukcí depresivní symptomatiky, vlastní efekt prozatím není robustní (velikost účinku (ES)=0,39 (95%CI=0,005-0,779)) a studií není mnoho. (Sonmez et al., 2019). Přesto si také aTMS zasluhuje pozornost, čerstvá studie u pacientů s rezistentní DP demonstrovala v reálné praxi dosažení odpovědi a remise po aplikaci aTMS v 46 %, resp. 36 % (Massé-Leblanc et al., 2024).

Aktuální Britská doporučení léčby deprese (NICE, 2015b, 2022) nadále považují rTMS za relativně bezpečný léčebný přístup, stran efektivity je rTMS považována za dostatečně účinnou v akutní léčbě, byť je úroveň odpovědi na léčbu měnlivá. Kanadská vodítka pro léčbu deprese CANMAT 2016 doporučují rTMS jako neurostimulační metodu první volby u pacientů, u kterých selhala alespoň jedna antidepressivní léčba. HF-rTMS levého DLPFK, tak LF-rTMS pravého DLPFK považují za obdobně efektivní, s nejlépe prokázanou účinností (Milev et al., 2016). Nejnovější souborná vodítka pro terapeutické užití rTMS Lefaucheurova týmu považují účinnost HF-rTMS levého DLPFK v akutní léčbě DP za prokázanou („jasně prokázaný účinek“), o něco slabší závěry spojují s LF-rTMS pravého DLPFK („pravděpodobný účinek“). K novějším protokolům na principu TBS či akcelerovaným aplikacím se staví zdrženlivě, bez jasných doporučení (Lefaucheur et al., 2020). Čerstvě vydané německé doporučené postupy také demonstrují efekt rTMS v léčbě deprese a navrhují rTMS aplikovat v kterémkoliv kroku algoritmu léčby, nejen u rezistentních stavů. Jako vhodná se rTMS jeví jak pro unipolární, tak bipolární depresi. Primárně doporučují užití HF-rTMS (10-20 Hz) levého DLPFK, s 1500-3000 pulzy za sezení v celkovém počtu 15-30 aplikací. (Hebel et al., 2022). Česká doporučení k aktuálnímu užití rTMS

v psychiatrii publikovala doc. Klírová v souborné monografii (Klírová, 2022c) a také v dostupném přehledovém algoritmu léčby rTMS (Klírová et al., 2022). RTMS považuje za metodu bezpečnou, dobře snášenou, vhodnou pro pacienty rezistentní na dosavadní léčbu, s prokázaným účinkem v léčbě deprese. Doporučuje 6 vybraných protokolů ve třech liniích rTMS léčby, viz **Tabulka 9** (Klírová, 2022a), s odkazy na studie, kde byly tyto rTMS léčby úspěšně využity (Brunelin et al., 2014; K. Dunlop et al., 2015; Kaster et al., 2019; Kreuzer et al., 2015; C.-T. Li et al., 2014; Lisanby et al., 2009; Rossini et al., 2010; Theleritis et al., 2017).

Oproti léčbě DP není účinnost rTMS u BDE jasně vyhodnocena, byť se rTMS jeví jako potenciálně vhodný nástroj léčby (Gold et al., 2019; McGirr et al., 2016). Recentní metaanalýza se zařazenými 274 pacienty hovoří ve prospěch rTMS v indikaci BDE, response na aktivní rTMS proti placebo dosáhla $OR = 2,72$, $95\%CI = 1,44-5,44$ (Nguyen et al., 2021). Autoři však doporučují pouze HF-rTMS levého DLPFK, analýza protokolu LF-rTMS nad pravým DLPFK účinnost neprokázala. Na rozdíl od unipolární deprese není u BDE abnormální aktivita DLPFK dominantním nálezem, často jsou zjišťovány abnormality pravého VLPFK (Klírová, 2022b). Neurozobrazovací nálezy (fMRI) poukazují na sníženou aktivitu VLPFK u pacientů s BDE (C.-H. Chen et al., 2011). Též QEEG studie zachytily aktivní roli pravého VLPFK u BDE – byla pozorována výraznější theta aktivace v pravé ventrální prefrontální oblasti u pacientů s depresivní epizodou ve srovnání s manickými epizodami (Painold et al., 2014).

RTMS je považována za terapeutický nástroj vhodný k dalšímu testování a ověření účinnosti a snášenlivosti v léčbě BDE. Oblast pravého VLPFK se jeví jako nadějný alternativní cíl vysokofrekvenční stimulace. V disertační práci jsou prezentovány výsledky 4týdenní dvojité slepé, randomizované, placebovou stimulací kontrolované, paralelní studie (3 větve) srovnávající účinnost 10Hz rTMS stimulace levého DLPFK a pravého VLPFK s placebovou stimulací v add-on léčbě k zavedené a stabilní farmakologické terapii u pacientů s BDE.

Tabulka 9. Vybrané doporučené protokoly rTMS pro léčbu deprese

| Frekvence | Cívka | Oblast | Lokalizace cívky | MP % | Pulzy | počet aplikací | Reference |
|--|--------------|--|--|-------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| HF-rTMS 10 Hz | osmičková | L-DLPFK | F/A (vlevo) nebo A (F3) | 120 | 3000 | 1. volba (15x) | Kaster et al., 2019 Lisanby et al., 2009 |
| HF-rTMS 20 Hz | osmičková | L-DLPFK | F/A (vlevo) nebo A (F3) | 100 | 1600 | 1. volba (15x) 1-2 aplikace denně | Theletitis et al., 2017 |
| Pokud pacient netoleruje HF-rTMS/není dostatečná odpověď, další volba LF-rTMS | | | | | | | |
| LF-rTMS 1 Hz | osmičková | P-DLPFK | F/A (vpravo) nebo A (F4) | 100 | 600 | 2. volba (10x) | Rossini et al., 2010 |
| LF-rTMS 1 Hz | osmičková | P-DLPFK | F/A (vpravo) nebo A (F4) | 120 | 360 | 2. volba (10x) | Brunelin et al., 2014 |
| Není dostatečná odpověď na klasické protokoly (HF-rTMS a LF-rTMS), další volba TBS nebo hluboká rTMS | | | | | | | |
| TBS: 30 Hz nebo 50Hz | osmičková | bilaterálně: cTBS P-DLPFK iTBS L-DLPFK | F/A (vlevo a vpravo) nebo A (F3 a F4) | 80 | 1800 vlevo + 1800 vpravo | 2-3. volba (10x) | Li et al., 2014 |
| HF-rTMS 10 Hz | Double cone | DMPFK | A nebo N | 120 | 3000 | 20-30x | Dunlop et al., 2015 Kreuzer et al., 2015 |

Vysvětlivky:

rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace
 HF-rTMS - vysokofrekvenční
 LF-rTMS - nízkofrekvenční
 TBS - Theta Burst Stimulace (c - kontinuální; i - intermitentní)
 DLPFK - dorsolaterální prefrontální kortex (P-pravý, L-levý)
 DMPFK - dorsomedální prefrontální kortex

Lokalizace cívky:
 F/A - funkčně anatomická
 A - anatomická
 N - Navigace
 MP - motorický práh

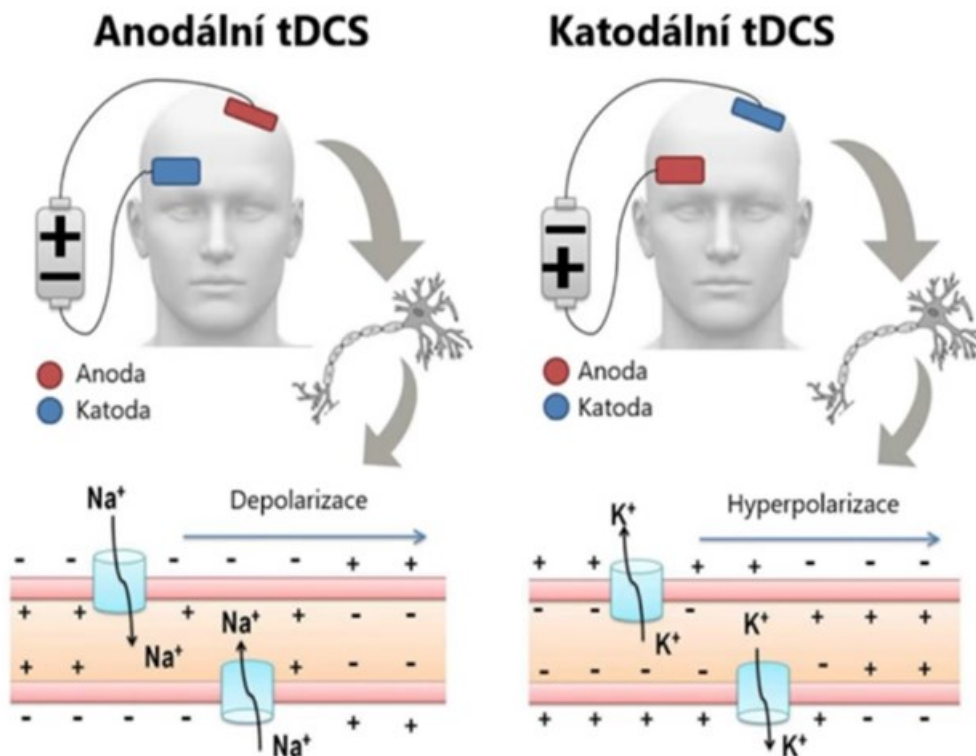
převzato dle Doporučení pro repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS) v psychiatrii (Klířová et al., 2022)

1.2.2. TDCS v léčbě poruch nálady

Princip metody

Při použití tDCS je na mozkovou kůru aplikován stejnosměrný elektrický proud (většinou o intenzitě 0,5 – 2 mA) pomocí speciálních elektrod přiložených na skalp pacienta. Působením tohoto proudu je ovlivňována excitabilita specifických regionů kortexu (typicky DPLFK) pod elektrodami (Jackson et al., 2016; Nitsche & Paulus, 2000; Ruffini et al., 2013), viz **Obrázek 5**. Na rozdíl od rTMS, která přímo navozuje vznik akčních potenciálů u stimulovaných neuronů, vlivem tDCS nedochází k přímé provokaci akčního potenciálu. Anodální stimulace působí na mozkovou kůru excitačně, dochází k depolarizaci membrán neuronů. Oproti tomu katodální stimulace mechanismem hyperpolarizace membránového potenciálu snižuje kortikální excitabilitu. TDCS lze tedy považovat spíše za metodu neuromodulační, **Obrázek 6** (Merzagora et al., 2010; Stagg & Nitsche, 2011; Woods et al., 2016).

Obrázek 5. Schéma působení tDCS na kortikální excitabilitu



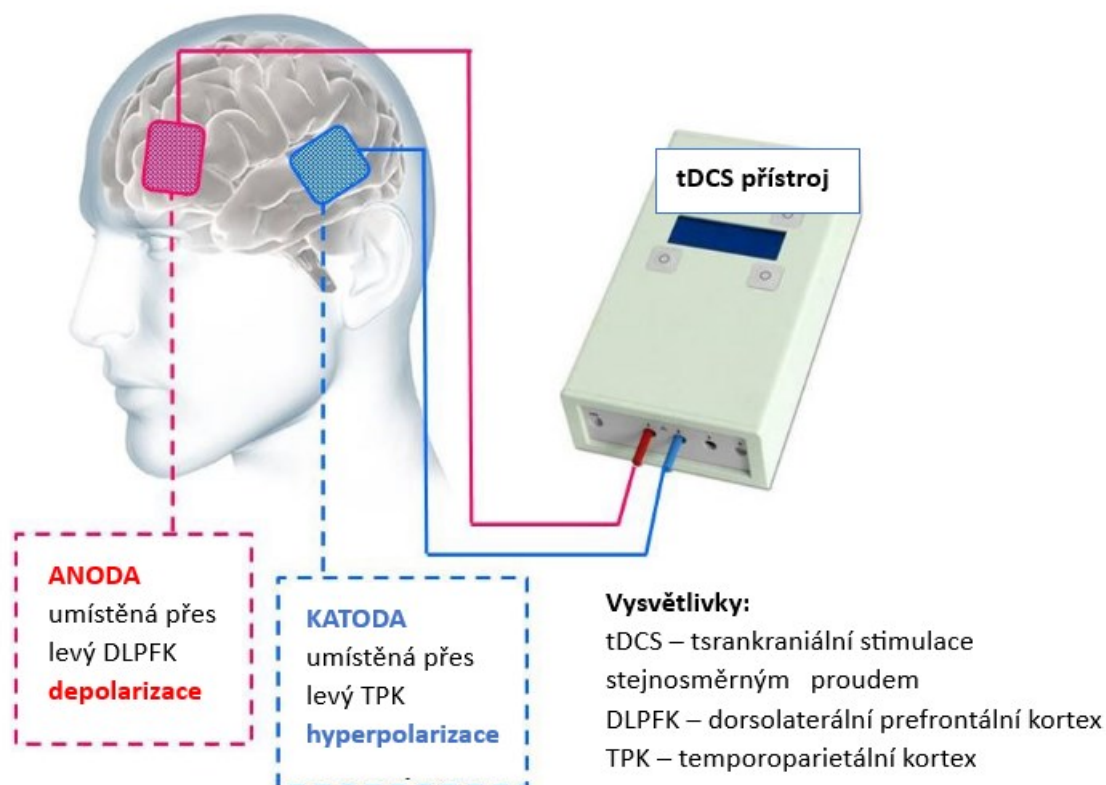
Anodální tDCS oblasti primární motorické kůry (s umístěním katody kontralaterálně supraorbitálně) vede k depolarizaci neuronálních membrán a zvyšuje excitabilitu M1. Katodální tDCS (s umístěním anody kontralaterálně supraorbitálně) hyperpolarizuje neuronální membránu a snižuje excitabilitu kortexu M1.

Vysvětlivky: tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
M1 – primární motorická kůra

Převzato a upraveno podle Klírová 2022b

Obdobně jako u rTMS, přesný mechanismus účinku tDCS není znám. Mezi akutní účinky patří zmíněné změny excitability neuronálních membrán (Zaghi et al., 2010). Po aplikaci tDCS jsou pozorované neuroplastické změny v mozku, dochází k modulaci axonální aktivity a posléze synaptické aktivity, uplatňuje se mechanismus dlouhodobé potenciace (long-term potentiation) a dlouhodobé deprese (long-term depression). Dále jsou popisovány změny hladin neurotransmiterů (GABA a glutamátový systém), patrný je též vliv na hladinu neurotrofních faktorů (BDNF – brain derived neurotrophic factor) (Görnerová & Bareš, 2016; Lefaucheur & Wendling, 2019; Molaee-Ardekani et al., 2013; Rohan et al., 2015; Ruohonen & Karhu, 2012). Dlouhodobý účinek tDCS závisí jak na technických parametrech stimulace (doba stimulace, intenzita, počet a umístění elektrod), tak na faktorech individuálních (kortikální geometrie, stav mozku během stimulace, genetický polymorfismus pro BDNF) (Klířová, 2022c; Polanía et al., 2018).

Obrázek 6. Schéma zapojení a vlivu anodální a katodální tDCS



Převzato a upraveno podle <https://www.wiser-program.org/methods.html>

TDCS je relativně dobře dostupná pro klinické využití, mezi její výhody patří nenáročný provoz, nízká cena, možná aplikace v domácím prostředí a lze ji obdobně jako rTMS kombinovat s dalšími léčebnými modalitami. Jedná se o metodu s nízkým potenciálem k vedlejším účinkům, s dobrou snášenlivostí a bezpečnostním profilem (Sauvaget et al., 2019). Vedlejší účinky bývají mírné, především jsou popisovány bolesti hlavy, únava po stimulaci, svědění či pálení kůže v místě stimulace, vzácně byl popsán přesmyk z deprese do (hypo)mánie. (Antal et al., 2017; Bikson et al., 2012; Brunoni, Moffa, Sampaio-Júnior, et al., 2017).

Účinnost tDCS v léčbě poruch nálady

Výzkum tDCS a hodnocení event. klinického uplatnění této metody prodělává v posledních letech výrazný vývoj (Lefaucheur et al., 2017). Racionále užití tDCS v léčbě DP vychází (obdobně jako u rTMS) z nálezů funkčních neurozobrazovacích studií, kde jsou popsány interhemisferální abnormality depresivních pacientů především v oblastech pravého a levého DLPFK (Koenigs & Grafman, 2009). Podkladem léčebného efektu má být normalizace aktivity těchto regionů. Obdobně jako u zavedených antidepressivních rTMS protokolů (tj. stimulační HF-rTMS na levý DLPFK a inhibiční LF-rTMS pravého DLPFK), je u tDCS využívána anodální stimulace (zvyšující excitabilitu) převážně na levý DLPFK a katodální stimulace (redukující kortikální excitabilitu) bývá aplikována především nad pravý DLPFK event. extracefalicky (Brunoni et al., 2012; Lefaucheur et al., 2017). Neurozobrazovací studie popisují vliv tDCS též na hlubší struktury mozku jako je přední cingulum, amygdala, hipokampus a subgenuální kortex (Bikson et al., 2012; Jog et al., 2021; Peña-Gómez et al., 2012), není však zcela jasné, které změny jsou zodpovědné za vlastní antidepressivní působení.

Starší metaanalýzy hodnotící tDCS v léčbě poruch nálady uvádějí smíšené výsledky (Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013; Meron et al., 2015; Shiozawa et al., 2014), novější favorizují aktivní tDCS proti placebo (Brunoni et al., 2016; McGirr & Berlim, 2018; Moffa et al., 2020; Mutz et al., 2018). Zařazení tDCS do armamentária antidepressivních terapií je zatím nejasné. V léčbě poruch nálady se u tDCS dosud jedná se o metodu experimentální, prozatím není definován optimální protokol. V klinických studiích jsou užívány rozdílné stimulační parametry, tj. odlišné doby

stimulace (většinou 20-30 minut denně), velikosti proudu (alespoň 1-2 mA), počty sezení (5-20 aplikací) či lokalizace stimulačních elektrod (Dedoncker et al., 2016). Aktuální metaanalýza (Razza, Palumbo, et al., 2020), komentující účinnost a snášenlivost tDCS v léčbě DP, zahrnuje celkem 23 kontrolovaných studií (n=1092). Její výsledky demonstrují účinnost tDCS, kdy response byla dosažena u 33 % pacientů při aktivní léčbě vs. 17 % u léčby shamové ((OR=2,28, 95%CI=1,52-3,42) při počtu potřebných k léčbě (NNT)=6,0), remisi dosáhlo na konci aktivní léčby 19 % vs. 10 % na placebo (OR = 2,12; 95%CI: 1,42-3,16, s dosaženým NNT=10,7). Zajímavé je, že aktivní tDCS bylo pro pacienty stejně přijatelné jako placebo. V souhrnu je účinek hodnocen jako mírný s doporučením dalšího výzkumu na tomto poli.

Výsledky dosavadního výzkumu se promítají do aktuálních vodítek a doporučených léčebných postupů, viz **Tabulka 10**. Britská vodítka NICE komentují výsledky tDCS v léčbě deprese zdrženlivě s důrazem na patrnou inkonsistenci dosavadních výsledků a doporučením dalšího výzkumu (NICE, 2015a). Dle kanadských vodítek CANMAT pro léčbu deprese je tDCS zařazena jako neurostimulační metoda třetí volby léčby DP (za rTMS a ECT) pro akutní léčbu deprese (Milev et al., 2016). Novější Lefaucheurowa vodítka užití tDCS, která zařadila do analýzy studie do roku 2016 (n=988), vyhodnotila tDCS v léčbě deprese jako „pravděpodobně účinnou“ pro anodální stimulaci levého DLPFK (při alespoň 10 aplikacích, užitém proudu 2 mA a době stimulace 20-30 minut denně). V léčbě rezistentní deprese považuje kolektiv autorů tDCS za „pravděpodobně neúčinnou“ (Lefaucheur et al., 2017). Od těchto závěrů se odlišují nejnovější doporučené postupy pro tDCS Fregniho kolektivu (Fregni et al., 2021). Navzdory signifikantní heterogenitě výsledků studií, ze kterých odvozují svá doporučení, autoři považují anodální tDCS levého DLPFK v léčbě deprese za prokazatelně efektivní. Doporučují více než 10 aplikací s trváním alespoň 20-30 minut. Aktuální poznatky k tDCS komentuje v přehledné monografii doc. Klírová (Klírová, 2022c), česká vodítka léčby považují tDCS za metodu experimentální, dobře snášenou, bezpečnou, a pravděpodobně účinnou v léčbě nerezistentní deprese, nikoliv však v terapii rezistentní deprese. Pro léčbu deprese doporučují anodální stimulaci levého DLPFK s katodou nad pravým DLPFK, s intenzitou proudu 2 mA, aplikaci po dobu 30 minut/sezení a celkovým počtem relací mezi 12-20 (Klírová, 2022a).

Tabulka 10. Doporučení tDCS léčby DP dle vybraných mezinárodních vodítek

| Vodítka | typ TDCS | Oblast stimulace | Úroveň Účinku | Účinnost |
|---------------------------------|----------------|---|---------------|-------------------------------|
| NICE 2015 | | inkonzistence výsledků a parametrů tDCS u deprese mezi jednotlivými studiemi. | – | doporučen další výzkum |
| CANMAT 2016 | anodální | L-DLPFK | heterogenita | 3. linie léčby |
| Lefaucheur et al., 2017: | | | | |
| deprese nerezistentní | anodální | L-DLPFK (katoda P-OFK) | B | pravděpodobný účinek |
| deprese rezistentní | anodální | L-DLPFK (katoda P-OFK) | B | pravděpodobně neúčinná |
| deprese rezistentní | bihemisferická | L-DLPFK (katoda P-DLPFK) | – | není dostatek evidence |
| Fregni et al., 2021 | anodální | L-DLPFK | A | jasně prokázaný účinek |

Vysvětlivky:

CANMAT - Kanadská společnost pro léčbu poruch nálady a úzkosti; DP - depresivní porucha; L-DLPFK - levý dorsolaterální prefrontální kortex; NICE - Národní institut pro zdraví a excelenci v péči; P-DLPFK - pravý dorsolaterální prefrontální kortex; P-OFK - pravá orbitofrontální kůra; tDCS - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Na základě výše uvedených zjištění považujeme tDCS za léčebnou metodu hodnou dalšího výzkumu. Se záměrem ověření účinnosti v léčbě poruch nálady a porovnání s dalšími antidepresivními modalitami prezentujeme 4týdenní dvojitě slepou, randomizovanou studii srovnávající účinnost levé anodální tDCS proti standardní antidepresivní léčbě za užití antidepresiva venlafaxinu (VNF) u pacientů trpících DP (Bares, Brunovsky, et al., 2019) a dále analýzu porovnávající účinnost a snášenlivost LF-rTMS pravého DLPFK, levé anodální tDCS a konvenční léčby VNF v léčbě DP (Hejzlar et al., 2021).

1.3. PREDIKCE ODPOVĚDI na ANTIDEPRESIVNÍ LÉČBU

V rámci terapie deprese relativně velký podíl pacientů nereaguje na úvodní léčbu. Navíc u pacientů, kteří na terapii reagují, se dostavuje adekvátní klinické zlepšení až po relativně dlouhé době (Trivedi et al., 2006). V klinické praxi často čelíme situaci, kdy je dosažení odpovědi nebo remise na zvolené terapii značně nejisté a k vyhodnocení účinku léčby potřebujeme (nemalý) čas. Absence schopnosti předpovědět výsledek léčby pacienty vystavuje potenciálním rizikům – ať už zpoždění účinné léčby, delšímu průběhu deprese včetně zvýšeného rizika suicidia či somatické komorbidit (např. při nedodržování potřebné diety), ale také poškození v oblasti sociální, finanční či partnerské (Simon et al., 2006). Pacienti prochází následnými léčebnými pokusy, aby se zjistila účinnost různých terapeutických režimů, a mnozí léčbu ukončí ještě v době, kdy jsou symptomatictí. V praxi jsme mnohdy odkázáni na strategii pokus-omyl (tj. nasazení léčby, kalibrace terapie, vyhodnocení efektu), při níž léčebný pokus trvá 6 až 12 týdnů (Bauer et al., 2017; Hunter et al., 2007; Kennedy et al., 2016). Zpoždění účinné léčby je však spojené s horší prognózou průběhu nemoci, navíc je vcelku jasně prokázán inverzní vztah mezi délkou trvání epizody a výsledkem léčby (odpověď nebo remise) (Kraus et al., 2019). Výše uvedené jen podtrhuje význam včasné intervence. Je třeba hledat takové postupy, které povedou ke zvýšení terapeutického úspěchu.

Kromě kombinace zavedených léčebných modalit, vývoje a hodnocení nových léčebných intervencí, je další cestou ke zlepšení výsledků terapie poruch nálady též identifikace klinicky relevantních biomarkerů, prediktorů odpovědi na antidepressivní terapii, tj. nalezení faktorů, které přímo souvisí s výsledkem terapeutické intervence.

TYPY PREDIKTORŮ

Význam relativně širokého pojmu biomarker byl postupně sjednocen pracovní skupinou amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv ve spolupráci s Národními zdravotními ústavami (FDA-NIH) na "definovanou vlastnost, která se měří jako ukazatel normálních biologických procesů, patogenních procesů nebo reakce na expozici či intervenci" (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Klinicky užitečný biomarker by měl splňovat podmínku, že se bude dynamicky a spolehlivě měnit s vývojem klinického stavu. Též by měl být dostupný pro detekci a opakovaná měření, jako je tomu např.

u plazmatických parametrů, event. by měl být detekovatelný histologickými nebo (neuro)zobrazovacími technikami (García-Gutiérrez et al., 2020). Biomarkery jsou děleny do několika skupin podle jejich hlavního využití; rozlišujeme biomarkery diagnostické, monitorovací, farmakodynamické / reakční, prediktivní, prognostické, bezpečnostní či biomarkery citlivosti/rizika. Biomarker je považován za prediktivní, pokud jeho přítomnost nebo modifikace umožňuje předpovědět, u kterého pacienta nebo skupiny pacientů se projeví účinek léčebné intervence nebo expozice definované látky. Tímto důsledkem může být např. symptomatické zlepšení, zvýšení míry přežití nebo výskyt nežádoucí události (Califf, 2018).

Prediktory lze rozdělit na tři subtypy, tj. na prediktory účinnosti (prediktory v užším slova smyslu), moderátory a mediátory (Papakostas & Fava, 2008). Prediktory v užším slova smyslu jsou faktory, jejichž přítomnost nebo velikost ovlivňuje pravděpodobnost výskytu určitého výsledku během léčby. V léčbě deprese se typicky vztahují k vymizení/redukci depresivních příznaků, rychlosti odpovědi (časový průběh snížení příznaků), nebo dosažení léčebné odpovědi či remise. Moderátory (nebo také diferenciální prediktory) jsou faktory, jejichž přítomnost nebo velikost před zahájením léčby ovlivňuje relativní pravděpodobnost výskytu určitého výsledku léčby jedním přípravkem ve srovnání s jiným. Moderátory odpovědi tak mohou pomoci předpovědět rozdílnou účinnost dvou nebo více léčebných postupů. Mediátory (někdy také označované jako koreláty) jsou měřitelné změny (obvykle biologické), které se objevují časně během léčby a korelují s výsledkem léčby (Papakostas, 2012). Optimální prediktor by měl být snadno měřitelný, dostupný jak technologicky, tak personálními a finančními nároky stanovení, měl by být přítomen před zahájením léčby nebo časně v jejím průběhu, a v ideálním případě by jeho pozitivní a negativní prediktivní hodnoty (PPV, NPV) měly dosahovat 100 % (Bareš, 2013b).

Klinický význam predikce odpovědi na léčbu vedl k intenzivnímu výzkumu možných genetických, klinických, sociodemografických, neurozobrazovacích či neurofyziologických prediktorů (Breitenstein et al., 2014; Kraus et al., 2019; Perlman et al., 2019; Serretti et al., 2009; Widge et al., 2019). Výzkum potenciálních prediktorů antidepresivní odpovědi ergo zahrnuje celou řadu medicínských oblastí – na poli genetiky se jedná o detekci takových genetických odchylek, které ovlivňují individuální reakci na léčbu. Testují se např. geny s vlivem na serotoninový systém, kódující serotoninový transportér, podtypy serotoninových receptorů, dále enzymy podílející se

na metabolismu a odbourávání psychofarmak (cytochromové systémy, např. aktivita izoenzymu CYP-P450), geny mající vliv na neurogenezi (ovlivňující hladinu BDNF), event. se hledají kandidátní geny související s patofyziologií deprese (Kato & Serretti, 2010; Perlman et al., 2019).

Ze spektra klinických prediktorů jsou zkoumány markery související s kondicí pacienta, charakteristikou depresivních příznaků (např. s délkou epizody) nebo průběhem deprese v čase (Riedel et al., 2011), viz **Tabulka 11**. S horší odpovědí na léčbu jsou typicky spojeny přítomnost komorbidního onemocnění (jak somatického, tak psychiatrického), kardiovaskulární rizikové faktory, obezita či hyperintenzní ložiska v bílé hmotě mozku (Bareš, 2013b; Papakostas & Fava, 2008). Naopak vcelku přesvědčivým klinickým prediktorem pozitivní odpovědi na antidepresivní léčbu je časná redukce depresivních příznaků, definovaná alespoň 20% poklesem depresivních příznaků během prvních dvou týdnů léčby (Bares, Novak, Kopecek, et al., 2012; de Vries et al., 2019; Habert et al., 2016; Leuchter et al., 2009).

Tabulka 11. Kandidátní klinické markery související s výsledky léčby deprese

| Marker | vliv na výsledky léčby | reference |
|---|------------------------|-------------------------|
| Krátké trvání neléčeného onemocnění | ↑ | (Kautzky et al., 2019) |
| Časná odpověď na léčbu | ↑ | (Habert et al., 2016) |
| Nižší funkčnost a kvalita života | ↓ | (Katon et al., 2010) |
| Psychiatrická komorbidita (úzkostné poruchy, PTSD, OCD, osobnostní poruchy, kombinace komorbidit) | ↓ | (Dold et al., 2017) |
| Fyzická komorbidita (bolest, kardiovaskulární, neurologická, kombinovaná komorbidita) | ↓ | (Amital et al., 2013) |
| Stresující životní události, špatné zacházení v dětství | ↓ | (Nelson et al., 2017) |
| Rezistence k léčbě | ↓ | (Bergfeld et al., 2018) |

Vysvětlivky: OCD – obsedantně-kompulzivní porucha, PTSD – posttraumatická stresová porucha

Upraveno podle Kraus et al., 2019

U sociodemografických faktorů zkoumaných v predikci léčby deprese je výhoda v relativně snadném sběru dat, kdy opakujícím se nálezem je spojení vyššího věku se zvýšenou pravděpodobností non-response na antidepresivní léčbu (De Carlo et al., 2016; G. Parker & Paterson, 2014). Naopak faktory, jako je větší sociální podpora, manželství, zaměstnanecký status, vyšší příjem a vyšší úroveň dosaženého vzdělání jsou spojeny s příznivým výsledkem antidepresivní léčby (Van et al., 2008).

V oblasti neurozobrazovacích metod lze využitím technik magnetické rezonance (MRI, event. funkční MRI (fMRI)), pozitronové emisní tomografie (PET), jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT), magnetické rezonanční spektroskopie (MRS), či elektroencefalografie (EEG) posoudit strukturální integritu event. funkční/metabolickou aktivitu jednotlivých oblastí mozku. Výzkum je zaměřen na strukturální a funkční odchylky mozku, které by mohly být zařazeny mezi prediktory nebo moderátory odpovědi na antidepresivní léčbu. Na základě dosavadních zjištění jsou předmětem zájmu především fronto-limbické oblasti, včetně PFK, ACC, hipokampu, amygdaly a inzuly (Fonseka et al., 2018; Lai, 2021). Strukturální nálezy typicky naznačují souvislost objemu hipokampu s odpovědí a remisí na antidepresivní léčbu (J. L. Phillips et al., 2015). Menší objem hipokampu na počátku léčby svědčí o horším klinickém výsledku a větší objem hipokampu je spojen s nižší pravděpodobností relapsu (Breitenstein et al., 2014; Chi et al., 2015). U pacientů s depresí je opakovaně reportován snížený objem též dalších oblastí mozku, včetně ACC nebo OFK (Schmaal et al., 2017). V oblasti funkčních zobrazovacích metod byla popsána souvislost metabolického stavu či jeho změny ve specifických mozkových oblastech (např. u předního cingula) a zlepšení depresivních příznaků (Bareš, 2013b; B. W. Dunlop et al., 2017). Využití většiny neurozobrazovacích technik v predikci léčebné odpovědi v rutinní praxi je však značně limitované dostupností zobrazovacích zařízení, finančními náklady na jejich pořízení a provoz, a též personálními požadavky na obsluhu a hodnocení nálezů.

VYUŽITÍ EEG v PREDIKCI ODPOVĚDI NA LÉČBU (výsledku léčby)

EEG je funkční vyšetřovací a diagnostická metoda, která neinvazivně a s velkou přesností (řádově milisekundy) zaznamenává elektrickou aktivitu mozku. Má výhodu v široké dostupnosti, nízkých ekonomických nákladech a relativním pohodlí pro pacienty během vlastního vyšetření. Navíc je vyšetření snadno proveditelné a dobře replikovatelné (Bares et al., 2006). Potenciální EEG prediktor odpovědi může být snadno měřen (1) před léčbou (tj. jako výchozí hodnota nebo hodnota před zahájením léčby), (2) krátce po zahájení léčby nebo (3) jako "indikátor změny" popisující změnu EEG z výchozí hodnoty před léčbou do časového bodu po zahájení léčby (Hunter et al., 2007; Perlman et al., 2019; Widge et al., 2019). Jinými slovy případný identifikovaný EEG prediktor má potenciálně dosažitelné klinické uplatnění.

Studie sledující parametry EEG ve vztahu k výsledkům léčby a poskytující první důkazy o schopnosti kvantitativního EEG (QEEG) předpovídat odpověď na antidepresiva jsou staré několik desetiletí (Iosifescu, 2011; Ulrich et al., 1984). Principem QEEG je vizuální selekce několika úseků vícekanálového EEG (19–21 elektrod v standardním rozložení), ze které je pak pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT) vypočteno zastoupení různých frekvencí (tzv. power spectral density) napříč celým frekvenčním spektrem (tzv. výkonové spektrum = power spectrum). Výsledek z každé elektrody pak může být vyjádřen jako absolutní výkon v každém frekvenčním pásmu (delta, theta, alfa a beta) nebo jako procentuální hodnota celkového výkonu v každém kanálu (relativní výkon). Za pomocí různých metod a měření EEG jsou hledány neurofyziologické prediktory, a to zejména se zaměřením na frekvenční pásma alfa (dominantní oscilační rytmy mozku dospělých v klidovém stavu, frekvence 8-12 Hz) a theta (4–8 Hz) (Bareš, 2013a; Stadel & Iosifescu, 2016).

QEEG KORDANCE

QEEG kordance je založena na počítačovém zpracování EEG signálu a výpočtu vztahu normalizovaného absolutního a relativního výkonového spektra povrchových elektrod. Metoda byla vyvinuta v 90. letech 20. století prof. Leuchterem z USA (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994). Je pravděpodobné, že EEG kordance koreluje s perfuzí (příp. metabolismem) jednotlivých oblastí mozku (Bares et al., 2006;

Kopecek, Bares, Brunovsky, et al., 2007; Olbrich & Arns, 2013). K dispozici je řada studií s depresivními pacienty, které u respondérů na léčbu zaznamenaly pokles theta kordance v prefrontálních oblastech ve srovnání s výchozí hodnotou již 48 hodin až 1 týden po zahájení léčby (Bares et al., 2007, 2008, 2010; Cook et al., 2002, 2005; Rabinoff et al., 2011). Je povzbudivé, že na predikční význam časné změny prefrontální theta kordance v léčbě deprese poukazují recentní práce jak u DP, tak BDE (Bares, Novak, Kopecek, et al., 2012; Bares et al., 2017; de la Salle et al., 2020). Navíc se jako slibný nástroj tento QEEG parametr jeví též v predikci odpovědi na antidepressivní protokoly rTMS (Bares, Brunovsky, et al., 2015; Hunter et al., 2018) či tDCS (Bareš & Brunovský, 2022). Ne všechny studie však popisují nález časného snížení PFC u respondérů po antidepressivní léčbě (Baskaran et al., 2018; Ozekes et al., 2014). Navíc nedávná metaanalýza hodnotící studie do roku 2017 neprokázala nadřazenost žádného z parametrů QEEG z hlediska prediktivní síly a ponechala jejich klinickou užitečnost spornou (Widge et al., 2019).

Predikce výsledků léčby před zahájením léčebné intervence nebo krátce po ní tak zůstává jedním z nejnáročnějších úkolů v léčbě poruch nálady. Zpřesnění prediktivního významu změny prefrontální kordance je otázkou dalšího výzkumu, ke kterému přispíváme studií zařazenou v této práci. Presentujeme studii vycházející z vlastních dat u pacientů na antidepressivní léčbě (n=103), ve které hodnotíme změny EEG parametrů (frontální a okcipitální alfa 1, alfa 2 asymetrii, výkon v pásmu theta spolu s prefrontální theta kordancí) během léčby antidepressivy a jejich účinnost při predikci odpovědi na léčbu (Bares, Novak, et al., 2019).

2.0. CÍLE PRÁCE

Disertační práce je zpracována jako komentovaný soubor 4 zahraničních publikací autora v mezinárodních časopisech s impakt faktorem (IF). Předkládané studie vznikly v Národním ústavu duševního zdraví (Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy). Cílem doktorské práce je vyhodnotit a komentovat účinnost neurostimulačních metod rTMS a tDCS v léčbě DP a depresivní fáze BP a přispět k optimalizaci léčby deprese analýzou časné změny QEEG prefrontální kordance v roli prediktoru odpovědi na antidepressivní léčby.

- 1) V první práci se jednalo o hodnocení účinnosti a snášenlivosti léčby DP pomocí anodální tDCS aplikované na DLPFK vlevo v komparaci se standardní léčbou antidepressivem VNF. Byla stanovena pracovní hypotéza H01: Redukce depresivních symptomů stejně jako podíl respondérů na léčbu nejsou odlišné mezi oběma testovanými terapiemi (tDCS, VNF) na konci akutní fáze léčby. (Bares, Brunovsky, et al., 2019).
- 2) Druhá práce plynule navazuje rozšířením hodnocení a porovnání léčby DP o modalitu pravostranné 1Hz rTMS. Jedná se o projekt zaměřený na nepřímé srovnání účinnosti a snášenlivosti tDCS, rTMS a léčby VNF v léčbě DP. Byla stanovena pracovní hypotéza H02: Redukce depresivních symptomů stejně jako podíl respondérů na léčbu nejsou odlišné mezi oběma testovanými neurostimulačními modalitami (tDCS, rTMS) a VNF na konci akutní fáze léčby. (Hejzlar et al., 2021).
- 3) Třetí práce se zabývá terapií BDE s využitím rTMS – ve třech větvích hodnotí rozdílné protokoly rTMS jako přídatnou léčbu k zavedené farmakoterapii BDE. Pracovní hypotéza H03: Redukce depresivních příznaků stejně jako podíl respondérů na léčbu se nebude lišit napříč třemi studijními skupinami na konci studijního sledování, tj. po 4 týdnech léčby, a dále, že podíl subjektů, které nedokončí studijní léčbu, se nebude lišit mezi studijními skupinami. (Novák et al., 2024).
- 4) Čtvrtá studie analyzuje predikční potenciál vybraných EEG parametrů (zaměřením na časnou změnu prefrontální kordance a okcipitální alfa asymetrii) během antidepressivní léčby u pacientů s DP. Práce vyšla v časopise *International Journal of Psychophysiology* v roce 2019. (Bares, Novak, et al., 2019).

3.0. SOUBOR PŘEDLOŽENÝCH PRACÍ

Předkládané práce byly publikovány v zahraničních odborných časopisech v anglickém jazyce. Pro potřeby disertační práce jsou přeloženy do českého jazyka, včetně dílčích úprav a zkrácení proti originální verzím. Články v původním znění jsou k dispozici v přílohách disertační práce, citační aparát uváděných publikací nebyl aktualizován.

3.1. STUDIE 1: Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) versus venlafaxin ER v léčbě deprese: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, monocentrická studie s otevřeným sledováním

3.1.1. ZAMĚŘENÍ A CÍLE STUDIE

Využití tDCS a její účinnost v léčbě DP nebyla v době provedení naší studie jasně definována, výsledky klinických studií byly v některých případech rozporné a často se lišily v parametrech aplikované stimulace. Doposud nebyl identifikován ani jasný prediktor účinku léčby deprese pomocí této metody. V době zahájení studie nebyla k dispozici práce srovnávající tuto neurostimulační metodu proti často užívané antidepressivní medikaci VNF (SNRI). Byla provedena 4týdenní, randomizovaná, dvojitě slepá studie s 8týdenním otevřeným sledováním s cílem porovnat účinnost a snášenlivost levé anodální tDCS s VNF při léčbě DP a prevenci jejího časného relapsu (Bares, Brunovsky, et al., 2019). Byla stanovena pracovní hypotéza (H_0), že redukce depresivních symptomů stejně jako podíl respondérů na léčbu nejsou odlišné mezi oběma testovanými terapiemi (tDCS, VNF) na konci akutní fáze léčby.

3.1.2. METODA

Jednalo se o monocentrickou, randomizovanou, 4týdenní, dvojitě zaslepenou studii s otevřeným 8týdenním sledováním, která byla provedena v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech, a to v období od října 2015 do března 2019. Studii

schválila institucionální etická komise NUDZ (také NIMH-CZ). Od všech zařazených subjektů byl získán písemný informovaný souhlas s účastí ve výzkumu. Studie byla pod dohledem a regulací Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR (SÚKL) jako klinické hodnocení s přiděleným označením EudraCT (European Clinical Trials Database of European Medicines Agency) 2015-001639-19.

Po počátečním vymývacím období („wash-out period“ v délce 2-7 dní) byly přijaté subjekty náhodně rozděleny buď do skupiny tDCS + placebo, nebo VNF + placebová tDCS stimulace (bloková randomizace, velikost bloku 4, bez další stratifikace). Druhou fází bylo 8týdenní otevřené sledování, v němž respondéři na obě intervence z dvojité zaslepené části studie byli nadále léčeni VNF nebo tDCS (prováděnou jednou týdně).

STUDIJNÍ POPULACE

Do studie bylo zařazeno 57 subjektů (36 žen, 21 mužů, průměrný věk $45,6 \pm 2,3$ let) s diagnózou DP (rekurentní nebo první epizoda) bez psychotických příznaků podle kritérií DSM-4 Americké psychiatrické asociace, potvrzenou pomocí dotazníku Mini Mezinárodního Neuropsychiatrického Interview - M.I.N.I., české verze 5.0.0. (DSM-4, 1994; Sheehan et al., 1998). Zařazení pacienti byli během dvojité slepé fáze studie hospitalizováni na otevřeném oddělení pro léčbu afektivních poruch NUDZ. Subjekty splňovaly minimálně kritéria I. stadia rezistentní deprese (≥ 1 adekvátní antidepresivní léčba v aktuální epizodě) podle Thase a Rushe (Thase & Rush, 1997). Hodnocení adekvátnosti předchozí medikace v indexové epizodě vycházelo z formuláře ATHF (Antidepressant Treatment History Form) s bodovým hodnocením minimálně 3 body (Sackeim, 2001).

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18 až 64 let, praváci, kteří dosáhli celkového skóre alespoň 25 bodů ve škále hodnocení deprese dle Montgomeryho-Åsbergové (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) a ≥ 4 bodů dle škály Celkového klinického dojmu (CGI) (Guy, 1976). Vylučovacími kritérii byly psychiatrická komorbidita v ose I (včetně úzkostných poruch) a II (DSM-4. revize), psychotická porucha a BP v anamnéze, těhotenství nebo kojení, závažné nestabilní zdravotní onemocnění, neúspěšná léčba VNF nebo tDCS v současné epizodě, kontraindikace tDCS (např. kov v lebce, defekty lebky a kožní léze v oblasti hlavy) a neurologické poruchy (epilepsie, poranění mozku, riziko záchvatu). Vylučujícím kritériem byla též

předchozí léčba fluoxetinem před zařazením do studie vzhledem k jeho dlouhému biologickému poločas. Před zařazením subjektu do studie bylo provedeno standardní fyzikální vyšetření, zhodnocení anamnézy, psychiatrické vyšetření a biochemické vyšetření k vyloučení rizik a somatických nebo psychiatrických komorbidit.

STUDIJNÍ LÉČBA

a) Skupina tDCS (tDCS + placebo kapsle)

Vlastní stimulace byla prováděna pomocí přístroje HDCkit (Newronika s.r.l., Itálie, distribuce Magstim), což je modulární tDCS sada, který se skládá ze stimulátoru (HDCstim), programátoru (HDCprog) a sady elektrod (HDCel). Anodové a katodové elektrody o velikosti 5×5 cm byly umístěny na skalp pacienta nad oblast levé a pravé DLPFK (odpovídající oblastem F3 a F4 podle mezinárodního EEG systému 10-20). tDCS o velikosti proudu 2,0 mA byla aplikována 1xdenně v délce 30 min/sezení. Prvních 20 sezení (4týdenní, dvojité zaslepená fáze studie) bylo aplikováno po 20 pracovních dnů. Zbývajících 8 sezení („open-label“) s nezměněnými parametry bylo aplikováno jednou týdně až do 12. týdne. Placebo tobolky byly podávány podle stejného schématu jako VNF (viz níže).

b) Skupina VNF (Venlafaxin ER + stimulace placebem)

Pacienti zařazení do skupiny s aktivním VNF užívali toto SNRI antidepresivum (Wellington & Perry, 2001) od druhého týdne studie v dávce alespoň 150 mg denně. Dávka mohla být zvyšována o 75 mg každých 5 dní až do maximální dávky 375 mg denně podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře. Z důvodu bezpečnosti a snášenlivosti mohla být dávka snížena na 150 mg denně. Pacienti, kteří netolerovali 150 mg VNF denně, byli ze studie vyloučeni. Přípravek byl vydáván v tobolkách identických s placebem. Pro placebovou tDCS byl použit stejný protokol jako pro aktivní stimulaci, ale tDCS zařízení bylo automaticky vypnuto po 60 s, aby se napodobil typický počáteční pocit při aktivní tDCS (Brunoni et al., 2011). Pacienti, kteří dosáhli odpovědi na léčbu, pokračovali na účinné dávce VNF po odslepení po dalších 8 týdnů sledování.

c) Souběžná (konkomitantní) léčba

Povolená souběžná léčba byla hydroxyzin (až 100 mg denně) na příznaky úzkosti a zolpidem (až 10 mg denně) v případě poruchy spánku. U pacientů, kteří

užívali stabilní dávku benzodiazepinů (BZD) před zahájením studie, bylo povoleno pokračování užívání BZD v této nezměněné dávce.

HODNOCENÍ KLINICKÉHO STAVU

Depresivní příznaky a celkový klinický stav byly hodnoceny studijním lékařem pomocí škál MADRS, CGI, Beckovy škály pro hodnocení deprese – zkrácené verze (BDI-SF) (Beck et al., 1974) a pomocí sebehodnotícího dotazníku QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptoms – Self-Report) (Rush et al., 2003). Kvůli posouzení bezpečnosti a nežádoucích účinků (NU) obou intervencí, byli pacienti na NU v průběhu studie tážáni, zároveň jsme využili Dotazníku nežádoucích účinků tDCS podle návrhu Brunoniho kolektivu (Brunoni et al., 2011).

Primárním výsledkem byla změna skóre na objektivní škále hodnocení deprese dle MADRS ve 4. týdnu studie. Sekundárními sledovanými proměnnými bylo dosažení odpovědi na léčbu, definované jako $\geq 50\%$ snížení celkového skóre MADRS ve 4. týdnu, dosažení remise (tj. celkové skóre MADRS ≤ 10 bodů), skóre na škálách BDI-SF, CGI, QIDS-SR. Hodnocena byla míra přerušení léčby z jakéhokoli důvodu, výskyt relapsu deprese (celkové skóre MADRS ≥ 20 bodů v kombinaci se skóre 4 a více bodů v CGI) v době vizit následné fáze nebo změna antidepressivní léčby z důvodu podstatného zhoršení klinického stavu v rámci sledování.

STATISTICKÉ METODY a ANALÝZA DAT

K porovnání respondérů a non-respondérů v základních demografických a klinických údajích mezi skupinami jsme použili nepárový T-test, Mann-Whitneyho U-test a Fisherův exaktní test. Analýza primárního ukazatele účinnosti (změna celkového skóre MADRS ve 4. týdnu) byla založena na vzorku ITT (zamýšlených k léčbě, „intention-to-treat“), který se skládal ze všech randomizovaných pacientů, kteří obdrželi alespoň jednu dávku nebo stimulaci přidělené léčby. Chybějící data byla doplněna metodou LOCF (*last observation carried forward*). Relativní účinnost obou léčebných skupin byla vypočtena jako velikost účinku (Cohenovo d). Primární ukazatel výsledku (změna celkového skóre ve škále MADRS po 4. týdnech léčby) byl analyzován nepárovým t-testem s Welchovou korekcí.

Změny skóre ve škálách MADRS, BDI-SF a QIDS-SR v obou skupinách v průběhu studie byly testovány pomocí analýzy variance opakovaného měření

(ANOVA) s Greenhouse-Geisserovou korekcí (G-G) a Fisherovým LSD post hoc testem. Četnost respondérů, remitérů, výskyt nežádoucích účinků, přerušeni léčby a relapsů (v otevřené fázi studie) byla porovnána pomocí Fisherova exaktního testu. Byla přijata hladina významnosti 0,05.

Pro obě léčebné skupiny byl vypočítán parametr NNT pro soubor ITT a „completers“. A priori provedená power analýza demonstrovala, že celková velikost vzorku 52 subjektů je dostatečná k detekci velikosti účinku (effect size) 0,8 při statistické významnosti 5 % a síle testu 81%.

3.1.3. VÝSLEDKY

a) Charakteristika zařazených pacientů

V období od října 2015 do března 2019 bylo na oddělení pro léčbu afektivních poruch NUDZ celkem hospitalizováno 323 pacientů, kterým byla nabídnuta účast ve studii. Po splnění podmínek pro zařazení vstoupilo do studie 57 z nich. Tito pacienti byli randomizováni k terapii pomocí tDCS (n=29) nebo VNF (n=28), viz **Obrázek 7**. Podíl vyřazených ze studie se mezi skupinami nelišil (tDCS 6/29 (21 %), VNF 6/28 (21 %), $p=1,0$). Čtyřicet pět subjektů (79 % ITT vzorku) dokončilo celý dvojitě zaslepený protokol. Skupiny ITT se nelišily v základních klinických ani demografických charakteristikách (**Tabulka 12**). Průměrná dávka užívaného VNF byla 220 mg denně (rozmezí min-max 150-300 mg).

Do otevřené fáze studie vstoupilo 19 pacientů. Celkem pět z nich ze studie odstoupilo. Ze skupiny tDCS byly vyřazeni dva pacienti; u prvního z nich došlo k relapsu a u druhého k přesmyku do hypománie. Dva pacienti z VNF skupiny byli ze studie vyřazeni z důvodu relapsu a třetí odvolal souhlas z osobních důvodů. Celou studii (dvojitě zaslepenou a otevřenou fázi) dokončilo 14 subjektů (25 % randomizovaných subjektů).

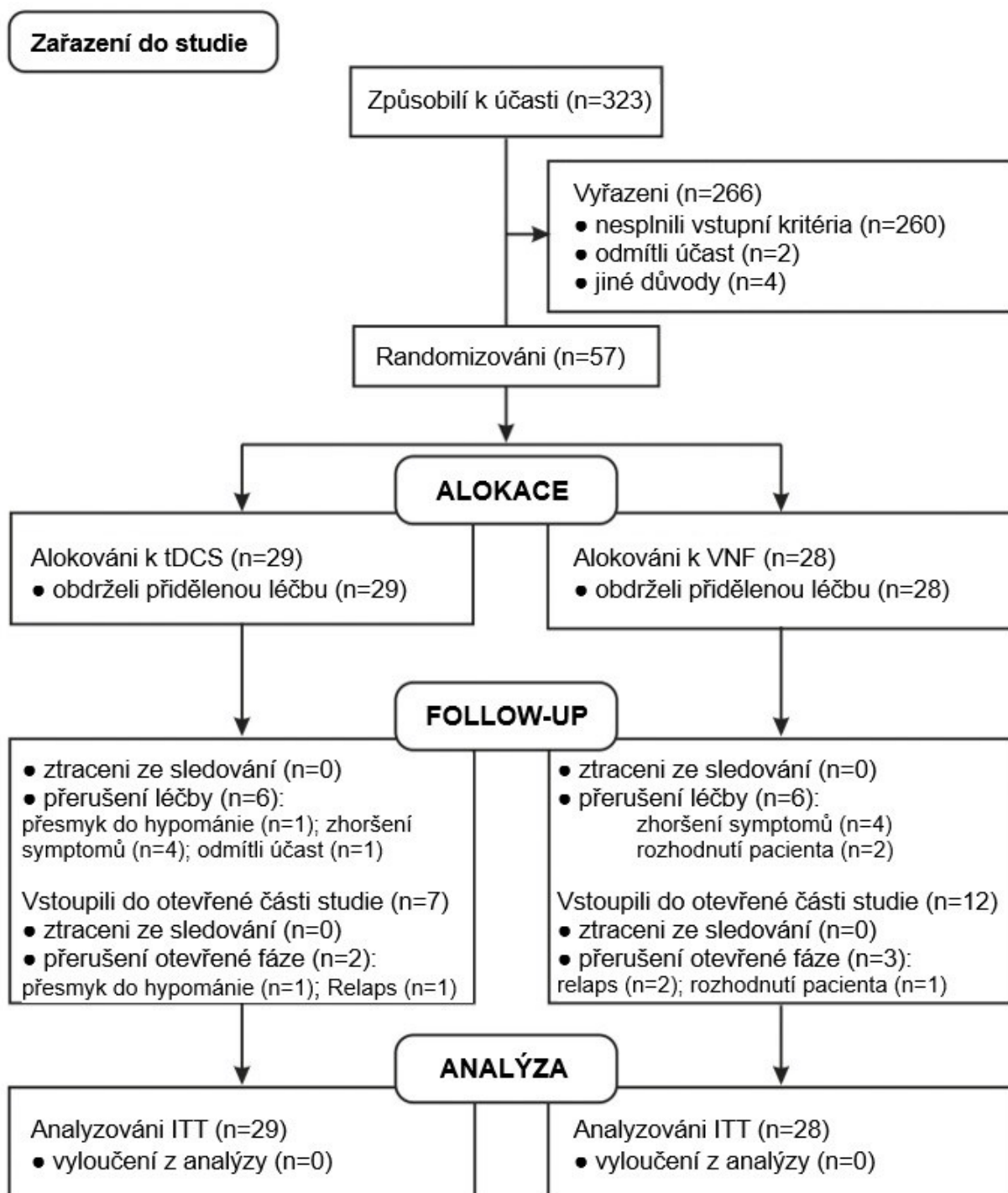
b) Účinnost léčby, bezpečnost, vedlejší účinky

Analýza (ITT) zahrnuje data 57 subjektů (tDCS: n=29, VNF: n=28). Průměrná změna skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne u pacientů léčených tDCS činila 7,7 (95% CI, 5,1-10,3) bodu a 9,6 (95% CI, 6,2-13,1) bodu u pacientů ze skupiny VNF,

přičemž rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný (95% CI, -2,25-6,16; $t(55)=0,93$, $p=0,36$, Cohenovo $d=0,24$). V průběhu studie nebyl mezi léčebnými skupinami zjištěn významný rozdíl ve skóre MADRS (interakce čas × skupina, $F(4,220)=2,23$, $p=0,07$), viz **Graf 2. a Tabulka 13.**

Rozdíly mezi skupinami jsme nezjistili ani u hodnotících škál CGI, QIDS-SR a BDI-SF. U obou léčených skupin došlo k významnému snížení skóre ve všech zmíněných škálách. Míra dosažení klinické odpovědi či remise se mezi skupinami tDCS a VNF nelišila. Číselné údaje a NNT pro odpověď na VNF ve srovnání s tDCS jsou zobrazeny v **Tabulce 14.** Užívané průměrné dávky VNF se u respondérů (200 ± 49 mg) a non-respondérů (234 ± 72 mg) také významně statisticky nelišily ($p=0,17$). Počty subjektů, které užívaly BZD, hydroxyzin nebo zolpidem na konci studie se v obou skupinách rovněž nelišily.

Obrázek 7. Zařazení pacientů, schéma průběhu studie



Vysvětlivky:

ITT – intention-to-treat analýza; tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; VNF – venlafaxin ER

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Tabulka 12. Základní demografické a klinické charakteristiky pacientů (ITT)

| | tDCS (n=29) | VNF (n=28) | p |
|---|--|---|-------------------|
| Věk (roky) | 46,6 ± 13,0 | 44,6 ± 11,7 | 0,41 ^a |
| Pohlaví (Ženy : Muži) | 17 : 12 | 19 : 9 | 0,59 ^b |
| Délka trvání nemoci (měsíc) | 82,9 ± 90,9 | 98,3 ± 83,4 | 0,51 ^a |
| Počet předchozích epizod | 1,6 ± 1,8 | 2,1 ± 1,8 | 0,47 ^c |
| Délka trvání indexové epizody (týdny) | 29,5 ± 23,8 | 32,4 ± 27,4 | 0,68 ^a |
| Počet adekvátních léčeb indexové epizody | 1,0 ± 0,7 | 1,6 ± 0,8 | 0,7 ^c |
| Výchozí skóre MADRS | 27,7 ± 2,8 | 28,3 ± 3,3 | 0,49 ^a |
| Výchozí skóre BDI-SF | 18,6 ± 6,4 | 19,2 ± 6,9 | 0,72 ^a |
| Výchozí skóre CGI | 4,3 ± 0,4 | 4,3 ± 0,5 | 0,57 ^a |
| Výchozí skóre QIDS-SR | 17,1 ± 8,0 | 16,4 ± 5,0 | 0,67 ^a |
| Poslední léčba před zařazením | AD+AP2: 5 CAD: 10 NDRI: 2 RIMA: 1 SARI: 1 SSRI: 9 vortioxetin: 1 | AD+AP2: 5 CAD: 9 NaSSA: 1 RIMA: 1 SARI: 1 SSRI: 11 | NA |
| Rezistence k léčbě ^d | 11 | 11 | 1,00 ^b |
| Počet subjektů vstupně užívajících BZD ^e | 7 | 5 | 0,53 ^b |

Poznámky: Uváděné hodnoty jsou průměry ± směrodatná odchylka nebo počet subjektů.

^anepárový t-test, ^bFisherův exaktní test, ^cMann-Whitneyho U-test, ^d≥2 adekvátní studie s antidepresivy, ^ezměněná dávka v průběhu studie.

Vysvětlivky: AD+AP2, kombinace antidepresiva a antipsychotika druhé generace; BDI-SF, Beckův dotazník deprese-Krátká forma; BZD – benzodiazepiny, CAD, kombinace antidepresiv; CGI, Celkový klinický dojem (Clinical Global Impression); ITT – soubor zamýšlených k léčbě; MADRS, Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese; NA, nepoužitelné; NaSSA, noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum; NDRI, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu; QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (Rychlý inventář depresivní symptomatologie); RIMA, reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy; SARI, antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu; SSRI, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; tDCS, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; VNF, venlafaxin

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Tabulka 13. Skóre klinických hodnotících škál v průběhu studie ve skupinách s venlafaxinem a tDCS (ITT)

| ŠKÁLA | Léčba | Vstupní vizita týden 0 | Závěrečná vizita týden 4 | p ^a |
|---------|-------|---------------------------|-----------------------------|----------------|
| MADRS | VNF | 28,3 ± 3,3 | 18,7 ± 6,7 | < 0,001 |
| | tDCS | 27,7 ± 2,8 | 20,1 ± 8,2 | < 0,001 |
| CGI | VNF | 4,3 ± 0,5 | 3,1 ± 1,7 | < 0,001 |
| | tDCS | 4,3 ± 0,4 | 3,3 ± 1,4 | < 0,001 |
| BDI-SF | VNF | 19,2 ± 6,9 | 13,1 ± 10,0 | < 0,001 |
| | tDCS | 18,6 ± 6,4 | 14,0 ± 8,8 | < 0,001 |
| QIDS-SR | VNF | 16,4 ± 5,0 | 11,1 ± 7,0 | < 0,001 |
| | tDCS | 17,1 ± 8,0 | 12,4 ± 6,2 | < 0,001 |

Poznámka: a - Fisherovy LSD post hoc testy ANOVA s opakovanými měřeními. Uváděné hodnoty jsou průměry ± směrodatná odchylka

Zkratky: BDI-SF, Beckův dotazník deprese - krátká verze; CGI, Celkový klinický dojem; ITT - soubor zamýšlených k léčbě (intention-to-treat); MADRS, Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese; QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; tDCS, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; VNF, venlafaxin

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Tabulka 14. Dosažení odpovědi a remise ve skupinách s tDCS a venlafaxinem v zaslepené fázi studie (analýza ITT a analýza podle protokolu)

| | Typ analýzy | tDCS | VNF | p ^a | NNT ^b |
|-----------------------|-------------|------|-----|----------------|------------------|
| Dosažení Response (%) | ITT | 24 | 43 | 0,17 | 5 |
| | PP | 30 | 55 | 0,14 | 4 |
| Dosažení Remise (%) | ITT | 17 | 32 | 0,23 | 6 |
| | PP | 22 | 41 | 0,21 | 6 |

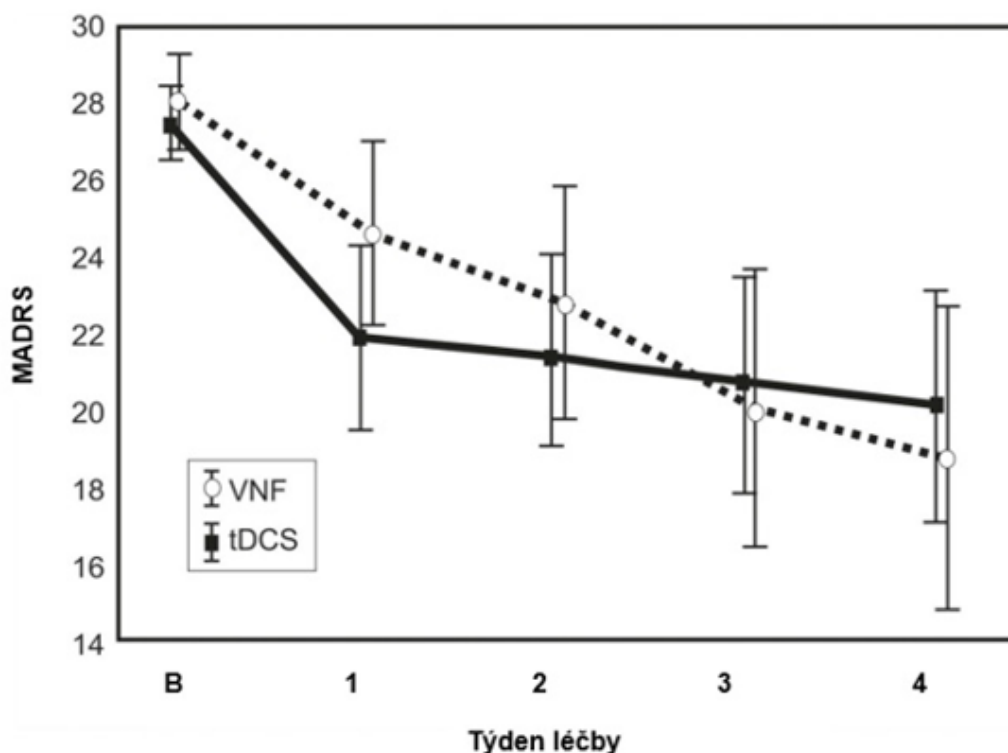
Poznámka: ^aFisherův exaktní test, ^bPro odpověď/remisi na VNF ve srovnání s tDCS.

Vysvětlivky: ITT, intention-to-treat; NNT, number needed to treat (počet potřebných k léčbě); PP, per protocol (podle protokolu); tDCS, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; VNF, venlafaxin.

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Obě léčby byly obecně dobře snášeny. Vyskytla se pouze jedna závažná nežádoucí událost (přesmyk do mánie), která vedla ke znovupřijetí na psychiatrické oddělení (první týden léčby tDCS). Dalšími důvody přerušeni léčby bylo zhoršení klinického stavu nebo rozhodnutí pacienta nepokračovat ve studii. Míra přerušeni léčby se mezi skupinami nelišila (tDCS: n=6 (21 %); VNF: n=6 (21 %), p=1,00). Míra výskytu nežádoucích účinků na základě Dotazníku nežádoucích účinků tDCS (položky 1-10) a klinického rozhovoru je popsána v **Tabulce 15**. Míra výskytu jednotlivých nežádoucích účinků se mezi skupinami nelišila, s výjimkou bolesti krku, která byla pozorována častěji ve skupině tDCS.

Graf 2. Změna průměrného skóre MADRS mezi subjekty léčenými tDCS a VNF



Poznámka: Hodnoty jsou uváděné jako průměr ± směrodatná odchylka

Vysvětlivky: MADRS, Montgomery-Åsbergové stupnice hodnocení deprese; tDCS, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem; VNF, venlafaxin; B, baseline

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Tabulka 15. Souhrn nežádoucích účinků ve dvojité slepé fázi studie

| Nežádoucí účinek | tDCS | VNF | p ^a |
|-------------------------------|-----------|-----------|----------------|
| Dotazník tDCS ^b | | | |
| Bolest hlavy | 10 (34 %) | 11 (39 %) | 0,78 |
| Bolest krku | 7 (24 %) | 1 (4 %) | 0,06 |
| Bolest hlavy | 5 (17 %) | 2 (7 %) | 0,42 |
| Brnění | 3 (10 %) | 3 (11 %) | 1,00 |
| Svědění | 7 (24 %) | 3 (11 %) | 0,30 |
| Pocit pálení | 5 (17 %) | 3 (11 %) | 1,00 |
| Zarudnutí kůže | 9 (31 %) | 5 (18 %) | 0,71 |
| Ospalost | 19 (66 %) | 17 (61 %) | 0,79 |
| Problémy se soustředěním | 16 (55 %) | 16 (27 %) | 1,00 |
| Akutní změna nálady | 16 (55 %) | 13 (46 %) | 0,60 |
| Klinický rozhovor | | | |
| Úzkost ^c | 15 (52 %) | 15 (54 %) | 1,00 |
| Průjem | 0 (0 %) | 1 (4 %) | 0,49 |
| Vysoký systolický krevní tlak | 0 (0 %) | 1 (4 %) | 0,49 |
| Hypomanie (mánie) | 1 (3 %) | 0 (0 %) | 1,00 |
| Insomnie ^d | 12 (41 %) | 12 (43 %) | 1,00 |
| Podrážděnost | 1 (3 %) | 0 (0 %) | 1,00 |
| Kožní léze pod elektrodou | 1 (3 %) | 0 (0 %) | 1,00 |
| Pocení | 0 (0 %) | 1 (4 %) | 0,49 |

Poznámky: Hodnoty jsou počty událostí (%); a – Fisherův exaktní test, b – nežádoucí účinky s větší než mírnou intenzitou; c – vyžadována současná léčba hydroxyzinem, d – vyžadována současná léčba zolpidemem

Vysvětlivky: tDCS – transkraniální stejnosměrná stimulace; VNF – venlafaxin

Upraveno podle Bares, Brunovsky, et al., 2019

Devatenáct respondérů na akutní léčbu (tDCS: n=7, (24 %); VNF: n=12, (43 %)) vstoupilo do následné otevřené studie. Mezi skupinami nebyl zjištěn žádný rozdíl v počtu pacientů, kteří studii opustili (tDCS: n=2, (29 %), VNF: n=3, (25 %), p=1,00) nebo v počtu výskytu relapsu deprese (tDCS: n=1; VNF: n=2, p=1,00).

3.1.4. ZÁVĚRY STUDIE 1

V souhrnu jsme v této studii zjistili obdobnou účinnost a snášenlivost léčby anodální levostrannou tDCS a VNF v akutní léčbě DP a prevenci časného relapsu.

3.2. STUDIE 2: Neurostimulační metody v léčbě deprese: Srovnání rTMS, tDCS a venlafaxinu na základě souhrnné analýzy 2 studií

3.2.1. ZAMĚŘENÍ A CÍLE STUDIE

Práce vyšla v roce 2021 v časopise *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Hejzlar et al., 2021). Studie je zaměřena na srovnání 3 terapeutických modalit v akutní léčbě deprese – na základě vlastních dat porovnáváme účinnost a bezpečnost levostranné anodální tDCS, pravostranné LF-rTMS (1 Hz) a standardní léčby VNF.

Nově byla analyzována naše původní originální data (ITT) ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) s téměř identickým designem (Bares, Brunovsky, et al., 2019; Bares et al., 2009), které byly provedeny v našem výzkumném centru. Byly stanoveny pracovní hypotézy (H_0), že redukce depresivních symptomů stejně jako podíl respondérů na léčbu nejsou odlišné mezi oběma testovanými neurostimulačními modalitami (tDCS, rTMS) a VNF na konci akutní fáze léčby.

3.2.2. METODA

V této práci jsme analyzovali „poolované“ údaje ze dvou výše uvedených studií, které proběhly v letech 2005-2009 a 2015-2019 v PCP/NUDZ v České republice. Jednalo se o čtyřtýdenní, dvojité zaslepené, randomizované studie (EUDRACT č. 2005-000826-22 a EUDRACT č. 2015-001639-19). (Bares, Brunovsky, et al., 2019; Bares et al., 2009). Obě studie podléhaly regulaci Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR (SUKL) a byly schváleny nezávislou etickou komisí PCP (první studie) a NUDZ (druhá studie).

STUDIJNÍ POPULACE

Naše analýza zahrnuje data celkem od 117 pacientů, kteří se zúčastnili obou studií; z nichž 84 (72 % vzorku) byly ženy. Hlavním kritériem pro zařazení do studie byla diagnóza DP (rekurentní nebo první epizoda) podle DSM-4 Americké psychiatrické asociace (DSM-4, 1994), potvrzená pomocí dotazníku Mini Mezinárodního Neuropsychiatrického Interview (MINI), české verze 5.0.0. (Sheehan et al., 1998). Zařazení pacienti dosahovali výchozího skóre deprese podle MADRS

>20 bodů ve studii s rTMS a >25 bodů ve studii s tDCS. Zvolený cut-off skóre MADRS odpovídá středně těžké depresi (obvyklé hraniční body jsou 20-34), mírně vyšší skóre ve druhé studii garantovalo přesnější zařazení středně depresivních pacientů. Dalšími kritérii pro zařazení do studie byl věk (18-65 let), pravorukost a nepřítomné kontraindikace léčby s využitím tDCS/rTMS. Nábor pacientů jsme prováděli na otevřeném oddělení PCP/NUDZ. Pacienti, kteří nereagovali na VNF v současném nebo předchozím období léčby, nebyli do studií zařazení. Vyloučili jsme též pacienty se sebevražedným rizikem, s psychiatrickou komorbiditou na ose I (včetně úzkostných poruch), závažnými nestabilními onemocněními nebo neurologickými poruchami (např. epilepsií, poraněním mozku, rizikem vzniku záchvatů). Těhotné a kojící ženy nebyly do studie zařazovány.

STUDIJNÍ LÉČBA

První studie hodnotila účinnost a přijatelnost pravostranné LF-rTMS oproti VNF. Druhá studie porovnávala levostrannou anodální tDCS vs. VNF. Po období vymývání (5-9 dní ve studii rTMS; 2-7 dní ve studii tDCS) byli zařazení pacienti randomizováni buď do skupiny s aktivní rTMS/tDCS + placebo kapsle VNF, nebo do skupiny s aktivním VNF + placebovou stimulací rTMS/tDCS. Účastníci pak podstoupili 4týdenní léčbu. V první studii jsme aplikovali 20 sezení rTMS (1 Hz nad pravým DLPFK, 600 pulzů/sezení, 100 % motorického prahu, jednou denně, n=29). Ve druhé studii pacienti obdrželi 20 stimulací tDCS (2 mA, anodální stimulace nad levým DLPFK, katoda byla umístěna nad pravým DLPFK, 30 minut, jednou denně, n=29). Umístění anody a katody odpovídalo oblastem F3 a F4 podle mezinárodního souřadnicového systému 10-20 EEG (Homan, 1988). Pacienti zařazení do skupin s VNF (n=59; studie rTMS n=31; studie tDCS n=28) zahájili studijní léčbu 75 mg VNF denně a od druhého týdne léčby užívali dávku nejméně 150 mg VNF denně. Další titrace dávky byla plánována podle klinického rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Denní dávka VNF mohla být každých 5 dní zvýšena o 75 mg na maximálně 375 mg denně. Z důvodů bezpečnosti a snášenlivosti mohla být dávka snížena na 150 mg denně. Pacienti, kteří netolerovali alespoň 150 mg VNF denně, byli ze studie vyloučeni. Průměrná užívaná dávka VNF v obou studiích byla 246 mg denně (rozmezí min-max 150-375 mg).

KLINICKÉ HODNOCENÍ

Hodnocení psychopatologie prováděli kliničtí psychiatři před vysazením vstupní medikace (před „wash outem“), na začátku léčby a dále pak každý týden až do 4. týdne. Hodnotitelé byli vyškoleni podle kritéria intraclass korelace $>0,80$ pro každého klinického lékaře. Primárním výsledkem byla změna skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne (Montgomery & Åsberg, 1979). Sekundární výsledky byly stanoveny následovně: změna skóre MADRS během jednotlivých studijních vizit; dosažení odpovědi na léčbu ($\geq 50\%$ snížení celkového skóre MADRS ve 4. týdnu), remise (celkové skóre MADRS ≤ 10 bodů); změna skóre na škále CGI (Guy, 1976) a změna skóre BDI-SF na konci léčby (Beck et al., 1974). Aby bylo možné porovnat bezpečnost a snášenlivost jednotlivých léčebných přístupů, byl sledován počet pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu přerušili účast ve studii.

STATISTICKÉ METODY a ANALÝZA DAT

Všechny analýzy byly založeny na populaci ITT, kterou tvořili všichni randomizovaní pacienti. Léčebné větve využívající VNF z obou studií byly před analýzou sloučeny. Pro srovnání základních demografických a klinických proměnných mezi skupinami byla podle potřeby použita jednocestná analýza rozptylu, Kruskal-Wallisův test nebo chí-kvadrát test. Primární výsledný ukazatel účinnosti (změna skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne s metodou imputace chybějících dat přenesených z posledního pozorování) byl hodnocen pomocí analýzy kovariance (ANCOVA; typ III součet čtverců) s léčbou jako faktorem a výchozím skóre MADRS jako kovariátou. Další klinické charakteristiky (délka trvání DP, počet epizod, délka trvání aktuální epizody a počet adekvátních léčebných pokusů v aktuálních epizodách) byly před vstupem do analýzy testovány na kolinearitu. K porovnání léčebných skupin byly použity průměry nejmenších čtverců, vícenásobná srovnání byla korigována Tukey-Kramerovým post hoc testem a byla vypočtena velikost účinku (Hedgesovo g) s 95% intervaly spolehlivosti. Sekundární výsledky (CGI, BDI) byly porovnávány v podobných analýzách kovariance, zatímco rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny pomocí analýzy rozptylu s opakovanými měřeními (RM ANOVA) s Greenhouse-Geisserovou procedurou pro korekci stupňů volnosti, po níž v případě potřeby následovalo Tukey-Kramerovo párové post hoc testování. Kategoriální sekundární výsledky (odpověď, remise a vysazení) byly analyzovány pomocí chí-kvadrát testu.

3.2.3. VÝSLEDKY

a) Charakteristika zařazených pacientů

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 117 účastníků (33 mužů a 84 žen, průměrný věk \pm směrodatná odchylka (standard deviation, SD) byl $45,3 \pm 11,7$ let) léčených s DP (tDCS n=29, rTMS n=29 a VNF n=59). Průběh zařazení pacientů do studie a důvody ukončení léčby jsou uvedeny podle jednotlivých skupin (schéma CONSORT) na **Obrázku 8**. Základní demografické a klinické parametry studované populace se mezi skupinami nelišily, viz **Tabulka 16**.

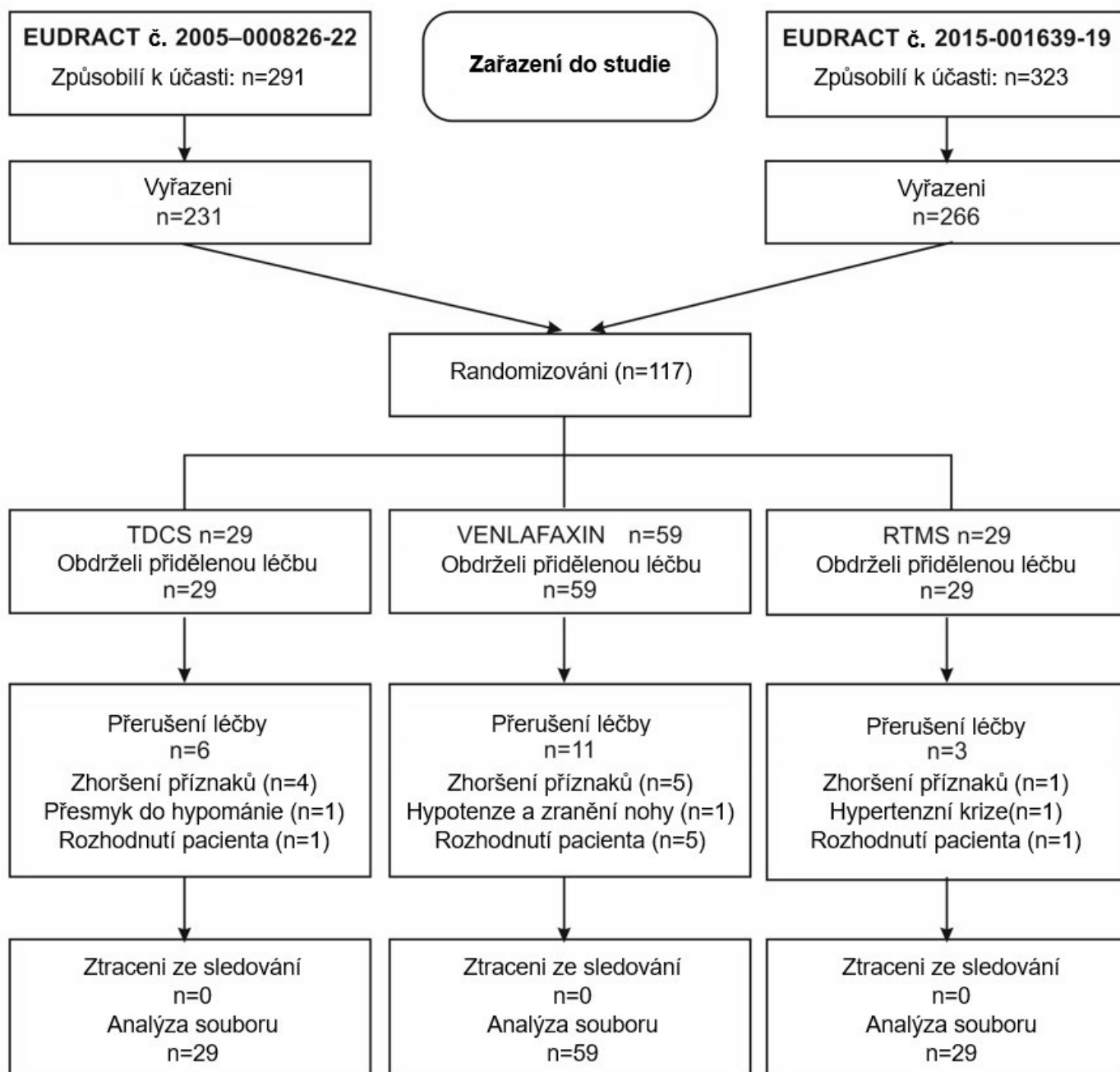
b) Účinnost a bezpečnost, primární a sekundární výsledky

Při hodnocení primární výsledků dosáhlo průměrné snížení celkového skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne hodnoty 7,7 bodu (95% CI, 4,87 až 10,47), 7,02 (4,22 až 9,82) a 8,85 (6,90 až 10). 81) pro tDCS, rTMS a VNF (**Tabulka 17**), což vedlo k nesignifikantním rozdílům mezi léčebnými skupinami (ANCOVA; $F(2,111)=0,63$, $p=0,54$; LS průměrný rozdíl: tDCS vs. rTMS: 0,65, 95% CI $-3,27$ až $4,57$, $p=0,94$, Hedgesovo $g=0,09$; tDCS vs. VNF: $-1,18$, $-4,57$ až $2,21$, $p=0,77$, $g=-0,16$; rTMS vs. VNF: $-1,83$, $-5,22$ až $1,56$, $p=0,54$, $g=-0,24$), viz **Tabulka 18**.

Sekundární výsledky byly získány při analýze změn skóre MADRS u jednotlivých studijních vizit. Byl zjištěn nesignifikantní rozdíl mezi skupinami (RM ANOVA; studijní vizita: $F(2,5,279,8)=27,3$, $p<0,001$; léčba: $F(2,112)=0,08$, $p=0,93$; interakce léčba-vizita: $F(5,279,8)=1,80$, $p=0,11$) (**Tabulka 17**). Stojí však za zmínku, že zatímco snížení skóre MADRS ve skupině VNF bylo postupné napříč studijním sledováním, většina zlepšení ve skupinách s rTMS a zejména s tDCS se objevila během prvních dvou týdnů léčby (**Graf 3**).

Podobně ani změny skóre CGI, ani zlepšení na sebehodnotící škále BDI nenaznačovaly rozdíl mezi skupinami (ANCOVA; CGI: $F(2,111)=2,11$, $p=0,13$; LS průměrný rozdíl: tDCS vs. rTMS: 1,1, 95% CI $-0,6$ až $2,8$, $p=0,37$; tDCS vs. VNF: $-0,1$, $-1,5$ až $1,3$, $p>0,99$; rTMS vs. VNF: $-1,2$, $-2,6$ až $0,3$, $p=0,15$; BDI: $F(2,111)=2,33$, $p=0,10$; tDCS vs. rTMS: 3,0, 95% CI $-1,0$ až $7,0$; $p=0,23$; tDCS vs. VNF: 0,1, $-3,4$ až $3,6$, $p>0,99$; rTMS vs. VNF: $-3,0$, $-6,5$ až $0,5$, $p=0,14$).

Obrázek 8. Zařazení pacientů, schéma průběhu studie



Vysvětlivky:

tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Tabulka 16. Základní demografické a klinické charakteristiky léčených skupin

| | Venlafaxin (n = 59) | rTMS (n=29) | tDCS (n=29) | p |
|---|------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Věk (roky) | 44,4 ± 11,5 | 45,2 ± 11,5 | 46,6 ± 13,0 | 0,72 ¹ |
| Pohlaví (Ženy : Muži) | 43 : 16 | 24 : 5 | 17 : 12 | 0,12 ² |
| Trvání onemocnění (měsíce) | 92 ± 92 | 95 ± 106 | 83 ± 91 | 0,93 ³ |
| První : Rekurentní epizoda DP | 13 : 46 | 6 : 23 | 7 : 22 | 0,95 ² |
| Počet předcházejících epizod | 2,2 ± 2,0 | 2,0 ± 2,4 | 1,6 ± 1,4 | 0,59 ³ |
| Počet předcházejících adekvátních léčebných pokusů (AL) | 1,7 ± 1,0 | 1,6 ± 0,9 | 1,5 ± 0,7 | 0,50 ³ |
| Nerezistentní DP : RDP | 33 : 26 | 20 : 9 | 18 : 11 | 0,49 ² |
| Trvání indexové epizody (týdny) | 32 ± 27 | 33 ± 47 | 30 ± 24 | 0,81 ³ |
| Výchozí skóre MADRS | 27,5 ± 3,7 | 27,7 ± 4,1 | 27,7 ± 2,8 | 0,94 ¹ |
| Výchozí skóre BDI | 18,8 ± 7,2 | 20,3 ± 7,2 | 18,6 ± 6,4 | 0,35 ¹ |
| Výchozí skóre CGI | 4,3 ± 0,5 | 4,3 ± 0,6 | 4,2 ± 0,4 | 0,51 ³ |

Zkratky: AL – adekvátní léčba (více než 4 týdny užívání antidepresiva v adekvátní dávce), BDI – Beckův inventář deprese, CGI – celkový klinický dojem, DP – depresivní porucha, MADRS – Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, RDP – deprese rezistentní na léčbu (počet adekvátních léčeb indexové epizody ≥ 2); rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Poznámky:

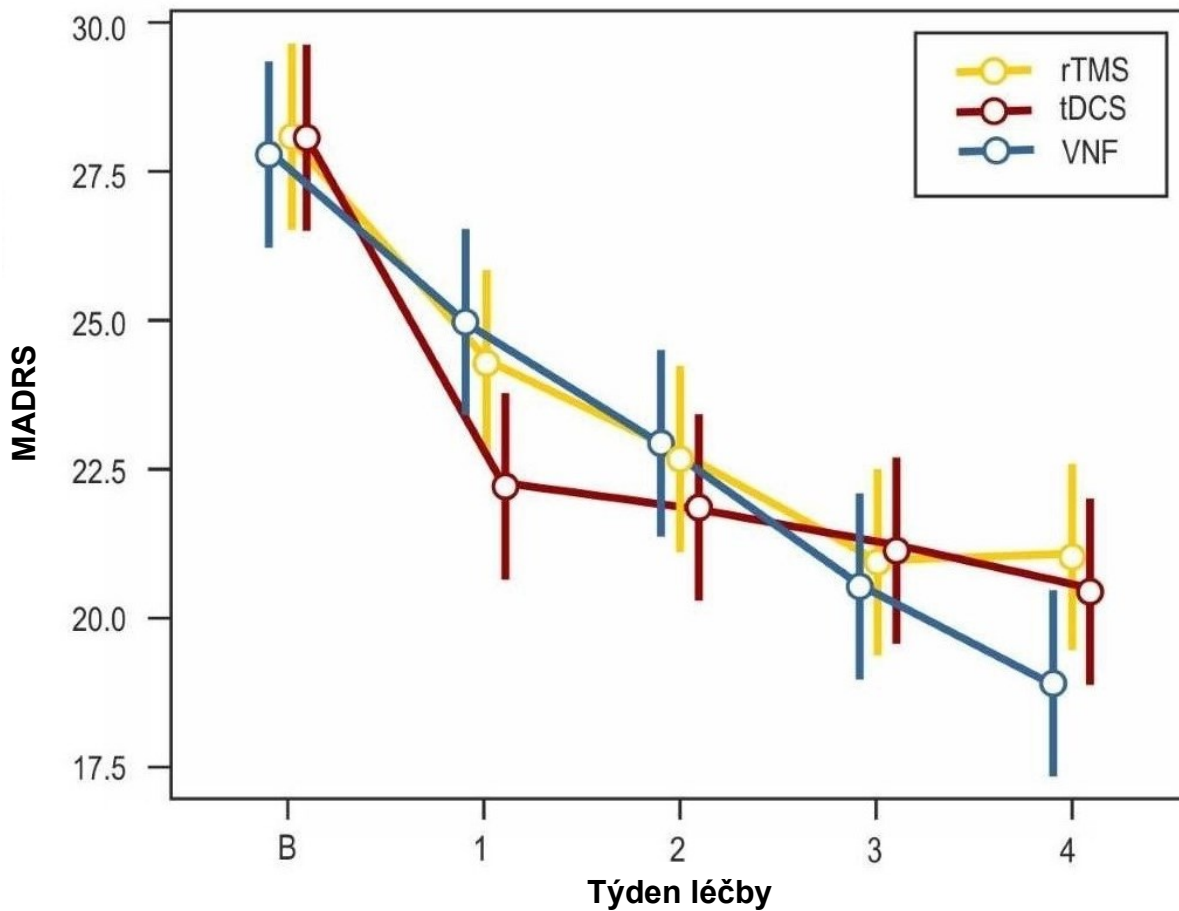
Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo počet subjektů

¹ jednosměrná ANOVA, ² chí-kvadrát test, ³ Kruskal-Wallisův test

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Graf 3.

Změny průměrné hodnoty MADRS ve skupinách s rTMS, tDCS a venlafaxinem



Poznámky: Hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka.

Zkratky: B – vstupní vizita, MADRS – Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, VNF – venlafaxin

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Tabulka 17. Změna skóre MADRS během studijních vizit ve skupinách s venlafaxinem, rTMS a tDCS

| Léčba | Změna skóre MADRS od výchozího stavu po | | | |
|------------|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| | Týden 1 | Týden 2 | Týden 3 | Týden 4 |
| Venlafaxin | 2,8 (0,90 až 4,64) | 4,8 (2,95 až 6,69) | 7,2 (5,31 až 9,05) | 8,9 (6,90 až 10,81) |
| rTMS | 3,7 (1,46 až 5,90) | 5,4 (3,14 až 7,59) | 7,0 (4,33 až 9,79) | 7,0 (4,22 až 9,82) |
| tDCS | 5,8 (3,53 až 7,97) | 6,2 (3,97 až 8,42) | 7,1 (4,62 až 9,48) | 7,7 (4,87 až 10,47) |

Zkratky: MADRS – Montgomery-Åsbergové stupnice hodnocení deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem.

Poznámky: Údaje jsou prezentovány jako průměr nejmenších čtverců a jeho 95% interval spolehlivosti. RM ANOVA s Tukey-Kramerovým post hoc testem odhalila významné změny skóre MADRS od 1. týdne ve srovnání s výchozími hodnotami u všech léčebných skupin. V žádném týdnu léčby nebyl zjištěn významný rozdíl mezi skupinami.

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Míra dosažení odpovědi a remise se mezi léčebnými skupinami významně nelišila. Pokud jde o dosažení odpovědi, tDCS dosáhla 24 %, rTMS 31 % a VNF 41 % ($\chi^2 = 2,59$, $df=2$, $p=0,28$). Remise byla zaznamenána u 17 % pacientů s tDCS, 17 % s rTMS a 27 % na VNF ($\chi^2 = 1,66$, $df=2$, $p=0,44$) (**Tabulka 19**). Celkem 20 pacientů (17 %) ze studií odstoupilo. Podíl vyřazených pacientů se mezi jednotlivými léčebnými skupinami také významně nelišil (tDCS 21 %, rTMS 10 % a VNF 19 %, $\chi^2 = 1,41$, $df = 2$, $p=0,52$).

V obou studiích se vyskytly pouze tři závažné nežádoucí příhody (rTMS $n=1$ (hypertenzní krize), VNF $n=1$ (zlomená noha a hypotenze), tDCS $n=1$ (přesmyk do hypománie). Nežádoucí účinky pozorované ve studiích odpovídaly dříve popsáným nežádoucím účinkům pro jednotlivé léčebné modalit. Kromě toho bylo procento pacientů, kteří správně odhadli svou léčbu, ve studiích podobné (44-55 %).

Tabulka 18. Rozdíly mezi skupinami ve změně skóre MADRS ve 4. týdnu

| Skupina | Průměrný rozdíl mezi skupinami ve změně skóre (95% CI) | p ¹ | Hedgesovo g (95% CI) |
|--------------------|--|----------------|--------------------------|
| Venlafaxin vs rTMS | 1,8 (-1,56 až 5,22) | 0,54 | 0,24 (-0,21 až 0,69) |
| Venlafaxin vs tDCS | 1,2 (-2,21 až 4,57) | 0,77 | 0,16 (-0,30 až 0,61) |
| rTMS vs tDCS | -0,7 (-4,57 až 3,27) | 0,94 | -0,09 (-0,61 až 0,44) |

Zkratky: ¹ANCOVA, post hoc porovnání mezi skupinami s Tukey-Kramerovým post-hoc testem, CI - interval spolehlivosti, MADRS – Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace, tDCS - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Tabulka 19. Míra dosažení odpovědi a remise v léčených skupinách

| | VNF (n = 59) | rTMS (n=29) | tDCS (n=29) | p ^a |
|-------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Odpověď na léčbu % (N) | 41 % (24) | 31 % (9) | 24 % (7) | 0.28 |
| Remise % (N) | 27 % (16) | 17 % (5) | 17 % (5) | 0.44 |

Poznámka: ^aChi-kvadrát test. **Zkratky:** rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace; tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, VNF – venlafaxin

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

3.2.4. ZÁVĚR STUDIE 2

Zjistili jsme srovnatelnou účinnost všech tří způsobů léčby. Výsledky také ukázaly, že všechny tři léčebné strategie jsou bezpečné a dobře snášené, bylo hlášeno pouze několik závažných nežádoucích účinků. Pokud jde o míru odpovědi, remise a vysazení léčby, meziskupinové srovnání neodhalilo žádný statisticky významný rozdíl. Na základě našich výsledků mohou mít pacienti s DP obdobný prospěch z pravostranné LF-rTMS, levostranné anodální tDCS a léčby VNF.

3.3. STUDIE 3: Pravostranná ventrolaterální a levostranná dorsolaterální 10Hz transkraniální magnetická stimulace jako add-on léčba bipolární deprese I a II: dvojitě zaslepená, randomizovaná, třiramenná, placebem kontrolovaná studie

3.3.1. ZAMĚŘENÍ A CÍLE STUDIE

Studie byla publikována v roce 2024 v časopise *The World Journal of Biological Psychiatry* (Novák et al. 2024), byla podpořena granty AZV ČR (č.16-31380A a 22-04-00192), Ministerstva zdravotnictví ČR – DRO (NIMH, 00023752) a výzkumným programem Univerzity Karlovy "Cooperatio – Neurovědy". V práci jsme se zaměřili na léčbu BDE pomocí rTMS. Byla porovnávána účinnost a bezpečnost 2 aktivních rTMS protokolů zacílených na regiony mozkové kůry, které se jeví jako slibné cíle k ovlivnění průběhu BDE, tj. levého DLPFK a pravého VLPFK, oproti placebové stimulaci.

Zatímco efektivita rTMS v terapii DP je považována za prokázanou (Lefaucheur et al., 2020), účinnost rTMS u BDE je nejasná. Nedávné metaanalýzy a systematické přehledové práce naznačují možný přínos rTMS, ale data pocházejí ze studií se smíšenými vzorky DP a BDE (McGirr et al., 2016; Nguyen et al., 2021), otevřených studií (Konstantinou et al., 2022) nebo se skládaly z primárních studií s malou velikostí vzorku (Tee & Au, 2020). Navíc cíle rTMS, které jsou rutinně užívány v léčbě DP (levý a pravý DLPFK), nemusí být v léčbě BDE optimální volbou. Na základě zobrazovacích studií (viz kapitola Bipolární afektivní porucha), považujeme pravý VLPFK za slibný cíl k testování účinnosti rTMS v léčbě BDE. Jelikož ani účinnost tradičních přístupů rTMS u BDE nebyla v době zahájení studie jasně prokázána, byla v našem výzkumném centru provedena studie zahrnující aplikaci rTMS u BDE jak na pravý VLPFK jako nový cíl, tak na levý DLPFK jako cíl konvenční.

Prezentujeme studii srovnávající účinnost rTMS aplikované na DLPFK a VLPFK u pacientů trpících BDE, jejímž cílem bylo porovnat účinnost a snášenlivost HF-rTMS levého DLPFK, pravého VLPFK, proti placebové stimulaci u pacientů na stabilní farmakoterapii BDE. Byla stanovena pracovní hypotéza (H_0), že redukce depresivních příznaků stejně jako podíl respondérů na léčbu se nebude lišit napříč třemi studijními

skupinami na konci studijního sledování, tj. po 4 týdnech léčby, a dále, že podíl subjektů, které nedokončí studijní léčbu, se nebude lišit mezi studijními skupinami.

3.3.2. METODA

Jednalo se o 4týdenní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, tříramennou, paralelní skupinou kontrolovanou studii porovnávající účinnost 10Hz rTMS pravé ventrolaterální kůry (RVL), levé dorsolaterální kůry (LDL) a placebové rTMS jako doplňkové léčby („add-on treatment“) pacientů s BDE (zahrnut byl typ BD I a II podle DSM-4). Zaměření rTMS na cílovou oblast stimulace bylo provedeno na základě individuálního MRI vyšetření. Studie se skládala z úvodní screeningové fáze (4–14 dní), čtyřtýdenní dvojitě zaslepené léčebné fáze s denní (pracovní dny) aplikací rTMS (aktivní nebo placebovou) a čtyřtýdenní otevřené sledovací fáze pro respondéry. Zařazení pacientů do studie probíhalo od prosince 2016 do prosince 2020 v NUDZ. Všechny postupy studie byly provedeny v souladu s Helsinskou deklarací, byly schváleny etickou komisí NUDZ a přezkoumány SUKL.

STUDIJNÍ POPULACE

Do studie byli přijímáni jak hospitalizovaní, tak ambulantní pacienti s BD I a II, kteří v době zařazení do studie prodělávali depresivní epizodu. Diagnóza BDE byla stanovena podle kritérií DSM-4, a potvrzena pomocí dotazníku MINI, české verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). Byla stanovena následující kritéria pro zařazení: věk 18 až 70 let; pravorukost; středně těžká až těžká depresivní symptomatika podle MADRS (≥ 20 bodů) (Montgomery & Åsberg, 1979); trvání aktuální epizody deprese nejméně čtyři týdny, zároveň však kratší než 12 měsíců; užívání stabilizátorů nálady (lithium, valproát, lamotrigin) nebo antipsychotik druhé generace (aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon) v ustálené dávce po dobu nejméně čtyř týdnů před screeningem, v jejichž užívání je klinicky vhodné pokračovat i během studijního období; non-response na alespoň jednu adekvátní léčbu pomocí antidepresiv v rámci současné BDE; poskytnutí písemného informovaného souhlasu.

Mezi vylučovací kritéria patřily psychotické příznaky během aktuální epizody BDE; hypomanické, manické nebo smíšené rysy při screeningu nebo při vstupní („baseline“) vizitě podle Youngovy škály hodnocení mánie (Young Mania Rating Scale (YMRS) > 11) (Young et al., 1978); významné riziko sebevražedného chování na základě dotazníku MINI nebo MADRS (sebevražedné myšlenky, v 10. položce ≥ 4

body) při screeningu nebo vstupní vizitě; osm nebo více epizod BDE během 12 měsíců před zařazením do studie; anamnéza jakékoli diagnózy z osy I podle DSM-4 jiné než BP I a II, s výjimkou úzkostných poruch; anamnéza užívání návykových látek (s výjimkou závislosti na nikotinu) v posledním roce; porucha osobnosti, která podle názoru zkoušejícího ztěžuje účast ve studii; těhotenství nebo kojení; kontraindikace pro terapii rTMS nebo vyšetření magnetickou rezonancí (anamnéza epilepsie nebo jakéhokoli zdravotního stavu, který by mohl zvýšit riziko záchvatu, významné poškození mozku, cerebrovaskulární příhoda, anamnéza závažného úrazu hlavy s bezvědomím, kovové implantáty nebo úlomky v hlavě, kardiostimulátor nebo jiná implantovaná elektronická zařízení); nebo elektrokonvulzivní terapie během posledních šesti měsíců.

STUDIJNÍ LÉČBA

a) Screeningová fáze, přidělení terapie

Během screeningové fáze byla stanovena hladina stabilizátorů nálady v krvi (lithium, valproát) k dosažení odpovídajícího rozmezí pro udržovací léčbu. V případě lamotriginu a antipsychotik byly minimální denní dávky stanoveny takto: lamotrigin 200 mg, aripiprazol 10 mg, olanzapin 10 mg, quetiapin 300 mg a risperidon 2 mg. Pokud byla zjištěna nižší hladina thymoprofilaktika v krvi, bylo screeningové období prodlouženo, aby bylo možné dávku upravit. Po týdnu byl znovu posouzen klinický stav a kritéria pro vstup do studie. Pokud pacienti užívali antidepresiva, bylo možné jejich vysazení.

Po ukončení screeningového období proběhlo hodnocení stavu pomocí objektivních a sebehodnotících psychiatrických škál. Participantů bylo randomizováno (v poměru 1:1:1) do jedné ze tří léčebných skupin:

- 1) RVL rTMS: aktivní 10Hz rTMS aplikovaná na pravý VLPMK (Brodmannova oblast (BA) 47), 100 % motorického prahu, celkem 10 minut trvání; 1200 pulzů na sezení; 20 sezení
- 2) LDL rTMS: aktivní 10Hz rTMS aplikovaná na levý DLPMK (BA 46), 100 % motorického prahu, 10 minut; 1200 pulzů na sezení; 20 sezení
- 3) placebo rTMS se shamovou cívkou aplikovaná náhodně na levý DLPMK nebo na pravý VLPMK; 20 sezení

b) Konkomitantní léčba

Současně podávanými léky povolenými v případě nespavosti nebo úzkosti byla z-hypnotika (zolpidem do 10 mg nebo zopiklon 7,5 mg na noc), hydroxyzin (max. 50 mg denně) a klonazepam (max. 1 mg denně). Jinak zůstala medikace na počátku studie během akutní fáze studie nezměněna.

c) Zobrazování magnetickou rezonancí a rTMS navigovaná MRI

Snímky magnetické rezonance byly pořízeny pomocí 3T skeneru Siemens Prisma (Siemens, Erlangen, Německo). Pro MRI navigovanou rTMS byly použity Brainsight analýzy obrazu s využitím softwaru Frameless Stereotaxy, verze 1.5 (Rogue Research Inc., Montreal, Kanada) k určení souřadnic hotspotů: 1) levé BA 46 ve skupině stimulované nad levým DLPFK a 2) pravé BA 47 ve skupině pacientů s rTMS nad pravým VLPFK. Podrobný postup zaměření lze najít v originálním článku.

d) Aplikace rTMS

K aplikaci rTMS jsme využívali přístroje MagPro R30 (Magventure®, Inc., Dánsko) s cívkou ve tvaru osmičky určenou pro dvojitě slepý výzkum (jedna strana pro placebovou TMS a druhá pro aktivní stimulaci), kde jsou k dispozici dvě povrchové elektrody připevnitelné na kůži subjektu. Stimulace pomocí elektrod připevněných na kůži během placebo rTMS zajistila, aby pacient zažíval podobné vjemy jako při aktivní rTMS (Klířová et al., 2020). Před rTMS byl u každého subjektu stanoven individuální klidový motorický práh (MP). Během rTMS byla cívka orientována tangenciálně ke skalpu s rukojetí směřující dozadu (osa anterior-posterior) a od střední čáry pod úhlem 45° (P. B. Fitzgerald et al., 2009).

HODNOCENÍ KLINICKÉHO STAVU

Pacienti byli klinicky hodnoceni na začátku a každý týden během čtyřtýdenní dvojitě zaslepené fáze pomocí MADRS, YMRS a škály Celkového klinického dojmu modifikované pro BP (CGI-BD) (Spearing et al., 1997). Primárním výsledkem byla změna skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne. Sekundárními výsledky byly průměrná změna skóre CGI-BD v průběhu studie, podíl dosažených odpovědí na léčbu ($\geq 50\%$ snížení celkového skóre MADRS), dosažení remise (skóre ≤ 10 bodů

v MADRS). Dalšími sekundárními cílovými parametry byly přerušení léčby z jakéhokoliv důvodu a výskyt nežádoucích účinků.

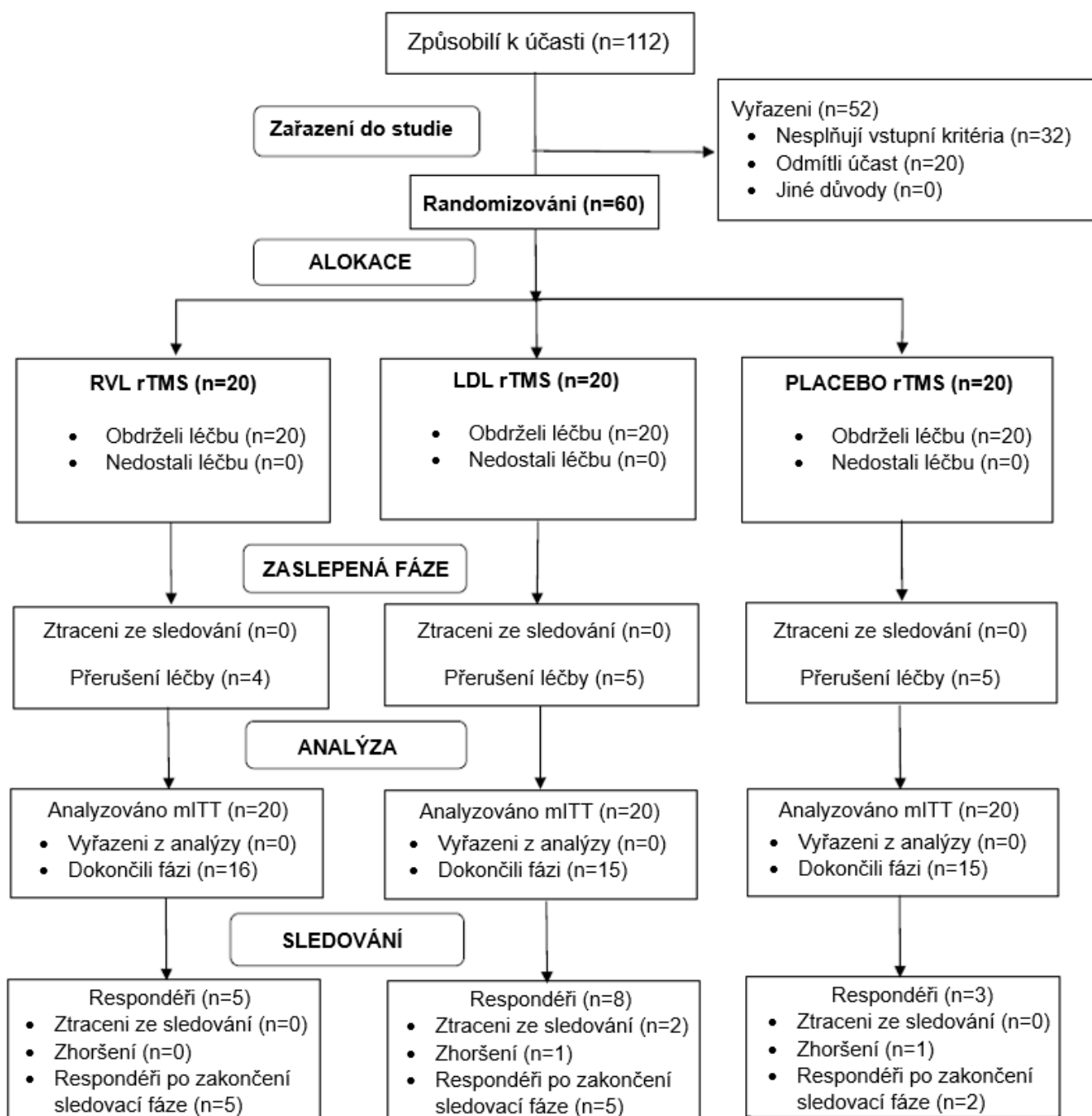
STATISTICKÉ METODY a ANALÝZA DAT

Základní demografické a klinické charakteristiky byly analyzovány pomocí jednosměrné analýzy rozptylu, Kruskal-Wallisova testu nebo chí-kvadrát testu. Analýzy účinnosti a bezpečnosti byly založeny na modifikovaném přístupu "intention-to-treat" (mITT) zahrnujícím všechny randomizované pacienty, kteří podstoupili alespoň jednu aplikaci rTMS. Do analýz byla zahrnuta všechna skóre po dosažení výchozího stavu pouze u pozorovaných případů bez imputace chybějících hodnot. Primární výsledek změny skóre MADRS od výchozí hodnoty do 4. týdne byl analyzován pomocí modelu se smíšenými efekty pro opakovaná měření (MMRM) s léčebnou skupinou, studijní vizitou a interakcí léčba-vizita jako fixními efekty a baseline hodnotou jako kovariátou. Byla použita autoregresní kovarianční matice prvního řádu a stupně volnosti byly upraveny pomocí Kenward-Rogerovy metody. Post-hoc párová srovnání nejmenších čtvercových průměrů byla korigována pomocí Sidakovy metody. U sekundárního parametru účinnosti jsme analyzovali změnu oproti výchozí hodnotě v koncovém bodě s MMRM, stejně jako u primárního výsledku. Kategoriální sekundární parametry byly porovnány pomocí chí-kvadrát testů. Úspěšnost zaslepení byla měřena pomocí Cohenova kappa (κ). Statistické testy byly provedeny s oboustrannou hladinou α 0,05 pro statistickou významnost.

3.3.3. VÝSLEDKY

Screeningovou fází studie prošlo 112 pacientů s BDE, z nichž 52 bylo vyloučeno, protože nesplňovali kritéria pro zařazení (N=32) nebo se odmítli studie zúčastnit (N=20). Celkem bylo do studie přijato šedesát pacientů, kteří byli náhodně zařazeni do jedné ze tří léčebných skupin (dvacet subjektů ve skupině), viz **Obrázek 9**. Skupiny se nelišily v demografických ani základních klinických charakteristikách s výjimkou toho, že ve skupině RVL byl před vstupem do studie vyšší počet vyzkoušených antidepresiv v aktuální epizodě (**Tabulka 20**).

Obrázek 9. Zařazení pacientů, schéma průběhu studie



Zkratky: LDL levostranná dorsolaterální, mITT modifikovaný přístup metody zamýšlených k léčbě (intention-to-treat), tj. všichni randomizovaní účastníci, kteří dostanou alespoň jednu rTMS; RVL pravostranná ventrolaterální; rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Upraveno podle Novák et al, 2024

Tabulka 20.

Demografické a klinické charakteristiky studijních skupin na začátku studie

| | RVL rTMS (N=20) | LDL rTMS (N=20) | PLACEBO (N=20) | Diff p |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Ženy (%) | 13 (65) | 12 (60) | 12 (60) | 1,0 ^a |
| Věk, roky (SD) | 39,3 (14,6) | 48,9 (12,8) | 43,9 (10,7) | 0,10 ^b |
| Věk nástupu onemocnění, roky (SD) | 27,9 (9,8) | 31,4 (12,1) | 29,1 (11,8) | 0,6 ^b |
| Doba trvání BP, roky (SD) | 11,5 (7,0) | 17,5 (10,9) | 14,8 (10,2) | 0,11 ^b |
| BP typ II (%) | 6 (30) | 3 (15) | 7 (35) | 0,5 ^a |
| Počet epizod (SD) | 9,0 (5,7) | 10,9 (8,1) | 11,8 (7,6) | 0,7 ^c |
| Počet epizod BDE (SD) | 5,6 (3,9) | 9,0 (7,0) | 8,5 (6,0) | 0,3 ^c |
| Trvání současné BDE, týdny (SD) | 20,2 (14,8) | 18,6 (15,9) | 26,9 (18,3) | 0,3 ^c |
| Léčby současné BDE (SD) | 2,7 (1,4) | 1,6 (1,1) | 1,9 (1,3) | 0,02 ^c |
| ≥2 léčby v současném BDE (%) | 15 (75) | 7 (35) | 9 (45) | 0,07 ^a |
| Hospitalizovaní pacienti (%) | 14 (70) | 16 (80) | 15 (75) | 0,9 ^a |
| Vstupní léčba | | | | |
| SN/AP v monoterapii (%) | 8 (40) | 6 (30) | 9 (45) | 0,8 ^a |
| Lithium (%) | 8 (40) | 8 (40) | 5 (25) | 0,7 ^a |
| Valproát (%) | 7 (35) | 8 (40) | 7 (35) | 1,0 ^a |
| Lamotrigin (%) | 3 (15) | 2 (10) | 7 (35) | 0,3 ^a |
| Antipsychotika (%) | 11 (55) | 15 (75) | 12 (60) | 0,6 ^a |
| Antidepresiva (%) | 15 (75) | 13 (65) | 15 (75) | 0,9 ^a |
| Výchozí psychopatologie | | | | |
| MADRS (SD) | 27,6 (5,5) | 26,1 (4,2) | 26,9 (4,3) | 0,6 ^b |
| YMRS (SD) | 1,4 (1,9) | 1,2 (1,8) | 2,3 (3,4) | 0,8 ^c |
| CGI-BD (SD) | 4,6 (0,7) | 4,7 (0,7) | 4,7 (0,7) | 0,9 ^c |

^a χ^2 test s Yatesovou korekcí, ^b jednosměrná ANOVA, ^c Kruskal-Wallisův test.

Zkratky: AP antipsychotika, BP bipolární afektivní porucha, BDE bipolární deprese, CGI-BD Škála Celkového klinického dojmu modifikovaná pro BP, LDL levý dorsolaterální, MADRS Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, RVL pravý ventrolaterální, SD standardní odchylka, SN stabilizátory nálady, YMRS Youngova škála hodnocení mánie

Upraveno podle Novák et al., 2024

Čtrnáct pacientů (23 %) předčasně ukončilo léčbu, většinou během prvního týdne (**Tabulka 21**). Důvodem pro ukončení studie bylo zhoršení deprese (N=5), nežádoucí účinky (N=5), přechod do hypománie (N=2) a odvolání souhlasu z blíže nespecifikovaných důvodů (N=2).

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla průměrná změna MADRS od výchozí hodnoty do 4. týdne. Ve skupině RVL dosáhla -11,70 bodu (95%CI -14,72 až -8,67), -11,27 bodu (-14,33 až -8,21) ve skupině LDL a -7,20 (-10,23 až -4,15) ve skupině s shamovou stimulací. (**Tabulka 22, Graf 4**). Byl zjištěn větší rozdíl ve změnách skóre MADRS v obou aktivních skupinách ve srovnání s placebo stimulací; rozdíly však nezůstaly významné po korekci na vícenásobná srovnání (RVL vs. sham: -4,50, 95%CI 10,63 až 1,64, $t = -2,05$, $p_{\text{corr}} = 0,3$; LDL vs. sham -4,07, 95%CI -10,24 až 2,10, $t = -1,84$, $p_{\text{corr}} = 0,4$; **tabulka 3**). **Tabulka 22**).

Do následné fáze (follow-up) vstoupilo šestnáct respondérů (27 %), pět ve skupině RVL, osm ve skupině LDL a tři ve skupině sham ($\chi^2 = 2,07$, $p = 0,35$), viz **Tabulka 23**. Dva pacienti přestali docházet na studijní vizity a u dvou došlo k relapsu. Ve finále si na konci studie udrželo odpověď na léčbu dvanáct pacientů (pět v obou aktivních skupinách a dva pacienti dříve zařazení do skupiny s placebo rTMS).

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla podle očekávání bolest hlavy. Nežádoucí účinky, které se objevily v průběhu studie, byly mírné až středně závažné, krátkodobé a srovnatelné co do četnosti a zátěže mezi skupinami, viz **Tabulka 21**. Hodnoty na škále YMRS se od výchozího stavu do 4. týdne nelišily v žádné ze skupin, a to ani bez korekce (RVL 0,88, 95%CI -0,67 až 2,44, $p = 0,3$; LDL 0,96, 95%CI -0,62 až 2,54, $p = 0,2$; sham 0,39, 95%CI -1,18 až 1,97, $p = 0,6$; **Tabulka 22**).

Tabulka 21. Nežádoucí účinky a důvody přerušení studie

| | RVL rTMS (N=20) | LDL rTMS (N=20) | PLACEBO (N=20) | Diff p |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Přerušení léčby (N=14; 23 %) | | | | |
| Vysazení, jakýkoli důvod | 4 (20) | 5 (25) | 5 (25) | 1,0 |
| Vysazení během 1. týdne | 4 (20) | 3 (15) | 1 (5) | 0,6 |
| Zhoršení příznaků | 2 (10) | 0 | 3 (15) | 0,5 |
| Nežádoucí účinky | 1 (5) | 4 (20) | 0 | 0,2 |
| Odstoupení po dohodě | 1 (5) | 0 | 1 (5) | 0,9 |
| Hypománie, >11 YMRS | 0 | 1 (5) | 1 (5) | 0,9 |
| Nežádoucí účinky (N=37; 62 %) | | | | |
| Výskyt nežádoucích účinků | 15 (75) | 12 (60) | 10 (50) | 0,4 |
| Bolest hlavy / potřeba analgetika | 10 (50) / 3 (15) | 10 (50) / 5 (25) | 7 (35) / 3 (15) | 0,8 / 0,9 |
| Jiná bolest (krk) | 4 (20) | 1 (5) | 3 (15) | 0,6 |
| Nepříjemné vjemy (záškuby svalů) | 1 (5) | 2 (10) | 3 (15) | 0,8 |
| Zhoršení koncentrace | 1 (5) | 1 (5) | 1 (5) | 1,0 |
| Změna nálady / kolísání | 6 (30) | 2 (10) | 3 (15) | 0,5 |
| Potíže se sluchem | 0 | 2 (10) | 0 | 0,6 |
| Jiné | 3 (15) | 1 (5) | 3 (15) | 0,8 |

Údaje jsou uvedeny jako počet pozitivních případů a (%).

Případy jsou porovnávány χ^2 testem s Yatesovou korekcí.

Zkratky: LDL levá dorsolaterální, RVL pravá ventrolaterální, rTMS transkraniální magnetická stimulace, YMRS Youngova škála hodnocení mánie

Upraveno podle Novák 2024

Tabulka 22. Primární a průběžné sekundární výsledky

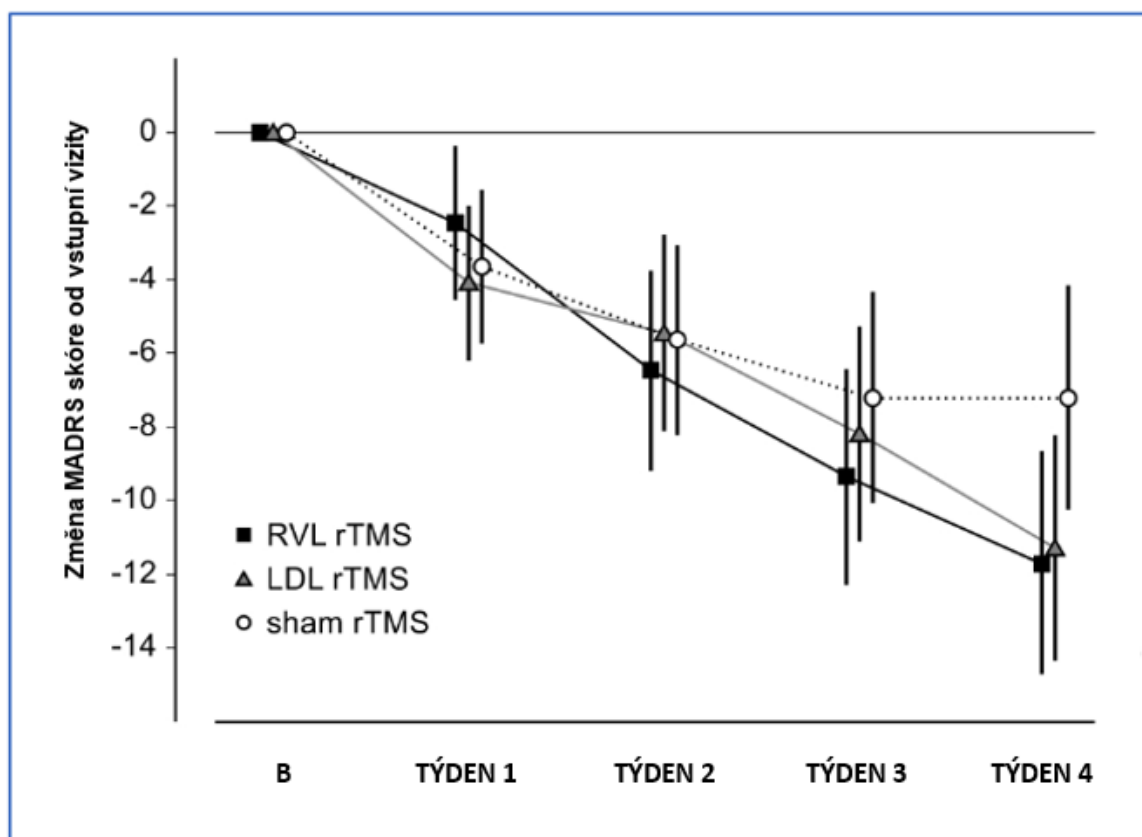
| ŠKÁLA | T | RVL | LDL | PLACEBO | RVL vs. placebo | p | LDL vs. placebo | p |
|---------------|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | | RTMS | RTMS | | | | | |
| MADRS | 1 | -2,5 (-4,5 až -0,4) | -4,1 (-6,2 až -2,0) | -3,7 (-5,7 až -1,6) | 1,2 (-3,0 až 5,4) | >0,9 | -0,5 (-4,6 až 3,7) | >0,9 |
| | 2 | -6,5 (-9,2 až -3,8) | -5,4 (-8,1 až -2,8) | -5,6 (-8,2 až -3,1) | -0,8 (-6,1 až 4,4) | >0,9 | 0,2 (-5,0 až 5,4) | >0,9 |
| | 3 | -9,4 (-12,3 až -6,4) | -8,2 (-11,1 až -5,3) | -7,2 (-10,1 až -4,3) | -2,2 (-8,0 až 3,7) | >0,9 | -1,0 (-6,8 až 4,8) | >0,9 |
| | 4 | -11,7 (-14,7 až -8,7) | -11,3 (-14,3 až -8,2) | -7,2 (-10,2 až -4,2) | -4,5 (-10,6 až 1,6) | 0,3 | -4,1 (-10,2 až 2,1) | 0,4 |
| CGI-BD | 1 | -0,2 (-0,6 až 0,2) | -0,6 (-1,0 až -0,2) | -0,4 (-0,8 až 0,0) | 0,2 (-0,5 až 0,9) | >0,9 | -0,2 (-0,9 až 0,5) | >0,9 |
| | 2 | -0,8 (-1,3 až -0,4) | -1,0 (-1,4 až -0,5) | -0,8 (-1,3 až -0,4) | 0,0 (-0,9 až 0,9) | >0,9 | -0,2 (-1,0 až 0,7) | >0,9 |
| | 3 | -1,00 (-1,5 až -0,5) | -0,9 (-1,4 až -0,4) | -0,9 (-1,4 až -0,4) | -0,1 (-1,1 až 0,9) | >0,9 | 0,0 (-1,0 až 0,9) | >0,9 |
| | 4 | -1,4 (-1,9 až -0,9) | -1,8 (-2,3 až -1,3) | -1,1 (-1,7 až -0,6) | -0,3 (-1,3 až 0,7) | >0,9 | -0,7 (-1,7 až 0,3) | 0,4 |
| YMRS | 1 | 1,1 (-0,1 až 2,3) | 1,6 (0,4 až 2,7) | 1,3 (0,1 až 2,5) | -0,2 (-2,5 až 2,1) | >0,9 | 0,3 (-2,1 až 2,6) | >0,9 |
| | 2 | 0,0 (-1,4 až 1,5) | 1,2 (-0,2 až 2,7) | 1,5 (0,1 až 2,9) | -1,5 (-4,3 až 1,3) | 0,7 | -0,3 (-3,0 až 2,5) | >0,9 |
| | 3 | 0,9 (-0,7 až 2,4) | 0,8 (-0,7 až 2,3) | 0,0 (-1,5 až 1,4) | 0,9 (-2,1 až 3,9) | >0,9 | 0,9 (-2,1 až 3,9) | >0,9 |
| | 4 | 0,9 (-0,6 až 2,4) | 1,0 (-0,6 až 2,5) | 0,4 (-1,2 až 1,9) | 0,5 (-2,6 až 3,6) | >0,9 | 0,6 (-2,6 až 3,7) | >0,9 |

Rozdíly v rámci skupiny jsou prezentovány jako průměrná změna metodou nejmenších čtverců (LS) a 95% intervaly spolehlivosti od výchozího stavu do příslušného týdne. Rozdíly mezi skupinami jsou LS průměry, intervaly spolehlivosti a p hodnoty po Sidakově úpravě pro vícenásobná srovnání.

Zkratky: CGI-BD Globální klinický dojem pro bipolární afektivní poruchu, LDL levý dorsolaterální, MADRS Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, RVL pravý ventrolaterální, YMRS Youngova škála hodnocení mánie

Upraveno podle Novák et al., 2024

Graf 4. Průměrná změna MADRS od výchozí hodnoty do 4. týdne



Je uveden průměr nejmenších čtverců a 95 % intervaly spolehlivosti

Zkratky: B – vstupní vizita (baseline); LDL levá dorsolaterální, MADRS Montgomery-Åsbergové stupnice hodnocení deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace; RVL pravá ventrolaterální

Upraveno podle Novák et al., 2024

Tabulka 23. Dosažení odpovědi na léčbu a remise

| | RVL rTMS (N=20) | LDL rTMS (N=20) | PLACEBO (N=20) | Diff p |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|--------|
| Odpověď na léčbu (≥50% snížení MADRS) | 5 (25) | 8 (40) | 3 (15) | 0,4 |
| Částečná odpověď (≥30% snížení MADRS) | 13 (65) | 10 (50) | 7 (35) | 0,3 |
| Remise (≤10 MADRS) | 3 (15) | 7 (35) | 2 (10) | 0,3 |
| Odpověď na léčbu po ukončení sledování | 5 (25) | 5 (25) | 2 (10) | 0,7 |

Údaje jsou uvedeny jako počet pozitivních případů a (%).
Srovnání jsou provedena pomocí χ^2 testu s Yatesovou korekcí.

Zkratky: LDL levá dorsolaterální, MADRS Montgomeryho-Åsbergové stupnice hodnocení deprese, rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace; RVL pravá ventrolaterální.

Upraveno podle Novák et al., 2024

Dvanáct z dvaceti pacientů (60 %), kteří dostávali placebo rTMS, tipovalo, že podstoupili aktivní rTMS, zatímco jedenáct (28 %) pacientů z aktivních skupin tipovalo podávanou placebo stimulaci. Shoda mezi skutečným přiřazením a názory účastníků byla slabá ($\kappa = 0,13$, 95%CI -0,13 až 0,38), což svědčí o uspokojivém zaslepení.

3.1.1. ZÁVĚR STUDIE 3:

HF-rTMS (10 Hz) pravého VLPFK má dobrý bezpečnostní profil a snášenlivost, avšak aktivní stimulace neuspěla ve srovnání proti placebo rTMS v léčbě depresivních příznaků u pacientů s BP I a II, u nichž selhala předchozí antidepressivní léčba. Vzhledem k tomu, že nemůžeme poukázat ani na významnou účinnost konvenční DLPFK rTMS, zůstává přínos těchto intervencí z pohledu naší studie nejasný.

3.4. STUDIE 4: Časná změna prefrontální theta kordance a okcipitální alfa asymetrie v predikci odpovědi na antidepressiva

3.4.1. ZAMĚŘENÍ A CÍLE STUDIE

Práce vyšla v roce 2019 v časopise *International Journal of Psychophysiology* (Bares, Novak, et al., 2019). Studie je zaměřena na hodnocení účinnosti identifikovaných EEG prediktorů na počátku léčby deprese a jejich změny v prvním týdnu při predikci odpovědi na antidepressivní terapii. Na základě vlastních dat u 103 depresivních pacientů na antidepressivní léčbě demonstrujeme potenciální klinickou užitečnost časně změny prefrontální theta kordance a komentujeme další vhodné EEG parametry, které lze event. využít v predikci odpovědi na antidepressivní léčbu.

Jedním z nejvýraznějších rysů EEG v klidovém stavu u dospělých lidí je aktivita EEG alfa, tj. dominantní oscilační rytmy mozku o frekvenci 8-12 Hz. Existují určité důkazy, že výkon v pásmu alfa EEG může predikovat výsledek léčby deprese, přičemž nízký parieto-okcipitální nebo snížený frontální výkon v pásmu alfa je spojen s non-responzí na antidepressiva (Olbrich et al., 2016). Nedávná studie, zabývající se léčbou deprese, naznačuje spojení frontální alfa asymetrie s odpovědí na SSRI sertralin a escitalopram, ale nikoliv na SNRI venlafaxin (Arns et al., 2016). Dalším frekvenčním pásmem EEG, které je hojně studováno v souvislosti s predikcí odpovědi na antidepressiva, je pásmo theta (4-8 Hz), a to především ve frontální oblasti mozku. Jedním z nejlépe zdokumentovaných funkčních biomarkerů mozku předpovídajících odpověď na antidepressiva je snížení QEEG prefrontální kordance ve frekvenčním pásmu theta (PFCC ~ prefrontal theta cordance change), které opakovaně predikovalo výsledek léčby různými třídami antidepressiv (Bares et al., 2017; Leuchter et al., 2010). Z hlediska tématu disertační práce je pak velmi zajímavý nálezní využití PFCC jako potenciálního prediktoru výsledku léčby deprese pomocí rTMS (Hunter et al., 2018). Jsou též komentovány nálezy uplatnění PFCC v roli prediktoru odpovědi na antidepressivní kúru BDE (Bares, Novak, Brunovsky, et al., 2012). Přestože se uvedené faktory EEG v pásmech alfa a theta jeví nadějně v predikci odpovědi na antidepressivní léčbu, recentní metaanalýza považuje jejich klinický přínos za omezený. V této metaanalýze nebyla prokázána superiorita žádného z QEEG parametrů z hlediska predikce (Widge et al., 2019).

Cílem naší studie bylo vyhodnotit predikční účinnost dříve identifikovaných EEG prediktorů: výkon v pásmu alfa a theta v prefrontálních, frontálních, centrálních, parietálních a okcipitálních oblastech; theta ve střední frontální linii; frontální a okcipitální alfa asymetrii, a jejich časné změny v prvním týdnu léčby. Dalšími cíli bylo porovnat predikční účinnost identifikovaných prediktorů pro skupiny užívaných antidepresiv SNRI a SSRI ve vztahu k PFCC v prvním týdnu terapie a posoudit, zda kombinace prediktorů přináší robustnější predikční sílu než individuální prediktor.

3.4.2. METODA

Naše analýza zkoumala údaje pacientů z databáze PCP/NUDZ. Byla posouzena a schválena institucionální etickou komisí PCP/NUDZ, od všech subjektů byl získán písemný informovaný souhlas. Výzkum byl proveden v souladu s nejnovější verzí Helsinské deklarace. Analyzovaný soubor dat tvoří 103 pacientů, navazuje na předcházející studie věnující se predikci odpovědi v léčbě deprese (Bares et al., 2017; Bares, Novak, et al., 2015).

STUDIJNÍ POPULACE

Účastníci byli hospitalizováni na otevřeném oddělení PCP/NUDZ s diagnózou DP (rekurentní nebo první epizoda) podle kritérií DSM-4, potvrzenou pomocí Mini Mezinárodního Neuropsychiatrického Interview – M.I.N.I., česká verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). Dosahovali skóre ≥ 20 bodů v MADRS (Montgomery & Åsberg, 1979) a ≥ 4 body ve škále CGI (Guy, 1976). Všichni pacienti byli praváci. Neanalyzovali jsme údaje pacientů s anamnézou užívání drog nebo alkoholu, úrazu hlavy, organické duševní poruchy, komorbidní úzkostné poruchy, poruchy osobnosti a dalších komorbidit na ose I. dle DSM-4 v posledních 6 měsících před zařazením do studie, stejně jako údaje pacientů užívajících stabilizátory nálady nebo antipsychotika. Z analýzy byli rovněž vyloučeni pacienti trpící nestabilním somatickým onemocněním, které by mohlo vyvolat depresi v důsledku celkového zdravotního stavu (např. nádorová onemocnění) nebo by mohlo ovlivnit EEG nález (úraz hlavy, epilepsie atd.).

U většiny subjektů ($n=64$, 62 %) předcházela zařazení do studie jedna antidepresivní léčba. Pouze jeden pacient (1 %) neměl zkušenost s léčbou pomocí antidepresiv. Zbytek pacientů nereagoval na dva nebo více léčebných pokusů ($n = 38$, 37 %) a jedenáct z nich (11 % z celého vzorku) bylo možné považovat za pacienty rezistentní na léčbu (≥ 3 adekvátních pokusů léčby, ≥ 4 týdny léčby). Před zahájením

nové léčby antidepresivem bylo uplatněno krátké vymývací období („wash-out“, medián = 4 dny, rozmezí 1-6 dnů).

STUDIJNÍ LÉČBA a KLINICKÉ HODNOCENÍ

Pacienti byli léčeni SSRI (citalopram (n=2), escitalopram (n=21), fluoxetin (n=6), fluvoxamin (n=6), paroxetin (n=3), sertralin (n=19)) a SNRI (venlafaxin (n=42), milnacipran (n=4)). Délka léčby se pohybovala od 4 do 6 týdnů (průměr = 5,1 týdne, medián = 5 týdnů). Pacienti dosáhli standardních, účinných dávek (Bauer et al., 2017) antidepresiv během 3 dnů. Anxiolytika, která byla užívána před zahájením léčby, byla ponechána ve stabilní dávce, tj. nedošlo ke změně dávek benzodiazepinů před EEG. Zolpidem a hydroxyzin byly povoleny v případě úzkosti a nespavosti. Primárním měřítkem účinnosti bylo skóre MADRS hodnocené na začátku, po prvním týdnu a na konci léčby.

TECHNIKA a ANALÝZY EEG

EEG bylo zaznamenáváno po dobu 10 minut na počátku léčby a po skončení prvního týdnu léčby. Data byla zaznamenána v klidovém stavu se zavřenýma očima pomocí diferenciálního zesilovače Brainscope (Unimedis s.r.o., Česká republika) s 21 umístěnými elektrodami podle mezinárodního systému 10/20 (Homan, 1988) vztaženými k elektrodě umístěné mezi elektrodami Fz a Cz ve střední čáře (FCz). Vzorkovací frekvence dat byla 250 Hz a získané signály byly filtrovány pásmovým filtrem 0,15-70 Hz. Hodnotitel EEG byl zaslepen vůči výsledku léčby pacienta. Artefakty byly odstraněny pomocí funkce detekce a odstranění artefaktů softwaru NeuroGuide Deluxe v. 2.3.7 (© 2002-2007 Applied Neuroscience, Inc.). Kromě toho byly epochy EEG vizuálně kontrolovány, aby se vyloučily zbytkové artefakty nebo snížení bdělosti. Na upravených segmentech EEG byly provedeny testy spolehlivosti rozdělení na poloviny a testy spolehlivosti test-retest a pouze epochy s > 90% spolehlivostí byly poté podrobeny zpracování po digitální filtraci 0,5-30 Hz. Navzdory 10 minutovému záznamu EEG, který měl každý subjekt k dispozici, byla průměrná délka epoch bez artefaktů 75,9 s ± 20,9 s u skupiny non-respondérů a 76,1 s ± 17,9 s u respondérů, a to v důsledku zamítnutí množství artefaktů a epoch s poklesem bdělosti. V tomto parametru nebyl mezi skupinami zjištěn žádný významný rozdíl.

K výpočtu absolutního výkonu (μV^2) ve frekvenčních pásmech alfa-1 (8-10 Hz), alfa-2 (10-12 Hz) a theta (4-8 Hz) byla použita rychlá Fourierova transformace (Nuwer

et al., 1999). Zkoumali jsme dvě různá pásma alfa, která mohou být odrazem základních kognitivních funkcí (Chang & Huang, 2012; Klimesch, 1999). Zatímco aktivita ve frekvenčním pásmu alfa-1 je obvykle topograficky rozsáhlejší a může představovat pozornostní a motivační procesy související s bdělostí, aktivita alfa-2 je více lokalizovaná a může odrážet senzorio-motorické zpracování a sémantické kódování (Fournier et al., 1999). Protože lze předpokládat nenormální, pozitivně zkreslenou distribuci poměru výkonu alfa-1, alfa-2 a theta, byla před statistickou analýzou provedena logaritmická transformace. Změny analyzovaných parametrů po prvním týdnu léčby byly vypočteny jako rozdíl mezi hodnotami od výchozího stavu do 1. týdne (1. týden – výchozí stav).

a) Analýzy regionálního výkonu alfa a theta

Pro zkoumání regionálních rozdílů ve výkonu alfa-1, alfa-2 a theta bylo definováno pět homologických párů umístění elektrod: prefrontální (levá/pravá: FP1/2), frontální (levá/pravá: F3/4), centrální (C3/4), parietální (P3/4) a okcipitální (O1/2). Kromě toho byl pro elektrodu Fz vypočítán také výkon EEG v pásmu frekvence theta.

b) Výpočty alfa asymetrie

K výpočtu frontální a okcipitální alfa asymetrie (FAA1, FAA2, OAA1, OAA2) jsme použili non-log transformovaný výkon alfa 1 a alfa 2 (Arns et al., 2016). Tyto parametry byly vypočteny mezi elektrodami F3 a F4 a mezi elektrodami O1 a O2 s použitím průměrné reference pomocí vzorců $(F4 - F3) / (F4 + F3)$, respektive $(O2 - O1) / (O2 + O1)$ (Arns et al., 2016). Kladné skóre znamená menší aktivaci (větší alfa) nad levostranným snímáním.

c) Výpočet prefrontální theta kordance

Kordance QEEG byla vypočtena naším EEG softwarem (WaveFinder v.1.70, Unimedis, Praha) pomocí algoritmu, který byl již dříve podrobněji popsán ve studiích profesora Leuchtera (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994; Leuchter, Cook, Mena, et al., 1994). Tento algoritmus normalizuje výkon v obou elektrodových místech a frekvenčních pásmech ve třech po sobě jdoucích krocích. Nejprve se provede následující postup: absolutní hodnoty výkonu jsou přiřazeny každé jednotlivé elektrodě zprůměrováním výkonu ze všech párů bipolárních elektrod sdílejících danou elektrodu. Ve druhém kroku se určí maximální absolutní a relativní hodnoty výkonu (AMAXf,

RMAXf) v každém frekvenčním pásmu (f), aby se získaly normalizované absolutní (ANORM (s, f)) a normalizované relativní (RNORM (s, f)) hodnoty výkonu (absolutní a relativní hodnoty výkonu v každém místě elektrody (s) a pro každé frekvenční pásmo (f) se vydělí AMAXf, resp. RMAXf). Ve třetím kroku se hodnoty kordance v každém místě elektrody (s) pro každé frekvenční pásmo (f) vypočítají součtem hodnot ANORM a RNORM po odečtení polovičních maximálních hodnot (0,5 na normalizované stupnici): $CORDANCE (s, f) = (ANORM (s, f) - 0,5) + (RNORM (s, f) - 0,5)$. Průměrné hodnoty cordance ze tří frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) ve frekvenčním pásmu theta byly z důvodu nenormálního rozdělení transformovány pomocí Fischerovy z-transformace a podrobeny statistickým analýzám.

STATISTICKÉ METODY a ANALÝZA DAT

Primárním hodnoceným výsledkem bylo dosažení odpovědi na léčbu, definované jako snížení skóre MADRS o $\geq 50\%$ na konci léčby. K porovnání respondérů a non-respondérů v demografických a klinických údajích jsme použili nepárový t-test a Fisherův exaktní test.

Údaje o výkonu frekvenčního pásma na počátku a jeho změna v 1. týdnu byly analyzovány pomocí analýzy opakovaných měření rozptylu (RM ANOVA) s Greenhouse-Geisserovou (G-G) korekcí ke zkoumání vlivu strany umístění (elektrody), léčby a skupiny zvláště pro pásmo alfa-1, alfa-2 a theta. Každý model RM ANOVA zahrnoval elektrody (místo) jako faktor v rámci subjektu, (FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 – pro pásma alfa-1, alfa-2 a theta, Fz pouze pro pásmo theta) a skupinu (respondér, non-respondér) a léčbu (SSRI, SNRI) jako faktory mezi subjekty. Výchozí frontální alfa asymetrie, OAA v pásmu alfa-1 (FAA1, OAA1) a alfa-2 (FAA2, OAA2) a jejich změny v 1. týdnu (FAA1C, FAA2C, OAA1C, OAA2C) a také PFCC byly analyzovány pomocí dvoucestné ANOVA, přičemž skupina a léčba byly nezávislými faktory.

V dalším kroku byla kalkulována RM-ANOVA (alfa a theta pásmo) a jednosměrná ANOVA (výchozí FAA/OAA a jejich změny) se skupinou jako faktorem mezi subjekty. V případě signifikantních ANOVA (hodnota p stanovena na $<0,01$) jsme provedli post-hoc testy podle Neuman-Keulsovy metody.

ROC Analýza („Receiver operating curve analysis“) byla použita k nalezení optimálních prahových hodnot predikce identifikovaných potenciálních prediktorů

(rozdílné hodnoty parametru EEG mezi respondéry a non-respondéry) a k odvození jejich parametrů (senzitivita (SE), specifická (SP), pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV)) pro celý vzorek a obě léčebné podskupiny.

Následně byly identifikované prediktory zkontrolovány na možnou kolinearitu (faktor inflace rozptylu) a byly zadány do logistického regresního modelu pro zkoumání relativního příspěvku každé proměnné k přesnosti predikce.

Pro získání dichotomických údajů jsme použili optimální mezní (prahové) hodnoty pro predikci odpovědi zjištěné ROC analýzou. Prediktivní účinnost všech prediktorů a predikčního modelu byla porovnána pomocí hodnot ploch pod křivkou (AUC – „areas under curve“) s binomickým 95% intervalem spolehlivosti (95% CI) ROC (párové srovnání, z-statistika) pro celý vzorek a obě léčebné podskupiny. Byla přijata hladina významnosti 0,05.

3.4.3. VÝSLEDKY

3.4.3.1. Základní charakteristiky, klinické, léčebné a EEG parametry

Vzorek se skládal ze 77 žen a 26 mužů (průměrný věk $45,5 \pm 11,1$ let). Průměrná doba léčby byla $5,1 \pm 0,9$ týdne (rozmezí min-max 4-6 týdnů). Délka léčby se nelišila mezi respondéry a non-respondéry v celém vzorku (**Tabulka 24**) ani v obou podskupinách (SNRI – $p=0,24$; SSRI – $p=0,18$). Celková míra odpovědi na konci studie byla 55 % ($n=56$) (SSRI 55 %, SNRI 45 %, Fisherův přesný test, $p=0,44$). Respondéři a non-respondéři se nelišili ve výchozích demografických charakteristikách, fluoxetinovém ekvivalentu (Hayasaka et al., 2015) počáteční ani konečné dávky užívaných antidepresiv, stejně jako v užívání souběžné léčby. Číselné údaje jsou uvedeny v **Tabulce 24**.

3.4.3.2. Výchozí výkon v pásmu theta, alfa-1 a alfa-2

Výsledky RM ANOVA pro výkon pásma theta neprokázaly vliv interakce místo x skupina x léčba ($F(10,990)=1,66$, $p=0,09$) ani místo x skupina ($F(10,990)=1,17$, $p=0,30$), tj. nebyly nalezeny rozdíly mezi respondéry a non-respondéry, stejně tak nebyl patrný vliv typu léčby. Pro alfa-1 jsme zjistili významnou interakci místo x skupina x léčba ($F(9,891)=1,99$, $p=0,04$). Provedli jsme další analýzy na jednotlivých léčbách,

ale neodhalili jsme rozdíl mezi respondéry a non-respondéry (SSRI ($F(9,495)=1,32$, $p=0,22$) nebo SNRI ($F(9,396)=1,20$, $p=0,29$)). RM ANOVA neprokázala rozdíly mezi respondéry a non-respondéry v žádné z analyzovaných elektrod (interakce místo x skupina; ($F(9,891)=0,48$, $p=0,88$)). Pro základní výkon alfa-2 nebyla zjištěna interakce skupina x místo x léčba ($F(9,891)=1,07$, $p=0,39$) ani nebyly detekovány rozdíly mezi skupinami v žádné z elektrod ($F(9,891)=0,47$, $p=0,89$).

3.4.3.3. Změny výkonu ve spektru theta, alfa-1 a alfa-2 po 1. týdnu léčby

Analýza změny výkonu pásma theta v 1. týdnu, podobně jako u výchozích údajů, neodhalila žádná významná zjištění (místo x skupina x léčba $F(10,990)=0,69$, $p=0,74$, místo x skupina: $F(10,990)=1,04$, $p=0,40$). Nezjistili jsme vliv interakce místo x skupina x léčba ($F(9,891)=0,09$, $p=1,00$) na změny pásma alfa-1. Vliv interakce místo x skupina x léčba byl zjištěn u skupiny s pásmem alfa-1. Přestože jsme zjistili vliv interakce místo x skupina ($F(9,891)=2,00$, $p=0,04$), na jednotlivých elektrodách nebyly zjištěny významně odlišné hodnoty alfa-1 mezi respondéry a non-respondéry. RM ANOVA neprokázala vliv interakce skupina x místo x léčba ($F(9,891)=0,96$, $p=0,47$) ani interakce skupina x místo ($F(9,891)=1,26$, $p=0,26$) ani interakce na změny výkonu alfa-2. Vliv skupiny x místa x léčba ($F(9,891)=0,96$, $p=0,47$) nebyl prokázán.

3.4.3.4. Výchozí záznam alfa asymetrie

U FAA1 (skupina x léčba- $F(1,99)=1,96$, $p=0,17$, skupina- $F(1,99)=0,79$, $p=0,38$) ani FAA2 (skupina- $F(1,99)=0,002$, $p=0,96$, skupina x léčba- $F(1,99)=3,28$, $p=0,07$) nebyly zjištěny účinky interakce skupina x léčba nebo skupina. Stejný průběh výsledků jako u FAA1 a FAA2 byl pozorován u OAA1 (skupina x léčba- $F(1,99)=0,0007$, $p=0,98$, skupina- $F(1,99)=0,03$, $p=0,86$,) a OAA2 (skupina x léčba- $F(1,99)=1,06$, $p=0,31$, skupina- $F(1,99)=1,54$, $p=0,22$,), tj. bez rozdílů mezi respondéry v hodnocených parametrech a bez vlivu typu léčby.

Tabulka 24. Základní charakteristiky, klinická opatření a léčba respondérů a non-respondérů.

| | Non-respondéři (n = 47) | Respondéři (n = 56) | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Věk | 44,83 ± 11,46 | 46,04 ± 10,78 | 0,58 ^a |
| Pohlaví (Ženy : Muži) | 36 : 11 | 41 : 15 | 0,82 ^b |
| Počet předcházejících epizod | 2,26 ± 2,67 | 2,31 ± 2,19 | 0,91 ^a |
| Doba léčby indexové epizody (týdny) | 5,00 ± 0,93 | 5,21 ± 0,84 | 0,22 ^a |
| Počet subjektů užívajících BZD a hypnotika ¹ | 18 | 22 | 1,00 ^b |
| Léčba | SSRI-24, SNRI-23 | SSRI-33, SNRI-23 | 0,44 ^a |
| FLX ekvivalent: úvodní a finální dávka (mg/d) ² | 19,88 ± 3,61 59,00 ± 16,45 | 21,50 ± 4,82 53,02 ± 18,51 | 0,06 ^a 0,09 ^a |
| Výchozí skóre MADRS | 28,49 ± 5,16 | 27,29 ± 3,45 | 0,16 ^a |
| Redukce MADRS v 1. týdnu (%) | 9,13 ± 14,49 | 18,30 ± 15,91 | <0,01 ^a |
| Celková MADRS redukce (%) | 22,17 ± 15,22 | 65,64 ± 13,05 | <0,001 ^a |

Údaje jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka nebo počet případů.

¹-změněná dávka v průběhu studie,

²- podle (Hayasaka et al., 2015)

^a – nepárový t-test, ^b-Fisherův exaktní test,

Vysvětlivky: BZD-benzodiazepiny; FLX-fluoxetin; MADRS – Montgomery-Åsbergové škála hodnocení deprese, SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Upraveno podle Bares, Novak, et al., 2019

3.4.3.5. Změna alfa asymetrie v 1. týdnu

U změny FAA1, FAA2 (skupina x léčba- $F(1,99)=0,79$, $p=0,38$) a skupiny- $F(1,99)=0,51$, $p=0,48$) jsme nezjistili vliv interakce skupina x léčba (skupina x léčba- $F(1,99)=0,84$, $p=0,36$) ani skupiny ($F(1,99)=0,03$, $p=0,85$). Rovněž jsme nezjistili vliv interakce skupina x léčba na OAA1C ($F(1,99)=0,60$, $p=0,44$) ani OAA2C ($F(1,99)=0,10$, $p=0,76$). Nicméně jsme detekovali rozdíly mezi respondéry a non-respondéry u OAA1C ($F(1,99)=8,14$, $p=0,005$) a OAA2C ($F(1,99)=8,07$, $p=0,005$). Další párové t-testy ukázaly zvýšení alfa asymetrie u non-respondérů od výchozího stavu do 1. týdne v alfa-1 ($p=0,03$) i v alfa 2 pásmu ($p=0,004$), zatímco u respondérů byl pozorován pouze nesignifikantní pokles u obou alfa podskupin (**Tabulka 25**).

3.4.3.6. Změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu

Přestože jsme nepozorovali vliv interakce skupina x ošetření ($F(1,99)=0,164$, $p=0,69$), zaznamenali jsme významný rozdíl mezi respondéry a non-respondéry z hlediska změny hodnoty kordance ($F(1,99)=16,64$, $p<0,001$). Párové t-testy odhalily pokles theta kordance u respondérů ($p=0,001$) a nárůst u non-respondérů ($p=0,02$) od výchozího stavu do konce 1. týdne; číselné údaje viz **Tabulka 25**.

Tabulka 25. Hodnoty identifikovaných EEG prediktorů u respondérů a non-respondérů (celý vzorek)

| Prediktor | Respondéři | Non-respondéři | p |
|-----------|------------------|-----------------|-------------|
| PFCC | $-0,16 \pm 0,37$ | $0,09 \pm 0,28$ | $< 0,001^a$ |
| OAA1C | $-0,03 \pm 0,19$ | $0,08 \pm 0,21$ | $0,005^a$ |
| OAA2C | $-0,01 \pm 0,18$ | $0,10 \pm 0,22$ | $0,005^a$ |

Údaje jsou prezentovány jako průměr \pm směrodatná odchylka.

a – analýza rozptylu, OAA1C – změna okcipitální asymetrie alfa-1 v 1. týdnu, OAA2C – změna okcipitální asymetrie alfa-2 v 1. týdnu, PFCC – změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu.

Upraveno podle Bares, Novak, et al., 2019

3.4.3.7. Predikční hodnoty identifikovaných prediktorů a predikční model

Plochy pod křivkou ROC analýz identifikovaných prediktorů (PFCC, OAA1C a OAA2C) a jejich dalších charakteristik pro celý vzorek i podskupiny SSRI a SNRI jsou zobrazeny v **Tabulce 26**. Párové srovnání neodhalilo významné rozdíly v prediktivní schopnosti (hodnota AUC) mezi všemi třemi ukazateli (PFCC x OAA1C; $p=0,14$; PFCC x OAA2C; $p=0,07$; OAA1C x OAA2C; $p=0,78$) pro celý vzorek. Stejný typ výsledků jsme zjistili též pro podskupiny SSRI a SNRI. AUC jednotlivých prediktorů se mezi podskupinami SSRI a SNRI významně nelišily s výjimkou OAA1C ($p=0,04$), viz **Tabulka 26**.

Při řešení možné kolinearit v logistickém regresním modelu tří vybraných prediktorů (PFCC, OAA1C a OAA2C) jsme ověřili jejich vzájemné vztahy a zjistili jsme silnou korelaci mezi OAA1C a OAA2C ($r=0,72$, $p<0,0001$) spolu s nejvyšším faktorem inflace rozptylu u OAA2C (VIF; 3,3).

Konečný model pro celý vzorek se tedy skládá z PFCC a OAA1C (pseudo $R^2=0,36$, $X^2=31,841$, $p<0,0001$; poměr šancí: PFCC-9,35, 95% CI 3,50-24,96; OAA1C-4,70, 95% CI 1,52-14,47) s AUC 0,79 (95% CI 0,70-0,86), PPV 0,73 (95% CI 0,65-0,80) a NPV 0,75 (95% CI 0,62-0,85). Predikční schopnost modelu (AUC) se u podskupin léčených SSRI a SNRI nelišila ($p=0,27$) – pro podrobnosti viz **Tabulka 26**.

Z hlediska AUC byl model kombinující PFCC+OAA1C významně lepší než OAA1C ($p=0,04$) a OAA2C ($p=0,03$), ale nebyl lepší než PFCC (individuální prediktor s nejvyšší hodnotou AUC) ($p=0,60$) v celém vzorku. Nejistili jsme významný rozdíl mezi predikčním modelem a individuálními prediktory v hodnotách AUC v podskupinách SSRI a SNRI s výjimkou srovnání PFCC+OAA1C a OAA2C ($p=0,049$) u pacientů léčených SNRI, viz **Tabulka 26**.

3.4.4. ZÁVĚR STUDIE 4:

Souhrnně jsme na rozšířených datech replikovali nález predikční účinnosti PFCC po 1 týdnu léčby v predikci výsledku akutní léčby depresivní epizody. Vedle PFCC může být též změna okcipitální alfa-1 asymetrie/alfa-2 asymetrie dalším slibným kandidátem k využití v EEG predikci odpovědi na antidepressivní léčbu, byť její reálný klinický přínos v predikci výsledku léčby deprese musí být ověřen dalšími studiemi.

Tabulka 26. Charakteristika prediktorů a prediktivní model odpovědi na léčbu

| Prediktory a prediktivní model | | AUC (95% CI) | SE (95% CI) | SPE (95% CI) | PPV (95% CI) | NPV (95% CI) |
|--------------------------------|---------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| PFCC | Všichni | 0,75 (0,66-0,83) | 0,82 (0,70-0,91) | 0,64 (0,49-0,77) | 0,73 (0,65-0,80) | 0,75 (0,62-0,85) |
| | SNRI | 0,79 (0,64-0,90) | 0,91,3 (0,72-0,99) | 0,61 (0,39-0,80) | 0,70 (0,51-0,85) | 0,88 (0,62-0,98) |
| | SSRI | 0,73 (0,60-0,84) | 0,70 (0,51-0,84) | 0,75 (0,53-0,90) | 0,79 (0,60-0,92) | 0,64 (0,44-0,81) |
| OAA1C | Všichni | 0,64 (0,54-0,73) | 0,39 (0,27-0,53) | 0,85 (0,72-0,94) | 0,76 (0,57-0,90) | 0,54 (0,42-0,66) |
| | SNRI | 0,73 (0,58-0,85) | 0,70 (0,47-0,87) | 0,65 (0,43-0,84) | 0,67 (0,45-0,85) | 0,68 (0,45-0,86) |
| | SSRI | 0,57 (0,43-0,70) | 0,58 (0,39-0,75) | 0,63 (0,41-0,81) | 0,68 (0,48-0,84) | 0,52 (0,33-0,71) |
| OAA2C | Všichni | 0,63 (0,52-0,72) | 0,77 (0,64-0,87) | 0,49 (0,34-0,64) | 0,64 (0,52-0,76) | 0,64 (0,46-0,79) |
| | SNRI | 0,65 (0,50-0,79) | 0,79 (0,56-0,93) | 0,57 (0,35-0,77) | 0,65 (0,44-0,81) | 0,72 (0,47-0,90) |
| | SSRI | 0,62 (0,48-0,74) | 0,94 (0,80-0,99) | 0,38 (0,19-0,59) | 0,68 (0,52-0,81) | 0,82 (0,48-0,98) |
| PFCC + OAA1C | Všichni | 0,79 (0,70-0,86) | 0,82 (0,70-0,91) | 0,64 (0,49-0,77) | 0,73 (0,65-0,80) | 0,75 (0,62-0,85) |
| | SNRI | 0,85 (0,71-0,94) | 0,91 (0,72-0,99) | 0,61 (0,39-0,80) | 0,70 (0,58-0,80) | 0,88 (0,64-0,96) |
| | SSRI | 0,75 (0,61-0,85) | 0,85 (0,68-0,95) | 0,58 (0,37-0,78) | 0,74 (0,63-0,82) | 0,74 (0,54-0,87) |

Vysvětlivky: AUC - plocha pod křivkou operačních charakteristik přijímače, CI - interval spolehlivosti, NPV - negativní prediktivní hodnota, OAA1C - změna okcipitální asymetrie alfa-1 v 1. týdnu, OAA2C - změna okcipitální asymetrie alfa-2 v 1. týdnu, PFCC - změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu, PFCC + OAA1C-změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu + změna okcipitální alfa-1 asymetrie v 1. týdnu, PPV-pozitivní prediktivní hodnota, SE-senzitivita, SP-specificita, SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

Upraveno podle Bares, Novak, et al., 2019

4.0. DISKUZE

V první studii, "Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) Versus Venlafaxine ER In The Treatment Of Depression: A Randomized, Double-Blind, Single Center Study With Open-Label, Follow-Up" (Bares, Brunovsky, et al., 2019), jsme porovnávali anodální levostrannou tDCS zacílenou na levý PFK proti léčbě pomocí SNRI antidepressiva VNF v terapii DP. V této randomizované, dvojitě zaslepené studii s otevřeným sledováním jsme zařadili 57 pacientů s DP. Jak pacienti na terapeutické intervenci pomocí tDCS, tak na léčbě VNF, dosáhli významného snížení depresivních symptomů po 4 týdnech léčby. Odpovědi na léčbu dosáhly subjekty ve skupině s tDCS ve 24 %, na venlafaxinu 43 %. Remise ve skupině s tDCS dosáhlo 17 % subjektů, u VNF 32 %, obě intervence se statisticky významně nelišily. Naše výsledky jsou v souladu s výstupy nedávných metaanalýz, kdy tDCS v léčbě deprese dosahuje odpovědi u 33-34 % a remise 20-23 % léčených. (Brunoni et al., 2016; Moffa et al., 2020). Obě studijní terapie demonstrovaly klinicky relevantní antidepressivní účinek, nelišily se z hlediska účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti.

Obě intervence jsou dle našich výsledků pro pacienty dobře přijatelné (acceptability ~ přijatelnost), podíl vyřazených ze studie se nelišil mezi skupinami. Co se týká tolerance léčby, tj. výskytu nežádoucích účinků, obě léčby byly dobře snášené (tolerability ~ snášenlivost). Nejčastějšími nežádoucími účinky v obou skupinách byly bolest hlavy, ospalost, potíže se soustředěním, akutní změna nálady, úzkost a nespavost. Tyto nežádoucí účinky však nebyly důvodem k vyřazení u naprosté většiny subjektů. Dobrou přijatelnost i snášenlivost komentuje též zahraniční literatura, byť jako překážku pro zobecnění tohoto závěru uvádí velkou heterogenitu protokolů u tDCS studií a limitované hlášení vedlejších nežádoucích účinků v jednotlivých studiích (Aparício et al., 2016). V naší studii byl jeden pacient na tDCS vyloučen pro rozvíjející se příznaky hypománie během akutní fáze léčby, jeden pacient byl vyřazen, když reportoval tuto změnu nálady ve follow-up fázi. Přesmyk do mánie je uváděn jako možný raritní vedlejší účinek této neuromodulační techniky (Berlow et al., 2019; Brunoni et al., 2011; Brunoni, Moffa, Sampaio-Júnior, et al., 2017; Matsumoto & Ugawa, 2017).

Naše studie je jedna z prvních, která se věnuje přímému porovnání tDCS proti antidepressivní medikaci v léčbě DP, a vůbec první, která tDCS srovnává proti terapii

SNRI antidepresivem. Předcházející randomizované kontrolované studie užívaly jako komparátor k tDCS léčbě antidepresiva ze skupiny SSRI – fluoxetin 20mg, sertralin 50mg a escitalopram 20mg. (Brunoni et al., 2013; Brunoni, Moffa, Sampaio-Junior, et al., 2017; Rigonatti et al., 2008). Starší z těchto studií zjistily, že fluoxetin, sertralin a tDCS měly podobnou antidepresivní účinnost. Novější studie prokázala převahu escitalopramu nad tDCS. Překážkou pro přímé srovnání jsou odlišnosti v aplikovaných protokolech (rozdílná doba léčby, parametry tDCS a u prvních 2 prací fixní dávky užívaných antidepresiv). Rigonattiho skupina ve studii se 42 subjekty porovnávala 10 aplikací tDCS (2 mA, aplikace 20 min po dobu 10 dnů, anoda přes levý DLDPFK, katoda na pravé supraorbitální oblasti) proti 20mg fluoxetinu denně po dobu 6 týdnů. Starší Brunoniho dvojité zaslepená studie, kam bylo zařazeno 120 pacientů, také aplikovala 6týdenní protokol. Ve třech větvích (aktivní tDCS+placebo vs. sertralin+placebo tDCS vs. aktivní tDCS+sertralin) hodnotila účinnost tDCS (12 aplikací, 2 mA po dobu 30 minut, anoda přes levý DLDPFK, katoda na pravý DLDPFK) proti sertralínu 50 mg denně. Novější studie Brunoniho týmu s 245 zařazenými pacienty porovnávala terapii v 10týdenním protokolu – celkem šlo o 22 aplikací tDCS (15 sezení v prvních 3 pracovních týdnech následovaných 1 aplikací týdně po dobu zbývajících 7 týdnů, 2mA po dobu 30minut denně, elektrody s umístěním nad DLDPFK) proti escitalopramu 10mg po dobu prvních 3 týdnů, následně se zvýšením na 20mg do konce studie. Žádná ze studií neprokázala rozdíly mezi tDCS a užívanými antidepresivy v míře dosažení odpovědi/remise. Při podrobném zkoumání jejich výsledků jsme zjistili nižší míru odpovědi/remise u tDCS v naší studii v porovnání s Brunoniho studií. Všechny tři studie považovaly tDCS za bezpečnou a dobře snášenou metodu, což je ve shodě s našimi zjištěními.

V rámci hodnocení dosažených výsledků jsme si vědomi některých limitů naší studie. Při akutní léčbě DP vycházíme ze 4týdenního protokolu, což je v souladu s pokyny mezinárodních vodítek pro léčbu DP (Bauer et al., 2017; Kennedy et al., 2016). Byť jsou 4 týdny léčby opakovaně užívány jako mezní doba k hodnocení adekvátní antidepresivní kúry (Souery et al., 2007), nelze vyloučit, že v některých případech mohou být nedostatečné k rozvoji plné antidepresivní odpovědi studijní léčby. V klinické praxi se účinek antidepresiv často projevuje v rozmezí 4-8 týdnů (Henssler et al., 2018). Prodloužení aplikace tDCS může být také spojeno lepšími výsledky terapie (Palm et al., 2016; Razza, Palumbo, et al., 2020). Recentní

metaanalýza tDCS studií soustředěná na trajektorii odpovědi uvádí, že pro plný potenciál terapie je výhodné období 6 týdnů. (Nikolin et al., 2023). Limitem pro zobecnění výsledků tDCS je též fakt, že dosud nebyl jasně stanoven jednotný protokol optimální tDCS terapie. (Dedoncker et al., 2016). V naší studii jsme převzali stanovisko Evropské expertní komise, která doporučuje pro použití tDCS u depresivních pacientů bez rezistence na léčbu aplikovat >10 sezení, s délkou 20-30 min, s anodou umístěnou nad levým DLPFK a katodou nad pravou supraorbitální oblastí (Lefaucheur et al., 2017). Dalším limitem předkládané studie je absence placebo větve. Placebová odpověď u antidepresiv se pohybuje kolem 40 % (Furukawa et al., 2016), u tDCS nedávná metaanalýza také poukazuje na velký podíl placebo odpovědí (De Smet et al., 2021). Všichni studijní pacienti procházeli léčbou za hospitalizace a byli si vědomi toho, že podstupují aktivní intervenci, což může zvyšovat podíl placebové odpovědi (Sinyor et al., 2010). Je však na místě zmínit, že v rámci studie s hospitalizovanými pacienty pro DP by institucionální Etická komise NUDZ neschválila placebem kontrolovaný projekt.

Druhá studie zahrnutá do disertační práce, „Neurostimulation Methods in the Treatment of Depression: A Comparison of rTMS, tDCS, and Venlafaxine Using a Pooled Analysis of Two Studies“ (Hejzlar et al., 2021), zkoumala souhrnné údaje ze dvou čtyřtýdenních, zaslepených, randomizovaných studií (EUDRACT č. 2005-000826-22 a EUDRACT č. 2015-001639-19), a přímo tím navazuje na předcházející projekt. Vychází z předchozích poznatků o účinnosti rTMS, tDCS a VNF v léčbě deprese, kdy dle literatury účinnost léčby deprese vyjádřená pomocí parametru NNT proti placebo dosahuje u VNF NNT=6 (Arroll et al., 2016), LF-rTMS pravého DLPFK dosahuje NNT=5 (Berlim, Van den Eynde, & Jeff Daskalakis, 2013), tDCS pro dosažení odpovědi vychází NNT=9 a remisi NNT=13 (Moffa et al., 2020). Údaje o vzájemném srovnání rTMS a tDCS však byly v době provedení analýzy velmi omezené a rTMS vs. tDCS dosud nebyly porovnávány „head to head“.

V souhrnné analýze jsme porovnali u 117 pacientů účinnost a přijatelnost pravostranné LF-rTMS proti levostranné anodální tDCS proti VNF v léčbě DP. Byť se jedná o srovnání nepřímé, jde o analýzu originálních dat ze dvou RCT s téměř identickým designem, které byly provedené v našem výzkumném centru, na stejném oddělení a s téměř stejným výzkumným týmem. Každá analyzovaná intervence

dosáhla na konci naší studie významného snížení depresivních příznaků. Pokud jde o míru odpovědi, remise a vysazení, meziskupinové srovnání neodhalilo žádný statisticky významný rozdíl. Podíl dosažení odpovědi na léčbu dosahoval u tDCS 24 %, rTMS 31 %, a u VNF 41 %. Remise dosáhlo ve skupině tDCS 17 % subjektů, rTMS 17 % a VNF 27 %, nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Naše výsledky demonstrovaly srovnatelnou účinnost a přijatelnost všech tří metod.

Pokud porovnáme naše výsledky se zahraniční literaturou, je patrné, že chybí studie přímo srovnávající klinický přínos neurostimulačních metod proti sobě a s antidepresivy. Zatímco rTMS je již obecně akceptovanou léčbou DP (Baeken et al., 2019), tDCS studie nedocházejí k jednoznačným výsledkům (Loo et al., 2018; Mutz et al., 2019). Metaanalýza z roku 2020, kde bylo zahrnuto 23 randomizovaných kontrolovaných studií, nicméně potvrdila účinnost tDCS, i když účinek metody byl považován za mírný (Razza, Palumbo, et al., 2020). rTMS a tDCS tedy opakovaně prokazují vyšší efekt v terapii DP ve srovnání s placebo stimulací, je však pouze několik prací, které tyto techniky srovnávají proti konvenčně užívaným antidepresivům.

Multicentrická francouzská RCT zkoumala rozdíl v účinnosti LF-rTMS proti VNF u pacientů s depresí rezistentní na léčbu. Sto sedmdesát subjektů bylo randomizováno do tří podskupin: aktivní LF-rTMS + placebo (imitující VNF), aktivní VNF + placebo rTMS a aktivní rTMS + VNF. V konečném hodnocení byly ve všech třech skupinách zaznamenány podobné antidepresivní účinky, což podporuje použití LF-rTMS v léčbě deprese rezistentní na léčbu (Brunelin et al., 2014). S výjimkou naší studie (Bares, Brunovsky, et al., 2019) nebyla tDCS srovnávána s VNF v žádné jiné RCT. Účinnost a přijatelnost tDCS ve srovnání s SSRI antidepresivy (fluoxetin 20 mg, sertralin 50 mg a escitalopram 20 mg) byla hodnocena ve třech studiích, které jsou podrobně komentovány výše (Brunoni et al., 2013; Brunoni, Moffa, Sampaio-Junior, et al., 2017; Rigonatti et al., 2008). Starší z těchto studií zjistily, že fluoxetin a sertralin (ve fixně stanovených dávkách) mají srovnatelné účinky s tDCS, novější studie prokázala převahu escitalopramu nad tDCS. V souladu se závěry naší analýzy je rozsáhlá síťová metaanalýza nepřímo srovnávající tDCS a LF-rTMS, která nezjistila významné rozdíly, pokud jde o míru odpovědi a přerušení léčby (Mutz et al., 2019).

Je na místě zmínit, že většina dosavadních rTMS studií zařazuje především pacienty s vysokým stupněm rezistence na léčbu, což může nepříznivě zkreslovat výsledky rTMS (Kiebs et al., 2019). Naopak studie tDCS jsou často prováděny u osob

bez rezistentní deprese (TRD), nebo zahrnovaly jak TRD, tak nerezistentní pacienty (Razza, Palumbo, et al., 2020). Podíl rezistentních a nerezistentních osob byl ve skupinách naší studie srovnatelný. Můžeme tedy nabídnout srovnání účinnosti rTMS s tDCS bez zmíněného bias rTMS.

V naší studii demonstrujeme, že všechny tři testované léčebné strategie (tDCS, rTMS, VNF) jsou bezpečné a dobře snášené. Bylo hlášeno pouze několik závažných nežádoucích účinků. Zaznamenali jsme jeden případ přesmyku nálady do hypománie, který mohl být důsledkem aktivní léčby tDCS. Ostatní případy nežádoucích účinků neměly jasnou souvislost s aktivní léčbou. Jeden pacient zažil epizodu hypotenze při léčbě VNF. Zaznamenali jsme jeden případ hypertenzní krize, u pacienta dříve léčeného pro hypertenzi, který byl hlášen během prvního týdne aktivní léčby rTMS. Další vysazení léčby bylo hlášeno z důvodu rozhodnutí pacienta nebo zhoršení příznaků deprese.

Naše zjištění podporují užití levostranné tDCS a pravostranné LF-rTMS stimulace jako účinné alternativní léčby pacientů s DP. Přestože nemůžeme touto analýzou nabídnout přímé srovnání, analogické designy našich studií a stejné výzkumné centrum poskytují spolehlivější informace při srovnání zmíněných neinvazivních neurostimulačních technik.

Nicméně, prezentované výsledky je třeba brát v kontextu jistých limitů. Prvním z nich je užití post hoc analýzy – byla sloučena a analyzována data ze dvou předchozích RCT využívajících VNF a neurostimulační metody (tDCS a rTMS), čímž máme k dispozici pouze nepřímé srovnání zvolených terapeutických modalit. Druhým limitem pro širší zobecnění našich výsledků je fakt, že jsme porovnávali pouze dva vybrané neurostimulační protokoly (pravá LF-rTMS, levostranná anodální tDCS). Ve výzkumu léčby DP pomocí NIBS jsou však komentovány rozdíly účinnosti užívaných protokolů souvisejících s odlišnými parametry stimulace. Nejvyšší účinnost je popisována u HF-rTMS levého DLPFK, následovaná LF-rTMS pravého DLPFK a bilaterální rTMS, přičemž tDCS je považována za potenciální léčbu pro nerezistentní DP (Mutz et al., 2018). Námi analyzovaná pravá LF-rTMS na oblast DLPFK je považována za účinný přístup léčby DP (Cao et al., 2018). V recentním rozsáhlé práci Lefaucheuropa týmu jsou důkazy úrovně A potvrzeny pro levou HF-rTMS a hlubokou HF-rTMS nad levým DLPFK. Bilaterální rTMS DLPFK je podpořena důkazy úrovně B. Testovány jsou též intenzifikované protokoly rTMS, např. theta-burst stimulace

s intermitentními (úroveň B) a kontinuálními protokoly, které prozatím dosahují důkazů úrovně C (Lefaucheur et al., 2020). Obdobně tDCS studie užívají různé nastavení stimulace, např. se od sebe odlišují dobou trvání (20-30 minut/den), intenzitou užitého elektrického proudu (1-2 mA), počtem aplikací (5-20) nebo umístění katody (Dedoncker et al., 2016; Razza, Palumbo, et al., 2020), u tDCS prozatím není stanoven optimální protokol v léčbě DP. Třetím limitujícím faktorem naší analýzy je chybějící placebo větev ke komparaci s aktivními léčbami. Lze předpokládat, že placebo odpověď je součástí terapeutické odpovědi na rTMS, tDCS a VNF v léčbě DP (De Smet et al., 2021; Furukawa et al., 2016; Razza et al., 2018). Vědomí, že všechny sledované subjekty prochází aktivní léčebnou intervencí, může zvýšit odpověď na placebo (Sinyor et al., 2010). Čtvrtým limitem prezentované práce je 4týdenní doba léčby. V naší analýze hodnotíme výsledky čtyřtýdenních studií, na jejichž podkladě se lze vyjádřit pouze k akutní léčbě DP. V klinické praxi se účinek VNF objevuje po 4-8 týdnech léčby (Henssler et al., 2018), u pacientů s parciální odpovědí na antidepressivní léčbu pomocí rTMS se doporučuje vyšší počet stimulací rTMS (Perera et al., 2016), totéž platí pro tDCS (Razza, Palumbo, et al., 2020). Jsme si vědomi toho, že pro vyhodnocení plného antidepressivního účinku může být vhodné prodloužení doby léčby.

Třetí zařazená studie, „Right ventrolateral and left dorsolateral 10 Hz transcranial magnetic stimulation as an Add-On Treatment for Bipolar I and II Depression: a double-blind, randomised, three-arm, sham-controlled study“ (Novák et al., 2024), je první rTMS studií, která hodnotí účinnost a bezpečnost rTMS pravého VLPFK jako nového stimulačního cíle v léčbě BDE a srovnává ji proti rTMS konvekčního cílového regionu levé DLDPFK. Se šedesáti zařazenými pacienty je jednou z největších dosud provedených randomizovaných kontrolovaných rTMS studií u BDE.

Čtyřtýdenní 10Hz rTMS pravého VLPFK (RVL rTMS) byla porovnávána s 10Hz rTMS levého DLDPFK (LDL rTMS) a s placebovou rTMS. Poloha cívek byla řízena individuálním snímkem MRI mozku, všechna sezení rTMS byla zaslepena synchronizovanými elektrickými impulzy. Na konci 4týdenního intervenčního období nebyl mezi skupinami nalezen rozdíl v četnosti ani důvodech předčasného ukončení léčby (celkem 14 z 60 pacientů). Stejně tak se skupiny nelišily ve výskytu a závažnosti

nežádoucích účinků. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla podle očekávání mírná až středně silná bolest hlavy, během studie nebyly zaznamenány závažné nežádoucí události. U dvou pacientů (jeden ze skupiny s placebem) se objevily přechodné hypomanické příznaky. RTMS včetně stimulace pravé VLPMK lze tedy považovat za bezpečnou a dobře přijatelnou metodu v léčbu BDE.

V naší studii se nám však na základě primárních výsledků (změna skóre MADRS) nepodařilo detekovat významný rozdíl ve změnách depresivních symptomů u aktivních skupin ve srovnání se skupinou na placebové stimulaci. Celkově jsme v této studii pozorovali relativně nízké dosažení odpovědi na léčbu a remise s numericky lepšími výsledky pro LDL rTMS (33 % vs. 25 % pro odpověď; 35% vs. 15% pro remise). Ani jedna z aktivních stimulací nebyla lepší než placebo rTMS ani v jiných sledovaných parametrech (CGI-BD).

Naše výsledky tím pádem nejsou v souladu se závěry recentních metaanalýz (Hett & Marwaha, 2020; Konstantinou et al., 2022; McGirr et al., 2016; Nguyen et al., 2021; Tee & Au, 2020), které demonstrovaly lepší účinnost aktivní rTMS v léčbě BDE proti placebo stimulaci. Lze však poukázat na několik omezení těchto analýz – byly do nich zařazeny převážně menší studie; se zřetelným nedostatkem studií primárně zaměřených na pacienty s BDE. Ve většině zařazených RCT je patrný nevýznamný rozdíl v primárních výsledcích mezi aktivní a placebovou rTMS. Metaanalýza osmi RCT primárně BP pacienty (n=257) odhalila významné, ale malé zlepšení skóre deprese s velikostí účinku 0,3 (Tee & Au, 2020). V nedávné metaanalýze byl zjištěn ještě menší nesignifikantní rozdíl 0,2 mezi aktivní stimulací a placebem, ale byly zahrnuty pouze čtyři RCT (n=145) (Hyde et al., 2022).

U kategoriálních výsledků jsme dosáhli nižší míry odpovědí (33 %), než se uvádějí velké analýzy agregovaných dat (44,3 % a 50,3 %) (McGirr et al., 2016; Nguyen et al., 2021). Totéž však platí i pro placebo skupiny (15 % vs. 25,3 % a 32,5 %), takže rozdíly mezi aktivní a shamovou léčbou v naší studii jsou analogické se závěry zmíněných analýz (18 % vs. 19 % a 17,8 %, v uvedeném pořadí) s odvozeným NNT = 6. Vzhledem k rozsahu naší studie je však třeba brát taková srovnání pouze orientačně.

Možná vysvětlení negativních nálezů spatřujeme v některých limitech naší studie; souvislosti lze hledat v designu, velikosti studijní populace, charakteristikách zařazených pacientů, užitých rTMS protokolech nebo zvolených místech stimulace.

Ačkoli jsme do studie zařadili šedesát pacientů, naše RCT nemůže zcela přesně odhalit malé až střední, ale přesto významné, účinky léčby. K takovému zjištění a přesnější detekci přínosu rTMS u BDE je zapotřebí větší studie o minimálně dvojnásobném rozsahu. Delší trvání intervenční fáze studie (v naší práci 4 týdny) by také mohlo přinést lepší výsledky u skupin s aktivní rTMS. Pro srovnání, farmakologické RCT u BDE obvykle trvají šest až osm týdnů (Bahji et al., 2020).

Mezi zařazenými subjekty převažovali pacienti s BP I. typu hospitalizovaní se středně těžkou až těžkou BDE, všichni na probíhající farmakoterapii. Tito pacienti anamnesticky nereagovali na alespoň jeden léčebný pokus antidepresivy, přičemž polovina z nich splnila kritéria rezistence na léčbu (nereagující na dvě nebo více léčebných postupů v aktuální epizodě). Klinické charakteristiky našeho vzorku se tedy výrazně neliší od dosavadních studií. rTMS byla použita jako přídatná léčba („add-on treatment“) k zavedené farmakoterapii, která zahrnovala stabilizátory nálady a antipsychotika (často v kombinaci), a antidepresiva. Nicméně vliv souběžné medikace na nízkou míru odpovědi se nezdá být významný, alespoň v případě lithia a antiepileptik (Hebel et al., 2021).

Klíčové užívané rTMS parametry naší studie jsou v souladu s užívanými zahraničními postupy (Konstantinou et al., 2022): Byla užitá intenzita 100 % MP (rozmezí 80 až 120 %), celkový počet stimulů dosahoval 24000 (rozmezí 8000 až 30000) a zvolená délka léčby se skládala z 20 aplikací během čtyř týdnů (rozmezí 10 až 20). Nelze sice vyloučit, že intenzivnější nebo modifikované protokoly mohou přinést lepší výsledky, je však třeba vzít v úvahu také přijatelnost a snášenlivost. Kromě toho nové protokoly převzaté ze studií s DP nemusí garantovat dobrý výsledek pro BDE, což ukázala nedávná RCT s intermitentní TBS, která byla předčasně ukončena z důvodu neprokázání účinnosti a zajištění bezpečnosti pacientů (McGirr et al., 2021).

Dosud používané techniky rTMS (vysokofrekvenční a nízkofrekvenční, TBS, dTMS) jsou zaměřeny především na dorsolaterální kůru (levou, pravou nebo oboustranně). Abychom rozšířili již zavedené postupy, pokusili jsme se přidat

alternativní cíl. Jako slibný kandidát se jevil VLPFK vzhledem k jeho klíčové roli v explicitní regulaci emocí a inhibici jednání (Kohn et al., 2014; Levy & Wagner, 2011), jejichž dysregulace je považována za charakteristický rys BP (Kurtz et al., 2021). Snížený objem a aktivace VLPFK (C.-H. Chen et al., 2011; Selvaraj et al., 2012) a alterovaná konektivita VLPFK-amygdala, resp. neúčinná down-regulace amygdaly působením VLPFK (Chase & Phillips, 2016) patří mezi nejvíce replikované nálezy u BP. Naším primárním záměrem bylo posílit funkci VLPFK pomocí 10Hz rTMS, abychom down-regulovali nadměrně aktivovanou fronto-limbickou aktivitu.

Důvody pro zvážení rTMS pravého VLPFK jako možného cíle stimulace v léčbě BDE mají několik omezení, která je třeba zmínit. Za prvé, výše uvedené změny nemusí být specifické pro BDE, protože se vyskytují také u manických (Strakowski et al., 2011) a euthymických (Foland-Ross et al., 2012; Horacek et al., 2015) stavů, a dokonce u jedinců s vysokým rizikem rozvoje BP (Roberts et al., 2013). Představují tedy spíše trait-marker nebo endofenotyp BP. Za druhé, změněná aktivita a konektivita jsou pozorovány také v rámci levého VLPFK nebo oboustranně (M. L. Phillips & Swartz, 2014). Za třetí, vzhledem k omezené dostupnosti a funkční heterogenitě pravého VLPFK může být rTMS příliš robustním nástrojem k nápravě komplexní dysfunkce v této oblasti a spřažených nervových obvodech (Kim et al., 2019). Za čtvrté, ačkoli je snížená aktivita pravého VLPFK a zvýšená konektivita s limbickými oblastmi replikovaným nálezem u BDE, byly pozorovány také odlišné vzorce aktivity nebo deficity v jiných oblastech a sítích (Claeys et al., 2022).

Za cíl léčby u BDE by proto měly být považovány i další přístupné korové oblasti, například mediální frontální a přední cingulární kůra, insula nebo precuneus. Možným způsobem, jak zvýšit účinek rTMS, je také využití protokolu hluboké rTMS s H-cívkou, která vyvolává nadprahové stimulaci v hloubce až 4 až 5 cm oproti 1,5 cm u běžných cívek (Roth et al., 2007). Dosud jediná RCT u BDE s dTMS pomocí cívky H1 skutečně zjistila vyšší účinnost aktivní stimulace, i když ne ve všech výsledcích (Tavares et al., 2017). Dalším přístupem k překonání výše uvedených problémů by mohlo být přizpůsobení rTMS pomocí funkčního zobrazování, je však třeba počítat s vyššími náklady a složitější logistikou.

V souhrnu lze konstatovat, že ačkoli nedávné přehledy a metaanalýzy naznačují možný účinek, vzhledem k negativním výsledkům naší studie a většině předchozích

studií by účinnost rTMS u BDE ještě neměla být považována za prokázanou. Důkazy pro klinickou praxi je třeba stále považovat za nedostatečné.

Čtvrtá prezentovaná studie, „Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants“ (Bares, Novak, et al., 2019), zkoumala přínos vybraných EEG parametrů v roli prediktorů odpovědi v akutní léčbě DP. Byly testovány parametry výkonu v pásmu alfa 1/2, theta, PFC, frontální alfa asymetrie a okcipitální alfa asymetrie a jejich změny po týdenní léčbě u pacientů léčených SSRI a SNRI při predikci antidepressivní odpovědi.

U respondérů na antidepressiva došlo ve srovnání s non-respondéry k poklesu PFCC, zatímco nepříznivé výsledky léčby byly spojeny se zvýšením OAA1/OAA2 v 1. týdnu léčby. Účinnost PFCC při predikci odpovědi na antidepressivum byla střední, zatímco predikční schopnosti OAA1C a OAA2C se zdají být pouze mírné. Vytvořený predikční model kombinující PFCC a OAA1C dosahoval téměř stejných predikčních parametrů jako samotný PFCC, ale lepších než OAA1C a OAA2C v celém vzorku.

Mezi identifikovanými individuálními prediktory (PFCC, OAA1C, OAA2C) v rámci podskupin a mezi podskupinami (SSRI, SNRI) nebyly zjištěny rozdíly s výjimkou vyšší hodnoty AUC OAA1C u podskupiny SNRI ve srovnání s podskupinou SSRI. Jediný zjištěný rozdíl mezi predikčním modelem a jednotlivými prediktory v rámci podskupin a mezi podskupinami léčby byl zjištěn mezi PFCC+OAA1C a OAA2C ve vzorku SNRI. Nepozorovali jsme rozdíly mezi respondéry a non-respondéry ve výkonu v pásmu alfa (alfa-1, alfa-2) a theta a jejich změnách v analyzovaných elektrodoých pozicích (FP1, FP2, Fz, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 a O2) na začátku léčby ani po prvním týdnu léčby. Výše uvedené výsledky nebyly ovlivněny použitými třídami antidepressiv (SSRI, SNRI).

Nepodařilo se nám replikovat některé předchozí zprávy o souvislosti výkonu v pásmu theta a alfa s výsledkem léčby (Bruder et al., 2008; Iosifescu et al., 2009; Jaworska et al., 2014; Pizzagalli et al., 2018; Spronk et al., 2011). Výsledky předchozích studií o predikční účinnosti výkonu frekvenčních pásem theta a alfa jsou nejednoznačné a neurobiologický základ těchto zjištění v kontextu odpovědi na antidepressivní léčbu není zcela objasněn. Je známo, že pacienti s DP vykazují nižší mozkovou vzrušivost („hypoarousal“) oproti zdravým kontrolám hodnocenou pomocí

EEG vigilance jako ukazatele mozkové vzrušivosti. Tento ukazatel lze použít ke kvantifikaci subjektivní bdělosti v klidovém stavu (Arns et al., 2011; Koo et al., 2019). Zvýšený výkon alfa ("hypo-arousalita mozku") může být způsoben také zvýšenou únavou, předchozí horší kvalitou spánku a/nebo denní variabilitou deprese ("horší ráno") (Koo et al., 2019).

Podobně jako ve studii i-SPOT-D jsme neprokázali rozdíly ve frontální alfa asymetrii mezi respondéry a non-respondéry na počátku studie (Arns et al., 2016). Podobný vzorec výsledků jsme zjistili i pro změnu frontální alfa asymetrie v 1. týdnu. Rovněž jsme nezjistili rozdíl v OAA závislý na hodnotách výchozího stavu, na což bylo poukázáno dříve (Bruder et al., 2008). Navzdory našemu předpokladu jsme neprokázali rozdíly mezi respondéry a non-respondéry ve většině analyzovaných parametrů nebo jejich časných změnách. Nenalezli jsme predikční schopnost žádného z identifikovaných prediktorů závislou na třídě antidepresiv s výjimkou OAA1C. Údaje o OAA a léčbě SNRI u DP jsou však značně limitované. Rozdíl v predikční schopnosti OAA1C mezi používanými třídami antidepresiv může souviset s částečně odlišným mechanismem účinku SNRI ve srovnání se SSRI. V tomto kontextu je možné zmínit hypotézu, že preferenční aktivace pravé hemisféry je zprostředkována serotoninem a levá hemisféra je regulována noradrenalinem (P. J. Fitzgerald, 2012). Vyšší aktivace levé hemisféry v důsledku vyšší dostupnosti noradrenalinu (SNRI) by pravděpodobně mohla znamenat menší aktivitu alfa na levé straně, tj. výraznější pokles OAA1C u respondérů krátce po podání SNRI a žádnou změnu nebo nárůst u non-respondérů. Tato hypotéza je však pouze spekulativní, bez důkazů založených na výzkumných údajích.

Naše výsledky demonstrovaly predikční schopnost PFCC s charakteristikami, které byly podobné již zjištěným v předchozích studiích (Bares et al., 2017; Bares, Novak, et al., 2015). Ačkoli je časná změna hodnoty PFC většinou interpretována jako ukazatel časné změny mozkové aktivity vyvolané antidepresivou, zůstává nejasné, co kordance vlastně odráží (Baskaran et al., 2018; Stade & Iosifescu, 2016). Byla vyslovena hypotéza, že nálezy získané pomocí PFC by mohly být interpretovány ve smyslu abnormálního vzorce metabolismu nebo perfuze v PFK a CAA, které se podílejí na patogenezi DP (Leuchter et al., 1999; Palazidou, 2012). Navzdory zjištěním UCLA („The University of California, Los Angeles“) a našeho týmu (časný pokles PFC jako prediktor výsledku léčby) některé nedávné studie ukázaly odlišné

výsledky. Byla zjištěna např. vyšší výchozí hodnota theta kordance (během spánku) (Adamczyk et al., 2015), zvýšení PFC ve 2. týdnu u non-respondérů, stejně jako žádné rozdíly ve výchozích hodnotách a hodnotách kordance ve 2. týdnu mezi respondéry a non-respondéry na escitalopram. (Baskaran et al., 2018). Podobně jako ve studii, kterou vedla Anusha Baskaran, jsme zjistili časně zvýšení kordance u non-respondérů. Jiná studie ukázala, že kordance theta nad pravou dorzální PFK (F4) a kordance alfa nad levou dorzální PFK (F3) na počátku studie souvisí se změnami depresivních příznaků u pacientů léčených citalopramem (Haghighi et al., 2017). Dalo by se tedy předpokládat, že kordance v dalších frekvenčních pásmech nebo její změna v průběhu léčby by rovněž předpovídala výsledek léčby. V poslední době však nejsou k dispozici studie, které by kordanci spojovaly s neurovizuálními metodami (PET apod.), čímž by mohl být objasněn skutečný fyziologický význam kordance.

V naší studii jsme poprvé prokázali rozdíl v poměru OAA1C/OAA2C mezi respondéry a non-respondéry, a to významné zvýšení u non-respondérů v 1. týdnu (vyšší alfa nad levou okcipitální oblastí). Výše citovaná studie (Bruder et al., 2008) komentuje větší výchozí alfa (menší aktivitu) nad pravou okcipitální oblastí ve srovnání s levou u respondérů vs. non-respondérů, což ukazuje na opačnou asymetrii. Tento vzorec výsledků se po 12 týdnech léčby nezměnil, ale korelace test-retest byly nižší než u síly alfa. Předpokládá se, že alfa výkon je stabilní, dědičný rys a alfa asymetrie by mohla být znakem zranitelnosti pro familiární formu deprese (Bruder et al., 2005). Zůstává nejasné, proč se klinické zlepšení neodráží ve změně OAA.

Na základě našich údajů můžeme pouze odhadovat, že poměr OAA1C/OAA2C po prvním týdnu léčby antidepressivy naší studie byl podobný popsanému v Bruderově studii; tj. vyšší výkon v pásmu alfa nad pravým okcipitálním regionem u respondérů a opačná asymetrie u non-respondérů. Význam alfa asymetrie v tomto kontextu i v patofyziologii DP zůstává nejasný. Bez ohledu na to je prediktivní schopnost OAA1C a OAA2C spíše mírná. Prediktivní model identifikovaný logistickou regresí (kombinace PFCC a OAA1C) nebyl z hlediska AUC významně lepší než PFCC a rozdíl v predikčních charakteristikách byl marginální pro celý vzorek i obě antidepressivní podskupiny.

Výsledky naší studie je třeba interpretovat v kontextu jistých omezení. Zaprvé se jednalo o analýzu souhrnných údajů, kdy léčba ve studii byla určována dle rozhodnutí ošetřujících lékařů (antidepressiva ze třídy SNRI a SSRI). V analýze

nebyla k dispozici placebo skupina, přičemž účinky placebo na parametry EEG nejsou známy s výjimkou PFC; navíc aplikovaná wash-out období byla relativně krátká. Je však k dispozici určitá evidence odlišných změn kordance u respondérů na placebo (zvýšení hodnoty kordance) (Leuchter et al., 2002). Za druhé, délka léčby byla relativně krátká (průměrná hodnota $5,1 \pm 0,9$ týdne) a pravděpodobně příliš krátká na dosažení remise; proto jsme naše výsledky hodnotili pouze z hlediska odpovědi na léčbu. Nemůžeme vyloučit, že se při delší léčbě objeví klinická odpověď. 4týdenní období je opakovaně používáno jako mezní hodnota trvání adekvátní antidepresivní studie (Sackeim, 2001; Souery et al., 2007). Podle novějších pokynů pro léčbu DP jsou 4 týdny terapie časem, kdy je třeba provést rozhodnutí o event. změně léčby (Bauer et al., 2017; Kennedy et al., 2016). Čtyř až šestitýdenní doba byla zvolena proto, že tato doba léčby je v prediktivních, klinických studiích považována za dostatečnou (Haghighi et al., 2017; Mikoteit et al., 2014; Rentzsch et al., 2014; Souery et al., 2011; Tadić et al., 2011; van Calker et al., 2009). S ohledem na výše uvedené limity je třeba studii považovat za naturalistickou. Za třetí jsme testovali pouze některé vybrané prediktory klidového EEG potenciálu ve stavu zavřených očí. Za čtvrté, s výpočtem alfa asymetrie jsou spojeny důležité metodologické problémy (rovnice, referenční montáž, rukopis atd.) (A. K. Kaiser et al., 2018; van der Vinne et al., 2017, s. 201). Pro výpočet alfa asymetrie existuje několik rovnic, dvě nejčastější jsou $\log F4 - \log F3$ a $(F4 - F3) / (F4 + F3)$ (Arns et al., 2016; Jaworska et al., 2012; van der Vinne et al., 2017). Oba přístupy poskytují podobné výsledky, pokud jde o normalizaci dat EEG, avšak nedávná metaanalýza doporučuje používat druhý vzorec (van der Vinne et al., 2017). Obě metody jsme použili na náš soubor dat a zjistili jsme, že o něco lépe odpovídá normě vzorec $(F4 - F3) / (F4 + F3)$.

Nejčastěji používaným typem EEG montáže v tomto typu studie je průměrná reference, i když ostatní montáže, jako je Cz reference nebo reference ze spojených ušních lalůček, jsou také běžné. My jsme použili průměrnou referenci kvůli její schopnosti korigovat silnou okcipitální alfu, kvůli topografické blízkosti např. reference Cz k F3 a F4 a kvůli možné necitlivosti na jemné, ale důležité rozdíly v ušní referenci, jak bylo komentováno ve zmiňované metaanalýze (van der Vinne et al., 2017). Autoři metaanalýzy navíc porovnávali různé referenční montáže v průřezovém souboru dat prostřednictvím vícerozměrné ANOVA a nezjistili významné skupinové rozdíly ve frontální alfa asymetrii ani u jedné z montáží. Na druhou stranu sférické modely

využívající průměrnou referenci jsou optimalizovány s vyšší hustotou soustav než 21 elektrod použitých v této studii. Průměrná reference tak může vyvolat "falešnou" aktivitu u elektrod, které dříve vykazovaly malou aktivitu. To by mohlo vytvořit aktivitu u "neaktivní" elektrody s fluktuacemi opačné polarity (pro analýzy v časové oblasti) a zvýšením pásmově specifického výkonu, který je protifázově synchronizován s "aktivní" elektrodou (pro analýzy v časové a frekvenční oblasti) (Cohen, 2015). Toto omezení je třeba vzít v úvahu při interpretaci výsledků této studie.

Navzdory těmto omezením jsme na rozšířených datech ukázali potenciální klinickou užitečnost časně PFCC. Naše studie je jednou z prvních studií hodnotících prediktivní účinnost OAA1C/OAA2C a kombinace QEEG prediktorů z různých EEG frekvenčních pásem.

5.0. ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE

Předkládaná disertační práce je tematicky zaměřena na oblast léčby poruch nálady za využití neinvazivních neurostimulačních metod (tDCS, rTMS) a výzkumu potenciálních klinických prediktorů výsledků terapie. Navzdory značnému pokroku ve studiu těchto poruch v uplynulém desetiletí, jejich heterogenita a limity účinnosti dostupné léčby představují zásadní výzvy pro další výzkum (Goodwin et al., 2016; Z. Li et al., 2021). Ve 4 studiích, na kterých jsem se podílel jako první autor či spoluautor (Bares, Brunovsky, et al., 2019; Bares, Novak, et al., 2019; Hejzlar et al., 2021; Novák et al., 2024), byla hodnocena účinnost a snášenlivost vybraných NIBS (tDCS, rTMS) v léčbě DP a BDE a predikční účinnost některých EEG parametrů, které byly zkoumány též v predikci výsledků léčby rTMS (Bares, Brunovsky, et al., 2015; Hunter et al., 2018). Vyhodnotili jsme účinnost 2 protokolů rTMS v léčbě BDE a přinášíme podrobnější informace ke klinicky relevantním prediktorům odpovědi na léčbu DP.

První z prezentovaných prací se věnovala porovnání účinnosti anodální tDCS aplikované na oblast levého DLDPK proti léčbě VNF v terapii DP (Bares, Brunovsky, et al., 2019). Jednalo se o monocentrickou, randomizovanou, 4týdenní, dvojitě zaslepenou studii s otevřeným 8týdenním sledováním, která porovnávala tDCS proti SNRI antidepressivu VNF. V souhrnu naše studie demonstrovala podobnou účinnost a snášenlivost obou testovaných způsobů léčby. S vědomím dosavadní heterogenity výsledků zahraničních tDCS studií v léčbě DP a limitů naší studie, se prozatím zdrženlivě přikláníme k možnému využití tDCS v klinické praxi, byť jsou závěry recentních metaanalýz povzbudivé (Fregni et al., 2021). Za jeden z nejdůležitějších úkolů budoucího výzkumu považujeme definici optimálních parametrů tDCS v léčbě akutní a udržovací léčby DP. Především je nutné porovnat různé typy léčebných protokolů v akutní a pokračovací léčbě deprese (např. počet sezení, velikost elektrod, vliv konkomitantní medikace antidepressivy atd.), zhodnotit účinnost tDCS při augmentaci různých AD, a také najít způsob, jak optimalizovat výsledky léčby u rezistentních pacientů. Slibným krokem by mohlo být použití tDCS s vysokým rozlišením (HD-tDCS) s použitím soustavy malých elektrod (stejně malých jako elektrody pro elektroencefalogram), která byla zkoumána v souvislosti s lepším prostorovým rozlišením. Skutečný klinický přínos monoterapie tDCS a její optimální parametry při léčbě DP by měly být ověřeny ve větších studiích.

Druhá studie zařazená do souboru disertační práce navázala na předchozí a na základě poolované analýzy vlastních dat od 117 pacientů zhodnotila a porovnávala tři léčebné intervence v akutní terapii DP; LF-rTMS (1Hz) pravého DLPFK, anodální levostrannou tDCS a VNF (Hejzlar et al., 2021). Zjistili jsme srovnatelnou účinnost všech tří léčebných modalit. Výsledky také ukázaly, že všechny tři léčebné strategie jsou bezpečné a dobře snášené, bylo hlášeno pouze několik závažných nežádoucích účinků. Pokud jde o míru odpovědi, remise a vysazení, meziskupinové srovnání neodhalilo statisticky významné rozdíly. Naše zjištění doplňují rostoucí počet důkazů o přínosu a efektivitě NIBS v klinické praxi, jsou v souladu s trendem aktuálního výzkumu a recentně publikovaných metaanalýz, které se tématu srovnání efektivity a přijatelnosti NIBS v léčbě poruch nálady též věnují (Hyde et al., 2022; H. Li et al., 2021; Mutz et al., 2018, 2019; Razza, Afonso dos Santos, et al., 2020). Naše výsledky naznačují, že pacienti s DP by mohli mít obdobný prospěch z pravostranné LF-rTMS, levé anodální tDCS a léčby VNF. Více informací o klinickém přínosu a případné nadřazenosti jednoho z léčebných přístupů by poskytlo přímé, dlouhodobé srovnání neurostimulačních metod a antidepresiv na rozsáhlejší studované populaci, které by identifikovalo nejen účinnost léčby, ale také prediktory spojené s pozitivními výsledky.

Třetí prezentovaná práce se zabývala léčbou depresivní fáze BP pomocí rTMS (Novák et al., 2024). Jednalo se o 4týdenní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, tříramennou, placebem kontrolovanou studii porovávající účinnost 10Hz rTMS pravé VLPFK, levé DLPFK a placebové rTMS jako doplňkové léčby („add-on treatment“) pacientů s BP (zahnut byl typ I a II) s aktuálně probíhající epizodou deprese. Tato práce je první rTMS studií, která hodnotí účinnost a bezpečnost pravého VLPFK jako nového stimulačního cíle v léčbě BDE. Zjistili jsme, že 10Hz rTMS pravého VLPFK má dobrý bezpečnostní profil a je pacienty dobře snášená, ale oproti placebové rTMS nebyl detekován rozdíl při redukci depresivních příznaků. Ačkoli nedávné přehledy a metaanalýzy naznačují potenciální přínos rTMS v léčbě BDE, vzhledem k negativním výsledkům naší studie a většině předchozích studií by účinnost rTMS u BDE ještě neměla být považována za prokázanou. Vzhledem k tomu, že nemůžeme potvrdit ani významnou účinnost konvenční rTMS levého DLPFK, zůstává přínos těchto intervencí nepřesvědčivý. Ke zjištění klinické účinnosti rTMS u BDE je třeba provést další větší, dobře navržené RCT.

Čtvrtá práce hodnotila přínos vybraných EEG parametrů v roli prediktorů odpovědi v léčbě deprese. Byly testovány parametry výkonu v pásmu alfa 1/2, theta, PFC, frontální alfa asymetrie a okcipitální alfa asymetrie a jejich změny po týdenní léčbě u pacientů léčených SSRI a SNRI při predikci antidepressivní odpovědi. Na datech od 103 pacientů byl replikován nález predikční účinnosti PFCC pro obě skupiny antidepressiv. Studie je jednou z prvních prací hodnotících predikční účinnost OAA1C/OAA2C a kombinace QEEG prediktorů z EEG frekvenčních pásem alfa a theta. Účinnost PFCC při predikci odpovědi na antidepressiva byla hodnocena jako střední, zatímco predikční schopnosti OAA1C a OAA2C se zdají být pouze mírné.

6.0. SOUHRN

Přestože jsou afektivní poruchy (DP, BP) závažná a velmi rozšířená psychiatrická onemocnění (Greenberg et al., 2021; McIntyre et al., 2020), aktuální terapeutické možnosti nepřináší řadě pacientů dostatečnou úlevu (Burdick et al., 2022; Elsayed et al., 2022). Soubor studií předložených v rámci disertační práce přispívá k rozšíření a prohloubení poznatků v tématu léčby poruch nálady neurostimulačními technikami rTMS a tDCS v kombinaci s optimalizací léčby deprese s pomocí detekce klinicky přírodných prediktorů odpovědi na antidepressivní terapii.

Tematicky se zabýváme optimalizací léčby DP a BP za využití relativně nových technologií a hledání markerů odpovědi na antidepressivní léčbu. Demonstrovali jsme srovnatelný přínos LF-rTMS a aplikace tDCS v akutní léčbě DP; v léčbě BDE se nepodařilo prokázat vyšší efektivitu zvolených rTMS protokolů proti placebové stimulaci u pacientů na zavedené farmakoterapii. Demonstrovali jsme potenciální klinický přínos EEG prediktoru léčebné odpovědi za pomoci časné změny PFC.

Výsledky prezentovaných studií jsou k dispozici v originálním znění ve formě publikací v zahraničních impaktovaných časopisech (viz příloha disertační práce), byly též prezentovány na zahraničních a tuzemských psychiatrických konferencích ať už ve formě posterů nebo přednášek. Získaná data a výsledky prohlubují evidenci o přínosu neurostimulačních technik v léčbě poruch nálady, podporují užití EEG prediktorů v léčbě deprese a navrhují též pomyslné cíle dalšího výzkumu.

SUMMARY

Although affective disorders (MDD, BD) are serious and widespread psychiatric illnesses (Greenberg et al., 2021; McIntyre et al., 2020), current therapeutic options do not provide sufficient relief for many patients (Burdick et al., 2022; Elsayed et al., 2022). The body of studies presented in this dissertation contributes to expanding and deepening the knowledge on the topic of treating mood disorders with neurostimulation techniques rTMS and tDCS in combination with optimizing depression treatment by detecting clinically beneficial predictors of response to antidepressant therapy.

We address the optimization of MDD and BD treatment using relatively new technologies and the search for markers of response to antidepressant treatment. We have demonstrated a comparable benefit of LF-rTMS and tDCS application in the acute treatment of MDD; in the treatment of BDE, we have failed to demonstrate superior efficacy of selected rTMS protocols versus placebo stimulation in patients on established pharmacotherapy. We demonstrated the potential clinical benefit of EEG predictors of treatment response using early PFC change.

The results of the presented studies are available in the original form of publications in international impacted journals and have also been presented at international and national psychiatric conferences either as posters or lectures. The obtained data and results deepen the evidence on the benefits of neurostimulation techniques in the treatment of mood disorders, support the use of EEG predictors in the treatment of depression, and suggest notional targets for further research.

7.0. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:

1. Adamczyk, M., Gazea, M., Wollweber, B., Holsboer, F., Dresler, M., Steiger, A., & Pawlowski, M. (2015). Cordance derived from REM sleep EEG as a biomarker for treatment response in depression – a naturalistic study after antidepressant medication. *Journal of Psychiatric Research*, 63, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.007>
2. Akhtar, H., Bukhari, F., Nazir, M., Anwar, M. N., & Shahzad, A. (2016). Therapeutic Efficacy of Neurostimulation for Depression: Techniques, Current Modalities, and Future Challenges. *Neuroscience Bulletin*, 32(1), 115–126. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-0009-2>
3. Albrecht, J., Mares, T., Jaššová, K., Raboch, J., & Anders, M. (2017). Stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of neuropsychiatric disorders—Protocols a localisation. *Ceská a slovenská psychiatrie / Česká lékařská společnost J.E. Purkyne*, 113, 158–165.
4. Amital, D., Fostick, L., Silberman, A., Calati, R., Spindelegger, C., Serretti, A., Juven-Wetzler, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Montgomery, S., Kasper, S., & Zohar, J. (2013). Physical co-morbidity among treatment resistant vs. Treatment responsive patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(8), 895–901. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.09.002>
5. Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmöller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Douthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
6. Aparício, L. V. M., Guarienti, F., Razza, L. B., Carvalho, A. F., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2016). A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability

- of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. *Brain Stimulation*, 9(5), 671–681. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.004>
7. Arns, M., Bruder, G., Hegerl, U., Spooner, C., Palmer, D. M., Etkin, A., Fallahpour, K., Gatt, J. M., Hirshberg, L., & Gordon, E. (2016). EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 509–519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.032>
 8. Arns, M., Gunkelman, J., Olbrich, S., Sander, C., & Hegerl, U. (2011). Chapter 4 - EEG Vigilance and Phenotypes in Neuropsychiatry: Implications for Intervention. In R. Coben & J. R. Evans (Ed.), *Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications* (s. 79–435). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382235-2.00004-4>
 9. Arroll, B., Chin, W., Martis, W., Goodyear-Smith, F., Mount, V., Kingsford, D., Humm, S., Blashki, G., MacGillivray, S., Arroll, B., Chin, W., Martis, W., Goodyear-Smith, F., Mount, V., Kingsford, D., Humm, S., Blashki, G., & MacGillivray, S. (2016). Antidepressants for treatment of depression in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Primary Health Care*, 8(4), 325–334. <https://doi.org/10.1071/HC16008>
 10. Atkinson, L., Sankar, A., Adams, T. M., & Fu, C. H. Y. (2014). Recent Advances in Neuroimaging of Mood Disorders: Structural and Functional Neural Correlates of Depression, Changes with Therapy, and Potential for Clinical Biomarkers. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 1(3), 278–293. <https://doi.org/10.1007/s40501-014-0022-5>
 11. Austelle, C. W., O’Leary, G. H., Thompson, S., Gruber, E., Kahn, A., Manett, A. J., Short, B., & Badran, B. W. (2022). A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(3), 309–315. <https://doi.org/10.1111/ner.13528>
 12. Baeken, C., Brem, A.-K., Arns, M., Brunoni, A. R., Filipic, I., Ganho-Ávila, A., Langguth, B., Padberg, F., Poulet, E., Rachid, F., Sack, A. T., Vanderhasselt, M.-A., & Bennabi, D. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment

- for depressive disorders: Current knowledge and future directions. *Current Opinion in Psychiatry*, 32(5), 409. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000533>
13. Baeken, C., & De Raedt, R. (2011). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(1), 139–145. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/cbaeken>
 14. Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vazquez, G. (2020). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 269, 154–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>
 15. Bahji, A., Hawken, E. R., Sepehry, A. A., Cabrera, C. A., & Vazquez, G. (2019). ECT beyond unipolar major depression: Systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(3), 214–226. <https://doi.org/10.1111/acps.12994>
 16. Baldessarini, R. J., Forte, A., Selle, V., Sim, K., Tondo, L., Undurraga, J., & Vázquez, G. H. (2017). Morbidity in Depressive Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(2), 65–72. <https://doi.org/10.1159/000448661>
 17. Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., Sos, P., Krajca, V., & Höschl, C. (2008). Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.001>
 18. Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., Cermak, J., Šoš, P., & Höschl, C. (2006). EEG in prediction of antidepressant response in patients with depressive disorder: Review and extended pilot data. *Psychiatrie*, 10, 205–210.

19. Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., & Höschl, C. (2007). Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.005>
20. Bares, M., Brunovsky, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Sos, P., & Höschl, C. (2015). QEEG Theta Cordance in the Prediction of Treatment Outcome to Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Venlafaxine ER in Patients With Major Depressive Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(2), 73–80. <https://doi.org/10.1177/1550059413520442>
21. Bares, M., Brunovsky, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Sos, P., Krajca, V., & Höschl, C. (2010). The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 20(7), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.007>
22. Bares, M., Brunovsky, M., Stopkova, P., Hejzlar, M., & Novak, T. (2019). Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) Versus Venlafaxine ER In The Treatment Of Depression: A Randomized, Double-Blind, Single-Center Study With Open-Label, Follow-Up. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 3003–3014. <https://doi.org/10.2147/NDT.S226577>
23. Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., Brunovsky, M., & Höschl, C. (2009). Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study. *Journal of Affective Disorders*, 118(1), 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.032>
24. Bares, M., Novak, T., Brunovsky, M., Kopecek, M., & Höschl, C. (2017). The Comparison of Effectiveness of Various Potential Predictors of Response to Treatment With SSRIs in Patients With Depressive Disorder. *The Journal of*

Nervous and Mental Disease, 205(8), 618.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000574>

25. Bares, M., Novak, T., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Krajca, V., & Höschl, C. (2012). The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(2), 219–225.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.006>
26. Bares, M., Novak, T., Kopecek, M., Brunovsky, M., Stopkova, P., & Höschl, C. (2015). The effectiveness of prefrontal theta cordance and early reduction of depressive symptoms in the prediction of antidepressant treatment outcome in patients with resistant depression: Analysis of naturalistic data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(1), 73–82.
<https://doi.org/10.1007/s00406-014-0506-8>
27. Bares, M., Novak, T., Vlcek, P., Hejzlar, M., & Brunovsky, M. (2019). Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *International Journal of Psychophysiology*, 143, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006>
28. Bares, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Kozeny, J., & Höschl, C. (2012). The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data. *European Psychiatry*, 27(7), 522–527. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.05.002>
29. Bareš, M. (2013a). *Léčba rezistentní depresivní poruchy a predikce jejího účinku* [Habilitationální práce]. UK, 3. lékařská fakulta.
30. Bareš, M. (2013b). *Prospektivní, randomizované hodnocení účinnosti léčby monoterapií antidepressiv a kombinací antidepressiv u pacientů s rezistentní depresí* [Disertační práce, UK - Lékařská fakulta v Hradci Králové]. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/57651>

31. Bareš, M., & Brunovský, M. (2022). QEEG theta kordance jako prediktor výsledku léčby transkraniální stimulací stejnosměrným proudem (tDCS) u depresivních pacientů. *Psychiatrie*, 26(Supplementum 1), 22.
32. Bareš, M., Mohr, P., Hendrychová, Y., Kopeček, M., & Mohapl, M. (2006). Vagová stimulace (VNS) v léčbě rezistentní depresivní poruchy – 1. Rok zkušeností. *Psychiatrie*, 10(1), 18–20.
33. Baskaran, A., Farzan, F., Milev, R., Brenner, C. A., Alturi, S., Pat McAndrews, M., Blier, P., Evans, K., Foster, J. A., Frey, B. N., Giacobbe, P., Lam, R. W., Leri, F., MacQueen, G. M., Müller, D. J., Parikh, S. V., Rotzinger, S., Soares, C. N., Strother, S. C., ... CAN-BIND Investigators Team. (2018). The comparative effectiveness of electroencephalographic indices in predicting response to escitalopram therapy in depression: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 227, 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.028>
34. Bauer, M., Severus, E., Möller, H.-J., Young, A. H., & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2017). Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: Summary of WFSBP guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(3), 166–176. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1306082>
35. Bayes, A. J., & Parker, G. B. (2018). Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: A focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(6), 459–471. <https://doi.org/10.1111/acps.12878>
36. Beck, A. T., Rial, W. Y., & Rickels, K. (1974). Short Form of Depression Inventory: Cross-Validation. *Psychological Reports*, 34(3_suppl), 1184–1186. <https://doi.org/10.1177/003329417403403s01>
37. Beijers, L., Wardenaar, K. J., van Loo, H. M., & Schoevers, R. A. (2019). Data-driven biological subtypes of depression: Systematic review of biological approaches to depression subtyping. *Molecular Psychiatry*, 24(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0385-5>

38. Bergfeld, I. O., Mantione, M., Figuee, M., Schuurman, P. R., Lok, A., & Denys, D. (2018). Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of Affective Disorders*, 235, 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016>
39. Berlim, M. T., Eynde, F. van den, Tovar-Perdomo, S., & Daskalakis, Z. J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225–239. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
40. Berlim, M. T., McGirr, A., Rodrigues dos Santos, N., Tremblay, S., & Martins, R. (2017). Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
41. Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 47(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.025>
42. Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
43. Berlow, Y. A., Zandvakili, A., Carpenter, L. L., & Philip, N. S. (2019). Transcranial direct current stimulation for unipolar depression and risk of treatment emergent mania: An updated meta-analysis. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 12(4), 1066–1068. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.025>

44. Bikson, M., Rahman, A., & Datta, A. (2012). Computational Models of Transcranial Direct Current Stimulation. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(3), 176–183. <https://doi.org/10.1177/1550059412445138>
45. Breitenstein, B., Scheuer, S., & Holsboer, F. (2014). Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discovery Today*, 19(5), 539–561. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.02.002>
46. Brown, E. D., Lee, H., Scott, D., & Cummings, G. G. (2014). Efficacy of Continuation/Maintenance Electroconvulsive Therapy for the Prevention of Recurrence of a Major Depressive Episode in Adults With Unipolar Depression: A Systematic Review. *The Journal of ECT*, 30(3), 195. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000085>
47. Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings. *Biological Psychiatry*, 63(12), 1171–1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.009>
48. Bruder, G. E., Tenke, C. E., Warner, V., Nomura, Y., Grillon, C., Hille, J., Leite, P., & Weissman, M. M. (2005). Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders. *Biological Psychiatry*, 57(4), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.015>
49. Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., Januel, D., Haffen, E., Schott-Pethelaz, A.-M., Brault, C., & Poulet, E. (2014). The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. *Brain Stimulation*, 7(6), 855–863. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>
50. Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>

51. Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.016>
52. Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
53. Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Bennabi, D., Haffen, E., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2016). Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry*, 208(6), 522–531. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>
54. Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borrión, L., Moreno, M. L., Fernandes, R. A., Veronezi, B. P., Nogueira, B. S., Aparicio, L. V. M., Razza, L. B., Chamorro, R., Tort, L. C., Fraguas, R., Lotufo, P. A., Gattaz, W. F., Fregni, F., & Benseñor, I. M. (2017). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 376(26), 2523–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
55. Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Júnior, B., Gálvez, V., & Loo, C. K. (2017). Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation*, 10(2), 260–262. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.005>
56. Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., Rios, R. M., Razza, L. B., Loo, C., Padberg, F., & Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: A primer. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 41(1), 70–81. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0018>

57. Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., Boggio, P. S., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*, *70*(4), 383–391. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
58. Burdick, K. E., Millett, C. E., Yocum, A. K., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J. M., Blumberg, H. P., Cleare, A. J., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L. T., Forester, B. P., Fullerton, J. M., Frye, M. A., Gard, S., ... McInnis, M. G. (2022). Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar Disorders*, *24*(7), 709–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
59. Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, *243*(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
60. Cao, X., Deng, C., Su, X., & Guo, Y. (2018). Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Frontiers in Psychiatry*, *9*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00413>
61. Cárdenas-Morales, L., Nowak, D. A., Kammer, T., Wolf, R. C., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2010). Mechanisms and Applications of Theta-burst rTMS on the Human Motor Cortex. *Brain Topography*, *22*(4), 294–306. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0084-7>
62. Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K., & Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, *10*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
63. Claeys, E. H. I., Mantingh, T., Morrens, M., Yalin, N., & Stokes, P. R. A. (2022). Resting-state fMRI in depressive and (hypo)manic mood states in bipolar

- disorders: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 113, 110465. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110465>
64. Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., Dickens, C., Ferrier, I., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., & Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 459–525. <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>
65. Cohen, M. X. (2015). Comparison of different spatial transformations applied to EEG data: A case study of error processing. *International Journal of Psychophysiology*, 97(3), 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.09.013>
66. Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., Stubbeman, W., Siegman, B., & Abrams, M. (2005). Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 39(5), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.12.002>
67. Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W. F., Abrams, M., Rosenberg, S., & Uijtdehaage, S. H. J. (2002). Early Changes in Prefrontal Activity Characterize Clinical Responders to Antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120–131. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00294-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00294-4)
68. Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A., & Furukawa, T. A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(1), 92–107. <https://doi.org/10.1002/wps.20701>
69. Dalhuisen, I., van Bronswijk, S., Bors, J., Smit, F., Spijker, J., Tendolkar, I., Ruhé, H. G., & van Eijndhoven, P. (2022). The association between sample and treatment characteristics and the efficacy of repetitive transcranial magnetic

- stimulation in depression: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 141, 104848. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104848>
70. De Carlo, V., Calati, R., & Serretti, A. (2016). Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Research*, 240, 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.034>
71. de la Salle, S., Jaworska, N., Blier, P., Smith, D., & Knott, V. (2020). Using prefrontal and midline right frontal EEG-derived theta cordance and depressive symptoms to predict the differential response or remission to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 302, 111109. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111109>
72. De Smet, S., Nikolin, S., Moffa, A., Suen, P., Vanderhasselt, M.-A., Brunoni, A. R., & Razza, L. B. (2021). Determinants of sham response in tDCS depression trials: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110261. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110261>
73. Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression?: Findings for Healthy Adults and Clinically Depressed Patients. *Neuropsychobiology*, 41(1), 31–37. <https://doi.org/10.1159/000026630>
74. Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulation*, 9(4), 501–517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
75. de Vries, Y. A., Roest, A. M., Bos, E. H., Burgerhof, J. G. M., van Loo, H. M., & de Jonge, P. (2019). Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: Individual patient data meta-

- analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 214(1), 4–10. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.122>
76. Dold, M., Bartova, L., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., Porcelli, S., Zohar, J., Montgomery, S., & Kasper, S. (2017). Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders—Results from a European multicenter study. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.020>
 77. Drevets, W. C. (2004). Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(2), 199–216. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.2/wdrevets>
 78. Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213(1–2), 93–118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
 79. Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience*, 12(9), 3628–3641. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-09-03628.1992>
 80. DSM-4. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. DSM Library. <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
 81. Dunlop, B. W., Rajendra, J. K., Craighead, W. E., Kelley, M. E., McGrath, C. L., Choi, K. S., Kinkead, B., Nemeroff, C. B., & Mayberg, H. S. (2017). Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 174(6), 533–545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050518>
 82. Dunlop, K., Gaglieliani, P., Blumberger, D., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., Giacobbe, P., & Downar, J. (2015). MRI-guided dmPFC-rTMS as a Treatment for Treatment-resistant Major Depressive Disorder. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 102, e53129. <https://doi.org/10.3791/53129>

83. Duprat, R. (2017). *Accelerated intermittent theta-burst stimulation in major depressive disorder: Focus on the reward system* [Dissertation, Ghent University]. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8542003>
84. Elsayed, O. H., Ercis, M., Pahwa, M., & Singh, B. (2022). Treatment-Resistant Bipolar Depression: Therapeutic Trends, Challenges and Future Directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2927–2943. <https://doi.org/10.2147/NDT.S273503>
85. Fagiolini, A., Forgione, R., Maccari, M., Cuomo, A., Morana, B., Dell’Osso, M. C., Pellegrini, F., & Rossi, A. (2013). Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
86. FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource*. Food and Drug Administration (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
87. Figeo, M., Riva-Posse, P., Choi, K. S., Bederson, L., Mayberg, H. S., & Kopell, B. H. (2022). Deep Brain Stimulation for Depression. *Neurotherapeutics*, 19(4), 1229–1245. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01270-3>
88. Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., Susan McQueen, R. N., Wambeek, L. E., & Daskalakis, Z. J. (2018). Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 43(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0009-9>
89. Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Herring, S., Segrave, R., Been, G., Kulkarni, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). Priming Stimulation Enhances the Effectiveness of Low-Frequency Right Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 52. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181603f7c>
90. Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., & Daskalakis, Z. J. (2009). A Randomized Trial of rTMS Targeted with MRI Based Neuro-Navigation in Treatment-Resistant

Depression. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), Article 5.
<https://doi.org/10.1038/npp.2008.233>

91. Fitzgerald, P. J. (2012). Whose side are you on: Does serotonin preferentially activate the right hemisphere and norepinephrine the left? *Medical Hypotheses*, 79(2), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.001>
92. Foland-Ross, L. C., Bookheimer, S. Y., Lieberman, M. D., Sugar, C. A., Townsend, J. D., Fischer, J., Torrisi, S., Penfold, C., Madsen, S. K., Thompson, P. M., & Altshuler, L. L. (2012). Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. *NeuroImage*, 59(1), 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.054>
93. Fonseka, T. M., MacQueen, G. M., & Kennedy, S. H. (2018). Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 233, 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.049>
94. Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 178, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
95. Forty, L., Smith, D., Jones, L., Jones, I., Caesar, S., Cooper, C., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., Farmer, A., McGuffin, P., & Craddock, N. (2008). Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(5), 388–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045294>
96. Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(2), 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
97. Fournier, L. R., Wilson, G. F., & Swain, C. R. (1999). Electrophysiological, behavioral, and subjective indexes of workload when performing multiple tasks:

- Manipulations of task difficulty and training. *International Journal of Psychophysiology*, 31(2), 129–145. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(98\)00049-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(98)00049-X)
98. Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., & Neuromodulation Center Working Group. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
99. Furukawa, T. A., Cipriani, A., Atkinson, L. Z., Leucht, S., Ogawa, Y., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Chaimani, A., & Salanti, G. (2016). Placebo response rates in antidepressant trials: A systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *The Lancet Psychiatry*, 3(11), 1059–1066. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30307-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30307-8)
100. Galvão, F., Sportiche, S., Lambert, J., Amiez, M., Musa, C., Nieto, I., Dubertret, C., & Lepine, J. P. (2013). Clinical differences between unipolar and bipolar depression: Interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). *Comprehensive Psychiatry*, 54(6), 605–610. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.12.023>
101. García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Sala, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (2020). Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00432>
102. Gaynes, B. N., Lloyd, S. W., Lux, L., Gartlehner, G., Hansen, R. A., Brode, S., Jonas, D. E., Evans, T. S., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2014). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(5), 29758. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08815>

103. Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, *381*(9878), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
104. Gitlin, M. J. (2018). Antidepressants in bipolar depression: An enduring controversy. *International Journal of Bipolar Disorders*, *6*, 25. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0133-9>
105. Gold, A. K., Ornelas, A. C., Cirillo, P., Caldieraro, M. A., Nardi, A. E., Nierenberg, A. A., & Kinrys, G. (2019). Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder. *Brain and Behavior*, *9*(10), e01419. <https://doi.org/10.1002/brb3.1419>
106. Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
107. Görnerová, N., & Bareš, M. (2016). Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, *20*(2), 93–99.
108. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, *387*(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
109. Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Simes, M., Berman, R., Koenigsberg, S. H., & Kessler, R. C. (2021). The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *PharmacoEconomics*, *39*(6), 653–665. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01019-4>
110. Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Birmphohl, F., Niehaus, L., Boeker, H., & Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative

Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>

111. Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology* (Rev. 1976.). U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
112. Habert, J., Katzman, M. A., Oluboka, O. J., McIntyre, R. S., McIntosh, D., MacQueen, G. M., Khullar, A., Milev, R. V., Kjernisted, K. D., Chokka, P. R., & Kennedy, S. H. (2016). Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Focus on Early Optimized Treatment. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 18(5). <https://doi.org/10.4088/PCC.15r01926>
113. Haghghi, M., Ludyga, S., Rahimi, B., Jahangard, L., Ahmadpanah, M., Torabian, S., Esnaashari, F., Nazaribadie, M., Bajoghli, H., Sadeghi Bahmani, D., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2017). In patients suffering from major depressive disorders, quantitative EEG showed favorable changes in left and right prefrontal cortex. *Psychiatry Research*, 251, 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.012>
114. Hassanzahraee, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2018). How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 29(8), 883–899. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0111>
115. Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L. R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., & Furukawa, T. A. (2015). Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 180, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
116. Hebel, T., Abdelnaim, M. A., Deppe, M., Kreuzer, P. M., Mohonko, A., Poepl, T. B., Rupprecht, R., Langguth, B., & Schecklmann, M. (2021). Antidepressant

- effect of repetitive transcranial magnetic stimulation is not impaired by intake of lithium or antiepileptic drugs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(7), 1245–1253. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01287-3>
117. Hebel, T., Grözinger, M., Landgrebe, M., Padberg, F., Schecklmann, M., Schlaepfer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Ullrich, H., Zwanzger, P., Langguth, B., Bajbouj, M., Bewernick, B., Brinkmann, K., Cordes, J., Di Pauli, J., Eichhammer, P., Freundlieb, N., Hajak, G., Höppner-Buchmann, J., ... Zilles-Wegner, D. (2022). Evidence and expert consensus based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 23(5), 327–348. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1995810>
118. Hejzlar, M., Novak, T., & Bares, M. (2021). Neurostimulation Methods in the Treatment of Depression: A Comparison of rTMS, tDCS, and Venlafaxine Using a Pooled Analysis of Two Studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 1713–1722. <https://doi.org/10.2147/NDT.S303226>
119. Henssler, J., Kurschus, M., Franklin, J., Bschor, T., & Baethge, C. (2018). Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3), 7043. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11470>
120. Hett, D., & Marwaha, S. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 2045125320973790. <https://doi.org/10.1177/2045125320973790>
121. Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biological Psychiatry*, 83(8), 638–647. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>
122. Holtzheimer, P. E., & Mayberg, H. S. (2011). Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 289–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113638>

123. Homan, R. W. (1988). The 10-20 Electrode System and Cerebral Location. *American Journal of EEG Technology*, 28(4), 269–279. <https://doi.org/10.1080/00029238.1988.11080272>
124. Horacek, J., Mikolas, P., Tintera, J., Novak, T., Palenicek, T., Brunovsky, M., Höschl, C., & Alda, M. (2015). Sad mood induction has an opposite effect on amygdala response to emotional stimuli in euthymic patients with bipolar disorder and healthy controls. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 40(2), 134–142. <https://doi.org/10.1503/jpn.140044>
125. Hung, Y.-Y., Yang, L.-H., Stubbs, B., Li, D.-J., Tseng, P.-T., Yeh, T.-C., Chen, T.-Y., Liang, C.-S., & Chu, C.-S. (2020). Efficacy and tolerability of deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109850. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109850>
126. Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2007). The Promise of the Quantitative Electroencephalogram as a Predictor of Antidepressant Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(1), 105–124. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.12.002>
127. Hunter, A. M., Nghiem, T. X., Cook, I. A., Krantz, D. E., Minzenberg, M. J., & Leuchter, A. F. (2018). Change in Quantitative EEG Theta Cordance as a Potential Predictor of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Clinical Outcome in Major Depressive Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(5), 306–315. <https://doi.org/10.1177/1550059417746212>
128. Hyde, J., Carr, H., Kelley, N., Seneviratne, R., Reed, C., Parlatini, V., Garner, M., Solmi, M., Rosson, S., Cortese, S., & Brandt, V. (2022). Efficacy of neurostimulation across mental disorders: Systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 27(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>
129. Chang, Y.-C., & Huang, S.-L. (2012). The influence of attention levels on psychophysiological responses. *International Journal of Psychophysiology*, 86(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.09.001>

130. Chase, H. W., & Phillips, M. L. (2016). Elucidating Neural Network Functional Connectivity Abnormalities in Bipolar Disorder: Toward a Harmonized Methodological Approach. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 288–298. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.12.006>
131. Chen, C.-H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x>
132. Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., Yang, D., Mu, J., Zhu, D., Zou, D., & Xie, P. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Research*, 210(3), 1260–1264. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.007>
133. Chi, K. F., Korgaonkar, M., & Grieve, S. M. (2015). Imaging predictors of remission to anti-depressant medications in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 186, 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.002>
134. Chu, H.-T., Cheng, C.-M., Liang, C.-S., Chang, W.-H., Juan, C.-H., Huang, Y.-Z., Jeng, J.-S., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Chen, M.-H., & Li, C.-T. (2021). Efficacy and tolerability of theta-burst stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110168. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110168>
135. Iosifescu, D. V. (2011). Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response. *Harvard Review of Psychiatry*, 19(3), 144–154. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.586549>
136. Iosifescu, D. V., Greenwald, S., Devlin, P., Mischoulon, D., Denninger, J. W., Alpert, J. E., & Fava, M. (2009). Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 19(11), 772–777. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.06.001>
137. Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C., & Bikson, M. (2016). Animal models of transcranial direct current stimulation:

- Methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 127(11), 3425–3454.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.016>
138. Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., & Knott, V. (2012). Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1483–1491.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.003>
139. Jaworska, N., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., Blier, P., & Knott, V. (2014). Examining relations between alpha power as well as anterior cingulate cortex-localized theta activity and response to single or dual antidepressant pharmacotherapies. *Journal of Psychopharmacology*, 28(6), 587–595.
<https://doi.org/10.1177/0269881114523862>
140. Jog, M. S., Kim, E., Anderson, C., Kubicki, A., Kayathi, R., Jann, K., Yan, L., Leaver, A., Helleman, G., Iacoboni, M., Woods, R. P., Wang, D. J. J., & Narr, K. L. (2021). In-vivo imaging of targeting and modulation of depression-relevant circuitry by transcranial direct current stimulation: A randomized clinical trial. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01264-3>
141. Kaiser, A. K., Gnjezda, M.-T., Knasmüller, S., & Aichhorn, W. (2018). Electroencephalogram alpha asymmetry in patients with depressive disorders: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1493–1504.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S137776>
142. Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603–611.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
143. Kaster, T. S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2019). Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 367–375. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091096>

144. Kato, M., & Serretti, A. (2010). Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *15*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.116>
145. Katon, W., Unützer, J., & Russo, J. (2010). Major depression: The importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depression and Anxiety*, *27*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1002/da.20613>
146. Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Kranz, G. S., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Fabbri, C., Serretti, A., Lanzenberger, R., Dikeos, D., Rujescu, D., & Kasper, S. (2019). Clinical factors predicting treatment resistant depression: Affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *139*(1), 78–88. <https://doi.org/10.1111/acps.12959>
147. Kedzior, K. K., Gellersen, H. M., Brachetti, A. K., & Berlim, M. T. (2015). Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *187*, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.033>
148. Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. R. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *68*(7), 675–690. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>
149. Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *61*(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>

150. Kiebs, M., Hurlemann, R., & Mutz, J. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *The British Journal of Psychiatry*, 215(2), 445–446. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.75>
151. Kim, J. U., Weisenbach, S. L., & Zald, D. H. (2019). Ventral prefrontal cortex and emotion regulation in aging: A case for utilizing transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(2), 215–222. <https://doi.org/10.1002/gps.4982>
152. Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2), 169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
153. Klírová, M. (2022a). Doporučení pro transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS) v psychiatrii. *Psychiatrie*, 26(3), 105–108.
154. Klírová, M. (2022b). *Metody neinvazivní mozkové stimulace (NIBS) v psychiatrii: Od experimentálního výzkumu ke klinické aplikaci.* <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/178097>
155. Klírová, M. (2022c). *Neinvazivní mozková stimulace v psychiatrii.* Maxdorf. <https://eshop.maxdorf.cz/neinvazivni-mozkova-stimulace-v-psychiatrii/>
156. Klírová, M., Hejzlar, M., Kostýlková, L., Mohr, P., Rokyta, R., & Novák, T. (2020). Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex Modulates Cortical Excitability But not Pain Perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2020.00027>
157. Klírová, M., Novák, T., & Buday, J. (2022). Doporučené postupy psychiatrické péče 2022—Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). *Psychiatrická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně.*
158. Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>

159. Klooster, D. C. W., de Louw, A. J. A., Aldenkamp, A. P., Besseling, R. M. H., Mestrom, R. M. C., Carrette, S., Zinger, S., Bergmans, J. W. M., Mess, W. H., Vonck, K., Carrette, E., Breuer, L. E. M., Bernas, A., Tijhuis, A. G., & Boon, P. (2016). Technical aspects of neurostimulation: Focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *65*, 113–141. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.016>
160. Klooster, D. C. W., Raaijmakers, E. A. L., Van Rossum, M. J. R. A., Van Beurden, M. C., Boon, P. A. J. M., & Mestrom, R. M. C. (2021). Non-invasive brain stimulation: 50th European Microwave Conference (EuMC 2020). *2020 50th European Microwave Conference, EuMC 2020*, 1059–1062. <https://doi.org/10.23919/EuMC48046.2021.9338077>
161. Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
162. Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation—An ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage*, *87*, 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.001>
163. Konstantinou, G., Hui, J., Ortiz, A., Kaster, T. S., Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders*, *24*(1), 10–26. <https://doi.org/10.1111/bdi.13099>
164. Koo, P. C., Berger, C., Kronenberg, G., Bartz, J., Wybitul, P., Reis, O., & Hoepfner, J. (2019). Combined cognitive, psychomotor and electrophysiological biomarkers in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(7), 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0952-9>
165. Kopecek, M., Bares, M., Brunovsky, M., & Stopkova, P. (2007). *EEG cordance as a predictor of a response to antidepressants*. *11*, 78–81.

166. Kopecek, M., Bares, M., & Horacek, J. (2007). One or more major depressions? Individualized PET analysis in patients with depressive disorder. *Psychiatrie*, *11*, 71–78.
167. Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate Jr., C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: A review. *Translational Psychiatry*, *9*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
168. Kreuzer, P. M., Schecklmann, M., Lehner, A., Wetter, T. C., Poepl, T. B., Rupprecht, R., de Ridder, D., Landgrebe, M., & Langguth, B. (2015). The ACDC Pilot Trial: Targeting the Anterior Cingulate by Double Cone Coil rTMS for the Treatment of Depression. *Brain Stimulation*, *8*(2), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.014>
169. Kupfer, D. J. (1993). Management of recurrent depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *54*, 29–33.
170. Kurtz, M., Mohring, P., Förster, K., Bauer, M., & Kanske, P. (2021). Deficits in explicit emotion regulation in bipolar disorder: A systematic review. *International Journal of Bipolar Disorders*, *9*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-021-00221-9>
171. Lai, C.-H. (2021). Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *107*, 110234. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110234>
172. Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M. W., Kolivakis, T., Michalak, E. E., Sareen, J., Song, W.-Y., Kennedy, S. H., MacQueen, G. M., Milev, R. V., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *61*(9), 510–523. <https://doi.org/10.1177/0706743716659416>

173. Langan, C., & McDonald, C. (2009). Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *14*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.39>
174. Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
175. Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
176. Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
177. Lefaucheur, J.-P., & Wendling, F. (2019). Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiologie Clinique*, *49*(4), 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.013>
178. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hamilton, S. P., Narr, K. L., Toga, A., Hunter, A. M., Faull, K., Whitelegge, J., Andrews, A. M., Loo, J., Way, B., Nelson, S. F., Horvath,

- S., & Lebowitz, B. D. (2010). Biomarkers to Predict Antidepressant Response. *Current Psychiatry Reports*, *12*(6), 553–562. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0160-4>
179. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Korb, A. S. (2009). A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *11*(4), 435–446. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.4/afleuchter>
180. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Lufkin, R. B., Dunkin, J., Newton, T. F., Cummings, J. L., Mackey, J. K., & Walter, D. O. (1994). Cordance: A New Method for Assessment of Cerebral Perfusion and Metabolism Using Quantitative Electroencephalography. *NeuroImage*, *1*(3), 208–219. <https://doi.org/10.1006/nimg.1994.1006>
181. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Mena, I., Dunkin, J. J., Cummings, J. L., Newton, T. F., Migneco, O., Lufkin, R. B., Walter, D. O., & Lachenbruch, P. A. (1994). Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *55*(3), 141–152. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(94\)90022-1](https://doi.org/10.1016/0925-4927(94)90022-1)
182. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, *159*(1), 122–129.
183. Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H. J., Cook, I. A., O'Hara, R., & Mandelkern, M. (1999). Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *90*(2), 125–140. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(99\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(99)00006-2)
184. Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: Reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1224*(1), 40–62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>
185. Li, C.-T., Chen, M.-H., Juan, C.-H., Huang, H.-H., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Lee, Y.-C., & Su, T.-P. (2014). Efficacy of prefrontal

- theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain*, 137(7), 2088–2098. <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>
186. Li, H., Cui, L., Li, J., Liu, Y., & Chen, Y. (2021). Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 287, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>
187. Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neuroscience Bulletin*, 37(6), 863–880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
188. Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
189. Lisanby, S. H., Husain, M. M., Rosenquist, P. B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., Gilmer, W., Marangell, L. B., Aaronson, S., Daskalakis, Z. J., Canterbury, R., Richelson, E., Sackeim, H. A., & George, M. S. (2009). Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: Clinical Predictors of Outcome in a Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.118>
190. Loo, C. K., Husain, M. M., McDonald, W. M., Aaronson, S., O'Reardon, J. P., Alonzo, A., Weickert, C. S., Martin, D. M., McClintock, S. M., Mohan, A., Lisanby, S. H., Krystal, A. D., Peterchev, A. V., McDonald, W. M., O'Reardon, J. P., Aaronson, S., Davis, W., Sklar, J., Loo, C. K., ... McClintock, S. M. (2018). International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 11(1), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.011>

191. Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
192. Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087–1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
193. Massé-Leblanc, C., Desbeaumes Jodoin, V., Nguyen, D. K., Fournier-Gosselin, M.-P., Stip, E., Lespérance, P., & Miron, J.-P. (2024). Evaluating real-world effectiveness of accelerated transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a tertiary referral center based in Quebec, Canada. *Psychiatry Research*, 332, 115685. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115685>
194. Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
195. McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Dubin, M., Taylor, S. F., Cook, I. A., O’Reardon, J., Husain, M. M., Wall, C., Andrew D. Krystal, M. D., Shirlene M. Sampson, M. D., Oscar Morales, M. D., Brent G. Nelson, M. D., Vassilios Latoussakis, M. D., Mark S. George, M. D., and, & Lisanby, S. H. (2017). Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1), 3651. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
196. McGirr, A., & Berlim, M. T. (2018). Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression: A Systematic Meta-Review of Recent Meta-Analyses. *Psychiatric Clinics*, 41(3), 485–503. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.009>
197. McGirr, A., Karmani, S., Arsappa, R., Berlim, M. T., Thirthalli, J., Muralidharan, K., & Yatham, L. N. (2016). Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial

- magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry*, 15(1), 85–86. <https://doi.org/10.1002/wps.20300>
198. McGirr, A., Vila-Rodriguez, F., Cole, J., Torres, I. J., Arumugham, S. S., Keramatian, K., Saraf, G., Lam, R. W., Chakrabarty, T., & Yatham, L. N. (2021). Efficacy of Active vs Sham Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 4(3), e210963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0963>
199. McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
200. Meron, D., Hedger, N., Garner, M., & Baldwin, D. S. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.012>
201. Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *NeuroImage*, 49(3), 2304–2310. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.044>
202. Mikoteit, T., Beck, J., Eckert, A., Hemmeter, U., Brand, S., Bischof, R., Holsboer-Trachsler, E., & Delini-Stula, A. (2014). High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology*, 231(15), 2955–2965. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3475-8>
203. Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the

- Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
204. Miron, J.-P., Jodoin, V. D., Lespérance, P., & Blumberger, D. M. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: Basic principles and future directions. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211042696. <https://doi.org/10.1177/20451253211042696>
205. Mitchell, P. B., Frankland, A., Hadzi-Pavlovic, D., Roberts, G., Corry, J., Wright, A., Loo, C. K., & Breakspear, M. (2011). Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 199(4), 303–309. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.088823>
206. Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. A. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disorders*, 10(1 Pt 2), 144–152. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
207. MKN-10. (1996). *Mezinárodní klasifikace nemocí-10. revize ; Duševní poruchy a poruchy chování: Diagnostická kritéria pro výzkum*. Psychiatrické centrum.
208. Moffa, A. H., Martin, D., Alonzo, A., Bennabi, D., Blumberger, D. M., Benseñor, I. M., Daskalakis, Z., Fregni, F., Haffen, E., Lisanby, S. H., Padberg, F., Palm, U., Razza, L. B., Sampaio-Jr, B., Loo, C., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109836. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109836>
209. Molaei-Ardekani, B., Márquez-Ruiz, J., Merlet, I., Leal-Campanario, R., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., Birot, G., Ruffini, G., Delgado-García, J.-M., & Wendling, F. (2013). Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: A computational modeling study. *Brain Stimulation*, 6(1), 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.006>

210. Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *The British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
211. Murray, C. J. L., Barber, R. M., Foreman, K. J., Abbasoglu Ozgoren, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., Abraham, J. P., Abubakar, I., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., Ackerman, I. N., Ademi, Z., Adou, A. K., Adsuar, J. C., Afshin, A., Agardh, E. E., Alam, S. S., ... Vos, T. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet (London, England)*, *386*(10009), 2145–2191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)
212. Mutz, J., Edgcumbe, D. R., Brunoni, A. R., & Fu, C. H. Y. (2018). Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *92*, 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015>
213. Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., Hurlemann, R., Fu, C. H. Y., & Young, A. H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, *364*, l1079. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1079>
214. Nelson, J., Klumparendt, A., Doebler, P., & Ehring, T. (2017). Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *210*(2), 96–104. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180752>
215. Nguyen, T. D., Hieronymus, F., Lorentzen, R., McGirr, A., & Østergaard, S. D. (2021). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *279*, 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.013>
216. NICE. (2014, září 24). *Overview | Bipolar disorder: Assessment and management | Guidance | NICE*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>

217. NICE. (2015a, srpen 26). *Overview | Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression | Guidance | NICE.* NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg530>
218. NICE. (2015b, prosinec 16). *Overview | Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression | Guidance | NICE.* NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542>
219. NICE. (2022, červen 29). *Overview | Depression in adults: Treatment and management | Guidance | NICE.* NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
220. Nikolin, S., Moffa, A., Razza, L., Martin, D., Brunoni, A., Palm, U., Padberg, F., Bennabi, D., Haffen, E., Blumberger, D. M., Salehinejad, M. A., & Loo, C. K. (2023). Time-course of the tDCS antidepressant effect: An individual participant data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 125, 110752. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110752>
221. Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(Pt 3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
222. Noda, Y., Silverstein, W. K., Barr, M. S., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Mulsant, B. H., Vigod, S. N., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2015). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: A systematic review. *Psychological Medicine*, 45(16), 3411–3432. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001609>
223. Novák, T. (2010). Bipolární porucha II – epidemiologie, diagnostika a léčba. *Psychiatrie pro praxi*, 11(1), 7–10.
224. Novák, T., Kostylkova, L., Bares, M., Hejzlar, M., Renka, J., Baumann, S., Laskov, O., & Klírova, M. (2024). Right Ventrolateral and Left Dorsolateral 10 Hz Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-On Treatment for Bipolar I and II Depression: A Double-Blind, Randomised, Three-Arm, Sham-Controlled Study.

The World Journal of Biological Psychiatry. In Press.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2357110>

225. Nuwer, M. R., Lehmann, D., da Silva, F. L., Matsuoka, S., Sutherling, W., & Vibert, J. F. (1999). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 15–20. Scopus.
226. Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry*, 25(5), 604–618. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.816269>
227. Olbrich, S., van Dinteren, R., & Arns, M. (2016). Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*, 72(3–4), 229–240. <https://doi.org/10.1159/000437435>
228. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.-U., Jönsson, B., CDBE2010 study group, & European Brain Council. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>
229. Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460(3), 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
230. Ozekes, S., Erguzel, T., Sayar, G. H., & Tarhan, N. (2014). Analysis of Brain Functional Changes in High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Clinical EEG and Neuroscience*, 45(4), 257–261. <https://doi.org/10.1177/1550059413515656>
231. Painold, A., Faber, P. L., Milz, P., Reininghaus, E. Z., Holl, A. K., Letmaier, M., Pascual-Marqui, R. D., Reininghaus, B., Kapfhammer, H.-P., & Lehmann, D. (2014). Brain electrical source imaging in manic and depressive episodes of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(7), 690–702. <https://doi.org/10.1111/bdi.12198>

232. Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin*, *101*(1), 127–145. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds004>
233. Palm, U., Hasan, A., Strube, W., & Padberg, F. (2016). tDCS for the treatment of depression: A comprehensive review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *266*(8), 681–694. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0674-9>
234. Papakostas, G. I. (2012). Surrogate markers of treatment outcome in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(6), 841–854. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001246>
235. Papakostas, G. I., & Fava, M. (2008). Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(4), 439–451. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/gipapakostas>
236. Parikh, S. V., Quilty, L. C., Ravitz, P., Rosenbluth, M., Pavlova, B., Grigoriadis, S., Velyvis, V., Kennedy, S. H., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Milev, R. V., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *61*(9), 524–539. <https://doi.org/10.1177/0706743716659418>
237. Parker, G. B., Graham, R. K., & Tavella, G. (2017). Is there consensus across international evidence-based guidelines for the management of bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(6), 515–526. <https://doi.org/10.1111/acps.12717>
238. Parker, G., & Fletcher, K. (2014). Differentiating bipolar I and II disorders and the likely contribution of DSM-5 classification to their cleavage. *Journal of Affective Disorders*, *152–154*, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.006>

239. Parker, G., & Paterson, A. (2014). Melancholia: Definition and management. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000024>
240. Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargalló, N., Falcón, C., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, Á., & Bartrés-Faz, D. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation*, 5(3), 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.006>
241. Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 9(3), 336–346. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
242. Perlman, K., Benrimoh, D., Israel, S., Rollins, C., Brown, E., Tunteng, J.-F., You, R., You, E., Tanguay-Sela, M., Snook, E., Miresco, M., & Berlim, M. T. (2019). A systematic meta-review of predictors of antidepressant treatment outcome in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 243, 503–515. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.067>
243. Phillips, J. L., Batten, L. A., Tremblay, P., Aldosary, F., & Blier, P. (2015). A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(8), pyv037. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv037>
244. Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5), 515–528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00171-9)
245. Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: Challenges and future directions. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)

246. Phillips, M. L., & Swartz, H. A. (2014). A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: Toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *The American Journal of Psychiatry*, *171*(8), 829–843. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13081008>
247. Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate Dysfunction in Depression: Toward Biomarkers of Treatment Response. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.166>
248. Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 225–246. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>
249. Pizzagalli, D. A., Webb, C. A., Dillon, D. G., Tenke, C. E., Kayser, J., Goer, F., Fava, M., McGrath, P., Weissman, M., Parsey, R., Adams, P., Trombello, J., Cooper, C., Deldin, P., Oquendo, M. A., McInnis, M. G., Carmody, T., Bruder, G., & Trivedi, M. H. (2018). Pretreatment rostral anterior cingulate cortex theta activity in relation to symptom improvement in depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *75*(6), 547–554. Scopus. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0252>
250. Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, *21*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
251. Rabinoff, M., Kitchen, C. M. R., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2011). Evaluation of Quantitative EEG by Classification and Regression Trees to Characterize Responders to Antidepressant and Placebo Treatment. *The Open Medical Informatics Journal*, *5*, 1–8. <https://doi.org/10.2174/1874431101105010001>
252. Razza, L. B., Afonso dos Santos, L., Borrione, L., Bellini, H., Branco, L. C., Cretaz, E., Duarte, D., Ferrão, Y., Galhardoni, R., Quevedo, J., Simis, M., Fregni, F., Correll, C. U., Padberg, F., Trevizol, A., Daskalakis, Z. J., Carvalho, A. F., Solmi, M., & Brunoni, A. R. (2020). Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes: An

- umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43, 514–524. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1169>
253. Razza, L. B., Moffa, A. H., Moreno, M. L., Carvalho, A. F., Padberg, F., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2018). A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.016>
254. Razza, L. B., Palumbo, P., Moffa, A. H., Carvalho, A. F., Solmi, M., Loo, C. K., & Brunoni, A. R. (2020). A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depression and Anxiety*, 37(7), 594–608. <https://doi.org/10.1002/da.23004>
255. Reid, S. A., Duke, L. M., & Allen, J. J. B. (1998). Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*, 35(4), 389–404. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3540389>
256. Rentzsch, J., Adli, M., Wiethoff, K., Gómez-Carrillo de Castro, A., & Gallinat, J. (2014). Pretreatment anterior cingulate activity predicts antidepressant treatment response in major depressive episodes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(3), 213–223. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0424-1>
257. Riedel, M., Möller, H.-J., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Kronmüller, K., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Schennach-Wolff, R., Henkel, V., & Seemüller, F. (2011). Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.007>
258. Rigonatti, S. P., Boggio, P. S., Myczkowski, M. L., Otta, E., Fiquer, J. T., Ribeiro, R. B., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European Psychiatry*, 23(1), 74–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.09.006>

259. Roberts, G., Green, M. J., Breakspear, M., McCormack, C., Frankland, A., Wright, A., Levy, F., Lenroot, R., Chan, H. N., & Mitchell, P. B. (2013). Reduced Inferior Frontal Gyrus Activation During Response Inhibition to Emotional Stimuli in Youth at High Risk of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *74*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.004>
260. Robinson, R. G., & Spalletta, G. (2010). Poststroke Depression: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *55*(6), 341–349. <https://doi.org/10.1177/070674371005500602>
261. Rohan, J. G., Carhuatanta, K. A., McInturf, S. M., Miklasevich, M. K., & Jankord, R. (2015). Modulating Hippocampal Plasticity with In Vivo Brain Stimulation. *Journal of Neuroscience*, *35*(37), 12824–12832. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-15.2015>
262. Rosa, M. A., & Lisanby, S. H. (2012). Somatic Treatments for Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.225>
263. Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
264. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
265. Rossini, D., Lucca, A., Magri, L., Malaguti, A., Smeraldi, E., Colombo, C., & Zanardi, R. (2010). A Symptom-Specific Analysis of the Effect of High-Frequency Left or Low-Frequency Right Transcranial Magnetic Stimulation over the

- Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression. *Neuropsychobiology*, 62(2), 91–97. <https://doi.org/10.1159/000315439>
266. Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., & Zangen, A. (2007). Three-Dimensional Distribution of the Electric Field Induced in the Brain by Transcranial Magnetic Stimulation Using Figure-8 and Deep H-Coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(1), 31. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31802fa393>
267. Ruffini, G., Wendling, F., Merlet, I., Molaee-Ardekani, B., Mekonnen, A., Salvador, R., Soria-Frisch, A., Grau, C., Dunne, S., & Miranda, P. C. (2013). Transcranial Current Brain Stimulation (tCS): Models and Technologies. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 21(3), 333–345. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2200046>
268. Ruuhonen, J., & Karhu, J. (2012). tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology*, 123(10), 2006–2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
269. Rush, A. J. (2007). The Varied Clinical Presentations of Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(Suppl.), 4–10.
270. Rush, A. J., Marangell, L. B., Sackeim, H. A., George, M. S., Brannan, S. K., Davis, S. M., Howland, R., Kling, M. A., Rittberg, B. R., Burke, W. J., Rapaport, M. H., Zajecka, J., Nierenberg, A. A., Husain, M. M., Ginsberg, D., & Cooke, R. G. (2005). Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Controlled Acute Phase Trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.025>
271. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Ninan, P. T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M. E., Kocsis, J. H., & Keller, M. B. (2003). The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 573–583. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01866-8)
272. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Ritz, L., Biggs, M. M., Warden, D., Luther, J. F., Shores-Wilson, K.,

- Niederehe, G., Fava, M., & STAR*D Study Team. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354(12), 1231–1242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052963>
273. Sackeim, H. (2001). The Definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*, 62(suppl 16), 10–17.
274. Santomauro, D. F., Herrera, A. M. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
275. Sauvaget, A., Tostivint, A., Etcheverrigaray, F., Pichot, A., Dert, C., Schirr-Bonnais, S., Clouet, J., Sellal, O., Mauduit, N., Leux, C., Cabelguen, C., Bulteau, S., & Riche, V.-P. (2019). Hospital production cost of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression. *Neurophysiologie Clinique*, 49(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.11.001>
276. Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42, 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
277. Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P. S., Dickstein, D. P., Malhi, G. S., Ha, T. H., Ha, K., Phillips, M. L., & McIntosh, A. M. (2012). Grey matter differences in bipolar disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disorders*, 14(2), 135–145. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x>
278. Senova, S., Cotovio, G., Pascual-Leone, A., & Oliveira-Maia, A. J. (2019). Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic

- stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation*, 12(1), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001>
279. Serretti, A., Chiesa, A., Calati, R., Perna, G., Bellodi, L., & De Ronchi, D. (2009). Common genetic, clinical, demographic and psychosocial predictors of response to pharmacotherapy in mood and anxiety disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 24(1), 1–18. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32831db2d7>
280. Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
281. Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., Cordeiro, Q., & Brunoni, André. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: An updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(9), 1443–1452. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000418>
282. Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 22(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
283. Sienaert, P., Lambrichts, L., Dols, A., & De Fruyt, J. (2013). Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: A systematic review. *Bipolar Disorders*, 15(1), 61–69. <https://doi.org/10.1111/bdi.12026>
284. Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B., & Wang, P. S. (2006). Suicide risk during antidepressant treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 41–47. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.41>

285. Sinyor, M., Levitt, A. J., Cheung, A. H., Schaffer, A., Kiss, A., Dowlati, Y., & Lanctôt, K. L. (2010). Does Inclusion of a Placebo Arm Influence Response to Active Antidepressant Treatment in Randomized Controlled Trials? Results From Pooled and Meta-Analyses. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(3), 4632. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04516blu>
286. Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Maser, J. D., & Endicott, J. (2000). Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 229–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
287. Sonmez, A. I., Camsari, D. D., Nandakumar, A. L., Voort, J. L. V., Kung, S., Lewis, C. P., & Croarkin, P. E. (2019). Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *273*, 770–781. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041>
288. Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., Mendlewicz, J., & Depression (GSRD), T. G. for the S. of R. (2007). Clinical Factors Associated With Treatment Resistance in Major Depressive Disorder: Results From a European Multicenter Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(7), 2761.
289. Souery, D., Serretti, A., Calati, R., Oswald, P., Massat, I., Konstantinidis, A., Linotte, S., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2011). Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: Effect of continuation or switching strategies. A randomized open study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *12*(5), 364–375. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.590225>
290. Spearing, M. K., Post, R. M., Leverich, G. S., Brandt, D., & Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): The CGI-BP. *Psychiatry Research*, *73*(3), 159–171. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(97)00123-6)
291. Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., D. Repella, J., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency

- rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1133–1141. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01065-9)
292. Spronk, D., Arns, M., Barnett, K. J., Cooper, N. J., & Gordon, E. (2011). An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 128(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.021>
293. Stade, E., & Iosifescu, D. V. (2016). Using Electroencephalography for Treatment Guidance in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(5), 411–422. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.002>
294. Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
295. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M. L., Sussman, J. E., & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorders*, 14(4), 313–325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>
296. Strakowski, S. M., Eliassen, J. C., Lamy, M., Cerullo, M. A., Allendorfer, J. B., Madore, M., Lee, J.-H., Welge, J. A., DelBello, M. P., Fleck, D. E., & Adler, C. M. (2011). Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Activation in Bipolar Mania: Evidence for Disruption of the Ventrolateral Prefrontal-Amygdala Emotional Pathway. *Biological Psychiatry*, 69(4), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.019>
297. Tadić, A., Wagner, S., Schlicht, K. F., Peetz, D., Borysenko, L., Dreimüller, N., Hiemke, C., & Lieb, K. (2011). The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.011>

298. Tavares, D. F., Myczkowski, M. L., Alberto, R. L., Valiengo, L., Rios, R. M., Gordon, P., de Sampaio-Junior, B., Klein, I., Mansur, C. G., Marcolin, M. A., Lafer, B., Moreno, R. A., Gattaz, W., Daskalakis, Z. J., & Brunoni, A. R. (2017). Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*, 42(13), Article 13. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.26>
299. Tee, M. M. K., & Au, C. H. (2020). A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Bipolar Disorder. *Psychiatric Quarterly*, 91(4), 1225–1247. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09822-6>
300. Teng, S., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., He, B., McClure, M. A., & Mu, Q. (2017). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *European Psychiatry*, 41(1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.002>
301. Thase, M., & Rush, J. (1997). When at First You Don't Succeed: Sequential Strategies for Antidepressant Nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 13), 23–29.
302. Theleritis, C., Sakkas, P., Paparrigopoulos, T., Vitoratou, S., Tzavara, C., Bonaccorso, S., Politis, A., Soldatos, C. R., & Psarros, C. (2017). Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *The Journal of ECT*, 33(3), 190. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000387>
303. Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R. H., Lebowitz, B., McGrath, P. J., Shores-Wilson, K., Biggs, M. M., Balasubramani, G. K., & Fava, M. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>

304. Ulrich, G., Renfordt, E., Zeller, G., & Frick, K. (1984). Interrelation between Changes in the EEG and Psychopathology under Pharmacotherapy for Endogenous Depression. *Pharmacopsychiatry*, 17(6), 178–183. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017433>
305. van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>
306. Van, H. L., Schoevers, R. A., & Dekker, J. (2008). Predicting the Outcome of Antidepressants and Psychotherapy for Depression: A Qualitative, Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 16(4), 225–234. <https://doi.org/10.1080/10673220802277938>
307. van Calker, D., Zobel, I., Dykieriek, P., Deimel, C. M., Kech, S., Lieb, K., Berger, M., & Schramm, E. (2009). Time course of response to antidepressants: Predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 114(1), 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.023>
308. van Loo, H. M., de Jonge, P., Romeijn, J.-W., Kessler, R. C., & Schoevers, R. A. (2012). Data-driven subtypes of major depressive disorder: A systematic review. *BMC Medicine*, 10(1), 156. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-156>
309. Voineskos, D., Blumberger, D. M., Rogasch, N. C., Zomorodi, R., Farzan, F., Foussias, G., Rajji, T. K., & Daskalakis, Z. J. (2021). Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2306–2316. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.008>
310. Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–

- 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
311. Wellington, K., & Perry, C. M. (2001). Venlafaxine extended-release: A review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs*, 15(8), 643–669. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115080-00007>
312. WHO. (2023). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
313. Widge, A. S., Bilge, M. T., Montana, R., Chang, W., Rodriguez, C. I., Deckersbach, T., Carpenter, L. L., Kalin, N. H., & Nemeroff, C. B. (2019). Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 44–56. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121358>
314. Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: A neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *The lancet. Psychiatry*, 3(5), 472–480. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00579-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00579-9)
315. Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
316. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

317. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, *133*(5), 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
318. Yu, T., Chen, W., Huo, L., Luo, X., Wang, J., & Zhang, B. (2023). Association between daily dose and efficacy of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex in depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *325*, 115260. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115260>
319. Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. *The Neuroscientist*, *16*(3), 285–307. <https://doi.org/10.1177/1073858409336227>
320. Zhang, J. J., Bai, Z., & Fong, K. N. K. (2024). Methodological considerations of priming repetitive transcranial magnetic stimulation protocols in clinical populations. *General Psychiatry*, *37*(1), e101237. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101237>

8.0. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA DISERTAČNÍ PRÁCE

A) Publikace s IF, vztahující se k disertační práci:

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. Neurostimulation Methods in the Treatment of Depression: A Comparison of rTMS, tDCS, and Venlafaxine Using a Pooled Analysis of Two Studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021, 2021(17), 1713-1722. ISSN 1178-2021. DOI: 10.2147/NDT.S303226. (IF 3.2)

BAREŠ, M., BRUNOVSKÝ, M., STOPKOVÁ, P., HEJZLAR, M., NOVÁK, T. Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) Versus Venlafaxine ER In The Treatment Of Depression: A Randomized, Double-Blind, Single-Center Study With Open-Label, Follow-Up. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019, 2019(15), 3003-3014. ISSN 1176-6328. DOI: 10.2147/NDT.S226577. (IF 3.2)

BAREŠ, M., NOVÁK, T., VLČEK, P., HEJZLAR, M., BRUNOVSKÝ, M. Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *International Journal of Psychophysiology*. 2019, 143(September), 1-8. ISSN 0167-8760. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006. (IF 3.0)

NOVÁK, T., KOSTÝLKOVÁ, L., BAREŠ, M., RENKOVÁ, V., HEJZLAR, M., RENKA, J., BAUMANN, S., LASKOV, O., KLÍROVÁ, M. Right Ventrolateral and Left Dorsolateral 10 Hz Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-On Treatment for Bipolar I and II Depression: a Double-Blind, Randomised, Three-Arm, Sham-Controlled Study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2024, DOI: 10.1080/15622975.2024.2357110. In Press. (IF 3.1)

KLÍROVÁ, M., HEJZLAR, M., KOSTÝLKOVÁ, L., MOHR, P., ROKYTA, R., NOVÁK, T. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex Modulates Cortical Excitability But not Pain Perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020, 14(May), "Article Number: 27". ISSN 1662-5137. DOI: 10.3389/fnsys.2020.00027. (IF 3.0)

B) Publikace bez IF, vztahující se k předkládané disertační práci:

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., RENKA, J., BAREŠ, M. Neurostimulační metody (ECT, rTMS, tDCS) v léčbě depresivní poruchy - pokračovací a profylaktická léčba. *Psychiatrie*. 2018, **22**(1), 15-21. ISSN 1211-7579.

BAREŠ, M., NOVÁK, T., HEJZLAR, M., RENKA, J., HÖSCHL, C. Rezistentní deprese I: epidemiologie, klasifikace, rizikové faktory a pseudorezistence. *Psychiatrie*. 2016, **20**(4), 178-186. ISSN 1211-7579.

BAREŠ, M., NOVÁK, T., HEJZLAR, M., RENKA, J., HÖSCHL, C. Rezistentní deprese II: základní principy a strategie léčby. *Psychiatrie*. 2017, **21**(1), 18-26. ISSN 1211-7579.

C) Vybraná abstrakta přednášek a posterů

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. Neurostimulační metody v léčbě depresivní poruchy – pokračovací a profylaktická léčba. Mikulov, 13.06.2018 - 16.06.2018. *XII. sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 13.-16. června 2018, hotel Galant – Mikulov*. 2018, 37.

HEJZLAR, M., BRUNOVSKÝ, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. Časná změna depresivních příznaků hodnocených subjektivní škálou v predikci odpovědi na antidepressiva. *60. Česko–slovenská psychofarmakologická konference*. Jeseník ČR. 10.01.2018 - 14.01.2018.

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. Léčba poruch nálady ve vyšším věku: terapie neurostimulačními metodami. 12.06.2019 - 15.06.2019. *Psychiatrie*. 2019, **23**(Suppl. 2), 35-36. ISSN: 1211-7579.

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. RTMS and TDCS compared to venlafaxine in the treatment of depression: A Pooled Analysis of 2 studies. *DGPPN Congress 2019*. Berlín, Německo. 27.11.2019 - 30.11.2019.

HEJZLAR, M., NOVÁK, T., BAREŠ, M. Neurostimulační metody v léčbě poruch nálady: tDCS vs rTMS vs venlafaxin v léčbě deprese. Mikulov, 15.06.2022 - 18.06.2022. *XIV. sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 15.-18. června 2022, hotel Galant – Mikulov*. 2022, 67.

9.0. PŘÍLOHY

– ORIGINÁLNÍ PRÁCE ZAŘAZENÉ DO DISERTAČNÍ PRÁCE