Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Neurostimulační metody v léčbě poruch nálady

Neurostimulation methods in the treatment of mood disorders

Praha, 2024 MUDr. Martin Hejzlar

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školicí pracoviště: Národní ústav duševního zdraví,

Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK

Autor: MUDr. Martin Hejzlar

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

Školitel konsultant: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Oponenti:
……

……

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba se koná dne..... v ...…….…….hod.

kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

ABSTRAKT

Úvod: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) jsou předmětem klinického a výzkumného zájmu na poli léčby deprese. 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 přidat další informace o klinické významnosti časné změny prefrontální kordance jako prediktoru odpovědi na antidepresivní léčbu. **Metody:** Ve studii 1 (n = 57) jsme porovnávali 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. 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 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.

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

ABSTRACT

Background: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) are the subject on clinical and research field on the treatment of depression. 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 left anodal tDCS, low-frequency (LF) rTMS applied on right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFK) and VNF in treatment course of major depressive disorder (MDD). 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:** Study 1 suggest that tDCS and VNF are similarly effective in the acute treatment of unipolar depression. 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 MDD. In study 3, we did not detect superiority of the 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 MDD. 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.

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

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BP – bipolární afektivní porucha
BDE – depresivní epizoda v rámci bipolární afektivní poruchy
BDI-SF – Beckova škála pro hodnocení deprese – zkrácená verze
CGI – Škála celkového klinického dojmu
CGI-BD – Celkový klinický dojem modifikovaný pro bipolární poruchu
CI – konfidenční interval, interval spolehlivosti
DLPFK – dorsolaterální prefrontální kůra
DMPFK – dorsomediální prefrontální kůra
DP – depresivní porucha
DSM-4 – Diagnostický a statistický manuál, 4. revize
ECT – elektrokonvulzivní terapie
EEG – elektroencefalografie
ES – velikost účinku (effect size)
FAA1/2 – frontální alfa1, alfa2 asymetrie
HF – vysokofrekvenční (high frequency)
IF – impakt faktor
ITT – počet zamýšlených k léčbě (intention-to-treat)
LF – nízkofrekvenční (low frequency)
LDL PFK – levá dorsolaterální prefrontální kůra
M.I.N.I. – Mini Mezinárodní Neuropsychiatrické Interview
MADRS – Montgomeryho-Åsbergové škála hodnocení deprese
MMRM – model smíšených efektů pro opakované měření
NIBS – neinvazivní mozková stimulace
NNT – počet potřebných k léčbě
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
PFC – prefrontální theta kordance
PFCC – změna prefrontální theta kordance
PFK – prefrontální kortex/kůra
PPV – pozitivní prediktivní hodnota
QEEG – kvantitativní elektroencefalografie
QIDS-SR – Rychlý inventář depresivních příznaků – sebehodnocení

RCT – randomizovaná kontrolovaná studie
ROC analýza – analýza křivky operační charakteristiky přijímače
rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace
RVL PFK – pravá ventrolaterální prefrontální kůra
SD – směrodatná odchylka (standard deviation)
SE – sensitivita
SNRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SP – specificita
SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
VLPFK – ventrolaterální prefrontální kůra
VMPFK – ventromediální prefrontální kůra
VNF (ER) – venlafaxin (s prodlouženým uvolňováním)
YMRS – Youngova škála hodnocení mánii

Obsah

1. Úvod 9
2. Hypotézy a cíle práce 13
3. Materiály a metodika 14
4. Výsledky 23
5. Diskuze, komentář souboru prací 30
6. Závěr 32
7. Seznam literatury 33
8. Seznam publikací autora 40

1. ÚVOD

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. Používané léčebné přístupy farmakologické, biologické nefarmakologické (např. elektrokonvulzivní terapie (ECT)), ev. psychoterapeutické – dosahují odpovědi u ½ až ⅔ pacientů (Bauer et al. 2017). Dostupná terapie je navíc často špatně snášená a je spojená s vysokou mírou přerušení léčby. Míra dosažení odpovědi na léčbu nebývá dostatečná, objevují se časté relapsy či rekurence epizod poruchy nálady (Li et al. 2021). Přestože jsou farmakoterapie a psychoterapie (kognitivně-behaviorální terapie) léčbami první volby (Parikh et al. 2016; Fountoulakis et al. 2017), značná část pacientů nedosahuje zlepšení stavu navzdory adekvátně nastaveným parametrům terapie (Geddes a Miklowitz 2013). 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. Je na místě hledání a hodnocení nových terapeutických přístupů, klinicky relevantních prediktorů odpovědi na antidepresivní terapii, ev. kombinací dříve používaných postupů (Papakostas 2012).

Vzhledem k limitovaným výsledkům dostupné léčby se v posledních dekádách zvyšuje zájem o použití neinvazivních neurostimulačních metod (NIBS) v léčbě poruch nálady. Jde o nefarmakologické, biologické intervence, které užívají aplikaci elektrického proudu nebo magnetického pole na vybrané oblasti mozku s cílem ovlivnění funkce nervových síti a vyvolání neuroplastických změn. Mezi nejrozšířenější modality NIBS patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) (Brunoni et al. 2019).

RTMS je metoda založená na principu elektromagnetické indukce. Magnetický stimulátor prostřednictvím elektromagnetické cívky generuje pulzy magnetického pole, které v kortikálních oblastech pod cívkou vytváří lokální sekundární elektrické proudy ovlivňující aktivitu neuronů. Účinnost nízkofrekvenční (LF) i vysokofrekvenční (HF) rTMS stimulace je považována u DP delší dobu za prokázanou. V případě bipolární deprese (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. 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).

Klinické racionále užití neurostimulačních technik spočívá v modulaci těch neuronální oblastí, které vykazují při chorobných stavech potenciálně reverzibilní změny aktivity. U pacientů s DP a BP byly za využití neurozobrazovacích a neurofyziologických metod identifikovány abnormality mozkových struktur v oblastech prefrontálního kortexu (PFK), amygdaly, striata, hipokampu, parahipokampálního gyru a rafeového jádra, dále byly popsány nálezy zvětšeného objemu postranních mozkových komor a hyperintenzity subkortikální šedé hmoty ve srovnání se zdravými kontrolami (Kempton et al. 2011). Za pomoci funkčních zobrazovacích metod byly detekovány změny metabolismu v oblastech dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFK), ventrolaterálního prefrontálního kortexu (VLPFK) a změny metabolismu předního cingula (Pizzagalli a Roberts 2022). Objevují se též abnormity v subkortikálních oblastech – bazálních gangliích, thalamu, mozečku dysfunkce mediální PFK a orbitofrontální kůry (OFK) (Hiser a Koenigs 2018).

Pro využití neurostimulačních metod v léčbě poruch nálady je nosná a v posledních letech zdůrazňovaná kritická role PFK v depresivních stavech (Pizzagalli a Roberts 2022). Tato oblast je centrem frontoparietální sítě, jež je zapojena do procesů jako je rozhodování, zaměření pozornosti a tvorby pracovní paměti. Hypoaktivita frontoparietální oblasti je asociována se zvýšenou aktivitou defaultní mozkové sítě, která může navozovat depresivní chování a kognitivní zpracování (negativní sebehodnocení a ruminace). 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 (Phillips a Swartz 2014).

Pouze ojedinělé práce v psychiatrické odborné literatuře komentují srovnání účinnosti tDCS se zavedenými antidepresivními postupy. Též údaje srovnávající vzájemně tDCS a rTMS v léčbě deprese byly v době provedení našich studií relativně nedostatečné. 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 et al. 2019a) a analýzu porovnávající účinnost a snášenlivost LF-rTMS pravého DLPFK, levé anodální

tDCS a konvenční léčby VNF v léčbě DP (Hejzlar et al. 2021). Dále jsou v disertační práci prezentovány výsledky 4týdenní dvojitě slepé, randomizované, placebovou stimulací kontrolované, paralelní studie (3 větve) srovnávající účinnost 10Hz rTMS stimulace levého DLPFK (konvenčně využívaná oblast pro aplikaci rTMS), pravého VLPFK (jako nového cíle v léčbě) s placebovou stimulací v add-on léčbě k zavedené a stabilní farmakologické terapii u pacientů s BDE (Novák et al. 2024).

V klinické praxi však často čelíme situaci, kdy je dosažení odpovědi nebo remise na zvolené terapii deprese značně nejisté a k vyhodnocení účinku léčby potřebujeme (nemalý) čas. Absence schopnosti předpovědět výsledek léčby pacienty vystavuje potenciálním rizikům – nejen zpoždění účinné léčby a delšímu průběhu deprese včetně zvýšeného rizika suicidia, ale také poškození v oblasti sociální, finanční či partnerské. Zpoždění účinné léčby je spojené s horší prognózou průběhu nemoci. Vcelku jasně je prokázaný inverzní vztah mezi délkou trvání epizody a výsledkem léčby (odpověď nebo remise) (Kraus et al. 2019). Další cestou ke zlepšení výsledků terapie poruch nálady je identifikace klinicky relevantních biomarkerů, prediktorů odpovědi na antidepresivní terapii, tj. nalezení faktorů, které přímo souvisí s výsledkem terapeutické intervence.

Klinický význam predikce odpovědi na léčbu vedl k intenzivnímu výzkumu možných genetických, klinických, sociodemografických, neurozobrazovacích či neurofyziologických prediktorů (Widge et al. 2019; Kraus et al. 2019). 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 2013).

Mezi modality vhodné k využití pro predikci odpovědi léčby deprese patří elektroencefalografie (EEG). Má výhodu v široké dostupnosti, nízkých ekonomických nákladech a relativním pohodlí pro pacienty během vlastního vyšetření. 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 (Widge et al. 2019).

Jako slibná v predikci odpovědi na léčbu se jeví tzv. QEEG kordance, která založena na počítačovém zpracování EEG signálu a výpočtu vztahu normalizovaného absolutního a relativního výkonového spektra povrchových elektrod. K dispozici jsou studie s depresivními pacienty, které u respondérů na léčbu zaznamenaly pokles theta kordance v PFK oblastech ve srovnání s výchozí hodnotou již 48 hodin až 1 týden po zahájení léčby (Bares et al. 2010;

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 et al. 2017; de la Salle et al. 2020). Navíc se jako slibný nástroj tento QEEG parametr jeví též v predikci odpovědi na antidepresivní protokoly rTMS (Bares et al. 2015a; Hunter et al. 2018) či tDCS (Bareš a Brunovský 2022). Ne všechny studie však popisují nález časného snížení PFC u respondérů po antidepresivní léčbě (Baskaran et al. 2018). 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).

Zpřesnění prediktivního významu změny prefrontální kordance je otázkou dalšího výzkumu, ke kterému přispíváme studií zařazenou v této práci. Prezentujeme studii vycházející z vlastních dat u pacientů na antidepresivní 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 antidepresivy a jejich účinnost při predikci odpovědi na léčbu (Bares et al. 2019b).

2. HYPOTÉZY A 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), sjednocujícím tématem práce je léčba poruch nálady pomocí neurostimulačních technik v kombinaci s hodnocením predikce odpovědi na antidepresivní terapii.

První dvě studie se zabývají srovnáním a hodnocením účinnosti a snášenlivosti léčby DP pomocí tDCS a rTMS v komparaci se standardní léčbou antidepresivem VNF. V první práci se jednalo o hodnocení účinnosti a snášenlivosti anodální tDCS aplikované na DLPFK vlevo, studie byla publikována v časopise Neuropsychiatric Disease and Treatment v roce 2019 (Bares et al. 2019a). 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; práce byla publikována v roce 2021 v Neuropsychiatric Disease and Treatment (Hejzlar et al. 2021). Třetí práce ve třech větvích hodnotí rozdílné protokoly rTMS jako přídatnou léčbu k zavedené farmakoterapii BDE, publikace vyšla v časopise The World Journal of Biological Psychiatry v roce 2024 (Novák et al. 2024). Čtvrtá studie analyzuje predikční potenciál vybraných EEG parametrů (zaměřením na časnou změnu prefrontální kordance a okcipitální alfa asymetrii) během antidepresivní léčby u pacientů s DP (Bares et al. 2019b).

Stanovené hypotézy:
H01: redukce depresivních symptomů stejně jako podíl respondérů na léčbu nejsou odlišné mezi oběma testovanými terapiemi (tDCS, VNF) na konci akutní fáze léčby;
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;
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.

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 antidepresivní léčby.

3. MATERIÁLY A METODIKA

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. Metodika

Jednalo se o monocentrickou, randomizovanou, 4týdenní, dvojitě zaslepenou studii s otevřeným 8týdenním sledováním.

3.1.2. Studijní populace

Do studie bylo zařazeno 57 subjektů (36 žen, 21 mužů, průměrný věk 45,6 ± 2,3 let) s diagnózou DP (rekurentní nebo první epizoda) bez psychotických příznaků podle kritérií DSM-4 Americké psychiatrické asociace (DSM-4 1994), ve věku 18 až 64 let, kteří dosáhli celkového skóre alespoň 25 bodů ve škále hodnocení deprese dle Montgomeryho-Åsbergové (MADRS) (Montgomery a Åsberg 1979) a ≥ 4 bodů dle škály Celkového klinického dojmu (CGI) (Guy 1976).

3.1.3. Léčba

A) Skupina tDCS (tDCS + placebo kapsle)

Vlastní stimulace byla prováděna pomocí přístroje HDCkit (Newronika s.r.l., Itálie, distribuce Magstim). Anodové a katodové elektrody o velikosti 5×5 cm byly umístěny 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 1x denně v délce 30 min/sezení. Prvních 20 sezení (4týdenní, dvojitě 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 VNF užívali toto SNRI antidepresivum 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. 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).

3.1.4. Hodnocení klinického stavu

Depresivní příznaky a celkový klinický stav byly hodnoceny 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).

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 ≥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 antidepresivní léčby z důvodu podstatného zhoršení klinického stavu v rámci sledování.

3.1.5. 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 skóru ve škále MADRS po 4. týdnech léčby) byl analyzován nepárovým t-testem s Welchovou korekcí.

Změny skórů 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 korekce (G-G) a Fisherovým LSD post hoc testem. Četnost respondérů, remitérů, výskyt nežádoucích účinků, přerušení 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%.

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

3.2.1. Metodika

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. Analyzovali jsme „poolované" údaje z našich dvou čtyřtýdenních, dvojitě zaslepených, randomizovaných studií (EUDRACT č. 2005-000826-22 a EUDRACT č. 2015-001639-19) (Bares et al. 2009; 2019a).

3.2.2. Studijní populace

Analýza zahrnula celkem 117 pacientů, kteří se zúčastnili obou studií; z nichž 84 (72 % vzorku) byly ženy. Hlavním kritériem zařazení 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). Výchozí skóre deprese bylo stanoveno podle MADRS >20 bodů ve studii s rTMS a >25 bodů ve studii s tDCS. Dalšími kritérii pro zařazení do studie byl věk (18-65 let), pravorukost a nepřítomné kontraindikace léčby s využitím tDCS/rTMS.

3.2.3. Studijní léčba

První studie zahrnutá v analýze 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. Denní dávka VNF mohla být každých 5 dní zvýšena o 75 mg na maximálně 375 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).

3.2.4. Klinické hodnocení

Hodnocení psychopatologie prováděli psychiatři před vysazením vstupní medikace (před „wash outem“), na začátku léčby a pak každý týden až do 4. týdne. Primárním výsledkem byla změna skóre MADRS od výchozího stavu do 4. týdne (Montgomery a Åsberg 1979). Sekundární výsledky byly stanoveny následovně: změna skóre MADRS během jednotlivých studijních vizit; dosažení odpovědi na léčbu (≥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).

3.2.5. 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.

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

3.3.1. Metodika

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).

3.3.2. Studijní populace

Do studie byli přijímáni 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 a 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.

3.3.3. 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 pacienti užívali antidepresiva, bylo možné jejich vysazení. Po ukončení screeningového období proběhlo hodnocení stavu pomocí objektivních a sebehodnotících psychiatrických škál. Participanti byli randomizováni (v poměru 1:1:1) do jedné ze tří léčebných skupin:

1) RVL rTMS: aktivní 10Hz rTMS aplikovaná na pravý VLPFK (Broadmannova 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 DLPFK (BA 46), 100 % motorického prahu, 10 minut; 1200 pulsů na sezení; 20 sezení
3) placebo rTMS se shamovou cívkou aplikovaná náhodně na levý DLPFK nebo na pravý VLPFK; 20 sezení

b) 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 (Klírová et al. 2020).

3.3.4. 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 (≥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.

3.3.5. 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.

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

3.4.1. Metodika

Studie je zaměřena na hodnocení účinnosti identifikovaných EEG prediktorů na počátku léčby deprese a jejich změny v prvním týdnu při predikci odpovědi

na antidepresivní terapii. Naše analýza zkoumala údaje 103 pacientů z databáze PCP/NUDZ, navazuje na předcházející studie věnující se predikci odpovědi v léčbě deprese (Bares et al. 2015b; 2017).

3.4.2. Studijní populace

Zařazení účastníci byli hospitalizováni 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 MADRS (Montgomery a Åsberg 1979) a ≥ 4 body ve škále CGI (Guy 1976). Všichni pacienti byli praváci.

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).

3.4.3. 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). 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.

3.4.4. 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. Artefakty byly odstraněny pomocí 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.

K výpočtu absolutního výkonu (μV2) 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 a Huang 2012). 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 profesorem Leuchterem (Leuchter et al. 1994). Tento algoritmus normalizuje výkon v obou elektrodových místech a frekvenčních pásmech. 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.

3.4.5. Statistické metody a analýza dat

Primárním hodnoceným výsledkem bylo dosažení odpovědi na léčbu, definované jako snížení skóre MADRS o ≥ 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 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 zvlášť 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), specificita (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.

4. VÝSLEDKY

4.1. STUDIE 1:

Primární výsledky, účinnost léčby

Analýza (ITT) zahrnula 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 1.**

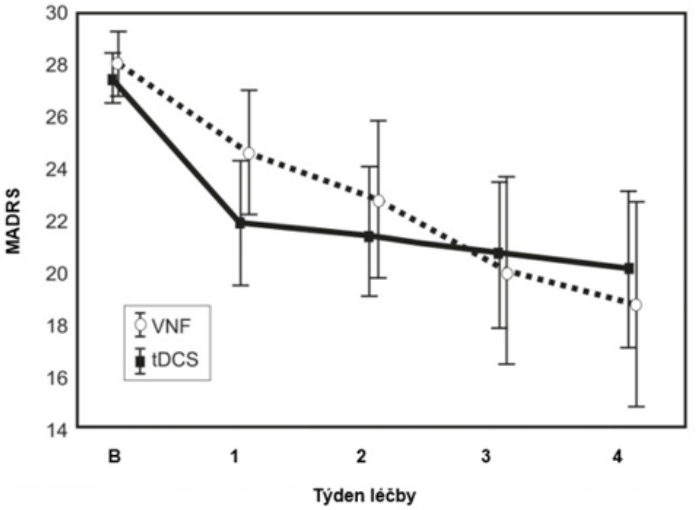
Rozdíly mezi skupinami jsme nezjistili ani u hodnotících škál CGI, QIDS-SR a BDI-SF. U obou léčených skupin došlo k významnému snížení skóre ve všech zmíněných škálách. Míra dosažení klinické odpovědi či remise se mezi skupinami tDCS a VNF nelišila. Číselné údaje a NNT pro odpověď na VNF ve srovnání s tDCS jsou zobrazeny v **Tabulce 1.** Užívané průměrné dávky VNF se u respondérů (200 ± 49 mg) a non-respondérů (234 ± 72 mg) také významně statisticky nelišily (p=0,17).

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 přerušení léčby bylo zhoršení klinického stavu nebo rozhodnutí pacienta nepokračovat ve studii. Míra přerušení léčby se mezi skupinami nelišila (tDCS: n=6 (21 %); VNF: n=6 (21 %), p=1,00).

4.1.2. Závěr 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.

Graf 1. 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 et al., 2019a

Tabulka 1. 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: [a]Fisherův exaktní test, [b]Pro 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 et al., 2019a

4.2. STUDIE 2:

4.2.1. Účinnost, 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, 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).

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). 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 2**).

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 2**). 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).

4.2.2. 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.

Tabulka 2. Míra dosažení odpovědi a remise v léčených skupinách

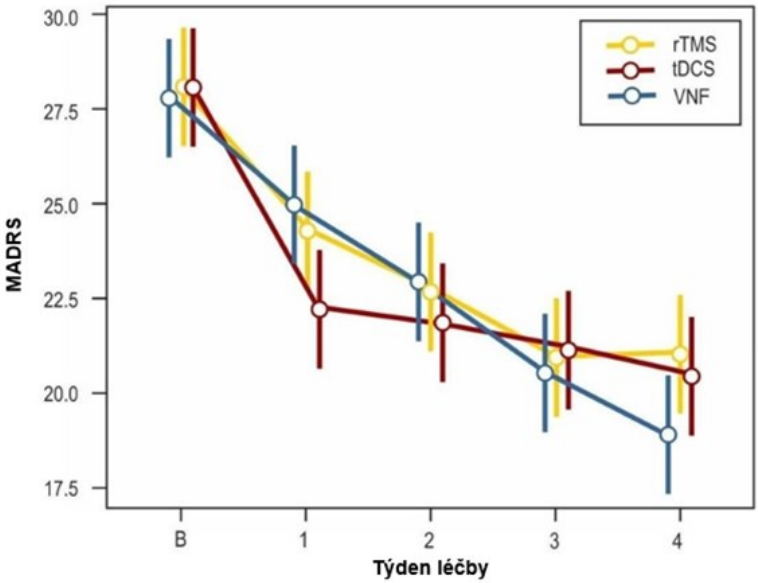
	VNF (n = 59)	rTMS (n=29)	tDCS (n=29)	p[a]
Odpověď na léčbu % (N)	41 % (24)	31 % (9)	24 % (7)	0.28
Remise % (N)	27 % (16)	17 % (5)	17 % (5)	0.44

Poznámka: [a]Chi-kvadrát test. **Zkratky:** rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace; tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, VNF – venlafaxin

Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

Graf 2.

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



Poznámky: Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

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

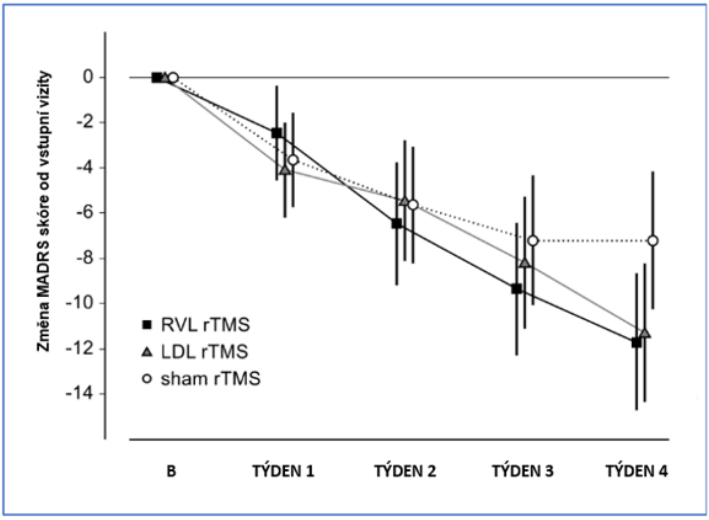
Upraveno podle Hejzlar et al., 2021

4.3. STUDIE 3

4.3.1. Účinnost, primární výsledky

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, viz **Graf 3**. 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_{corr}= 0,3; LDL vs. sham -4,07, 95%CI -10,24 až 2,10, t= -1,84, p_{corr}= 0,4). 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 3**.

Graf 3. 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

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 3**. 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).

Tabulka 3. 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 $\chi 2$ 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

4.3.2. 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 antidepresivní léčba. Vzhledem k tomu, že nemůžeme poukázat ani na významnou účinnost konvenční DLPFK rTMS, zůstává přínos těchto intervencí z pohledu naší studie nejasný.

4.4. STUDIE 4

4.4.1. Nálezy EEG parametrů související s odpovědí na léčbu

a) 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 4**).

b) Změna prefrontální theta kordance v 1. týdnu

Přestože jsme nepozorovali vliv interakce skupina x léčba (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 4**.

Tabulka 4. Hodnoty identifikovaných EEG prediktorů u respondérů a non-respondérů (celý vzorek)

Prediktor	Respondéři	Non-respondéři	p
PFCC	-0,16 ± 0,37	0,09 ± 0,28	< 0,001[a]
OAA1C	-0,03 ± 0,19	0,08 ± 0,21	0,005[a]
OAA2C	-0,01 ± 0,18	0,10 ± 0,22	0,005[a]

Údaje jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka.

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

Upraveno podle Bares et al., 2019b

4.4.2. 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 antidepresivní léčbu, byť její reálný klinický přínos v predikci výsledku léčby deprese musí být ověřen dalšími studiemi.

5. DISKUZE, KOMENTÁŘ K SOUBORU PRACÍ

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 (Li et al. 2021). Ve 4 studiích, na kterých jsem se podílel jako první autor či spoluautor (Bares et al. 2019a; Hejzlar et al. 2021; Novák et al. 2024; Bares et al. 2019b), 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 et al. 2015a; 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 DLPFK proti léčbě VNF v terapii DP (Bares et al. 2019a). Jednalo se o monocentrickou, randomizovanou, 4týdenní, dvojitě zaslepenou studii s otevřeným 8týdenním sledováním, která porovnávala tDCS proti SNRI antidepresivu 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 antidepresivy atd.), zhodnotit účinnost tDCS při augmentaci různých antidepresiv, 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 vč. recentně publikovaných metaanalýz, které se tématu srovnání efektivity a přijatelnosti NIBS v léčbě poruch nálady též věnují (Razza et al. 2020; Li et al. 2021; Hyde et al. 2022). 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 porovnávající účinnost 10Hz rTMS pravé VLPFK, levé DLPFK a placebové rTMS jako doplňkové léčby („add-on treatment“) pacientů s BP (zahrnut 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 léčby 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 (Bares et al. 2019b). 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 antidepresivní odpovědi. Na datech od 103 pacientů byl replikován nález predikční účinnosti PFCC pro obě skupiny antidepresiv. 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 antidepresiva byla hodnocena jako střední, zatímco predikční schopnosti OAA1C a OAA2C se zdají být pouze mírné.

6. ZÁVĚR

Přestože jsou afektivní poruchy (DP, BP) závažná a velmi rozšířená psychiatrická onemocnění, aktuální terapeutické možnosti nepřináší řadě pacientů dostatečnou úlevu. 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 přínosných prediktorů odpovědi na antidepresivní terapii.

Tematicky se zabýváme optimalizací léčby DP a BP za využití relativně nových technologií a hledání markerů odpovědi na antidepresivní 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 pomocí časné změny PFC.

Výsledky prezentovaných studií jsou k dispozici v originálním znění ve formě publikací v zahraničních impaktovaných časopisech, 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.

7. SEZNAM LITERATURY:

1. ARNS, Martijn, Gerard BRUDER, Ulrich HEGERL, Chris SPOONER, Donna M. PALMER, Amit ETKIN, Kamran FALLAHPOUR, Justine M GATT, Laurence HIRSHBERG a Evian GORDON, 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* [online]. **127**(1), 509–519. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2015.05.032

2. BAHJI, A., E. R. HAWKEN, A. A. SEPEHRY, C. A. CABRERA a G. VAZQUEZ, 2019. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* [online]. **139**(3), 214–226. ISSN 1600-0447. Dostupné z: doi:10.1111/acps.12994

3. BARES, Martin, Martin BRUNOVSKY, Tomas NOVAK, Miloslav KOPECEK, Pavla STOPKOVA, Peter SOS a Cyril HÖSCHL, 2015a. 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* [online]. **46**(2), 73–80. ISSN 1550-0594. Dostupné z: doi:10.1177/1550059413520442

4. BARES, Martin, Martin BRUNOVSKY, Tomas NOVAK, Miloslav KOPECEK, Pavla STOPKOVA, Peter SOS, Vladimir KRAJCA a Cyril HÖSCHL, 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* [online]. **20**(7), 459–466. ISSN 0924-977X. Dostupné z: doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.007

5. BARES, Martin, Martin BRUNOVSKY, Pavla STOPKOVA, Martin HEJZLAR a Tomas NOVAK, 2019a. 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* [online]. **15**, 3003–3014. ISSN 1176-6328. Dostupné z: doi:10.2147/NDT.S226577

6. BARES, Martin, Miloslav KOPECEK, Tomas NOVAK, Pavla STOPKOVA, Peter SOS, Jiri KOZENY, Martin BRUNOVSKY a Cyril HÖSCHL, 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* [online]. **118**(1), 94–100. ISSN 0165-0327. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2009.01.032

7. BARES, Martin, Tomas NOVAK, Martin BRUNOVSKY, Miloslav KOPECEK a Cyril HÖSCHL, 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 [online]. **205**(8), 618. ISSN 0022-3018. Dostupné z: doi:10.1097/NMD.0000000000000574

8. BARES, Martin, Tomas NOVAK, Miloslav KOPECEK, Martin BRUNOVSKY, Pavla STOPKOVA a Cyril HÖSCHL, 2015b. 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* [online]. **265**(1), 73–82. ISSN 1433-8491. Dostupné z: doi:10.1007/s00406-014-0506-8

9. BARES, Martin, Tomas NOVAK, Premysl VLCEK, Martin HEJZLAR a Martin BRUNOVSKY, 2019b. Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *International Journal of Psychophysiology* [online]. **143**, 1–8. ISSN 0167-8760. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006

10. BAREŠ, Martin, 2013. Prospektivní, randomizované hodnocení účinnosti léčby monoterapií antidepresivy a kombinací antidepresiv u pacientů s resistentní depresí Disertační práce. UK – Lékařská fakulta v Hradci Králové. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/57651

11. BAREŠ, Martin a Martin BRUNOVSKÝ, 2022. QEEG theta kordance jako prediktor výsledku léčby transkraniální stimulací stejnosměrným proudem (tDCS) u depresivních pacientů. *Psychiatrie*. **26**(Supplementum 1), Nový výzkum, 22.

12. BASKARAN, Anusha, Faranak FARZAN, Roumen MILEV, Colleen A. BRENNER, Sravya ALTURI, Mary PAT MCANDREWS, Pierre BLIER, Ken EVANS, Jane A. FOSTER, Benicio N. FREY, Peter GIACOBBE, Raymond W. LAM, Francesco LERI, Glenda M. MACQUEEN, Daniel J. MÜLLER, Sagar V. PARIKH, Susan ROTZINGER, Claudio N. SOARES, Steven C. STROTHER, Gustavo TURECKI, Sidney H. KENNEDY, a 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* [online]. **227**, 542–549. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2017.10.028

13. BAUER, Michael, Emanuel SEVERUS, Hans-Jürgen MÖLLER, Allan H. YOUNG, a 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* [online]. **21**(3), 166–176. ISSN 1471-1788. Dostupné z: doi:10.1080/13651501.2017.1306082

14. BECK, Aaron T., William Y. RIAL a Karl RICKELS, 1974. Short Form of Depression Inventory: Cross-Validation. *Psychological Reports* [online]. **34**(3_suppl), 1184–1186. ISSN 0033-2941. Dostupné z: doi:10.1177/003329417403403s01

15. BRUNONI, Andre R., Bernardo SAMPAIO-JUNIOR, Adriano H. MOFFA, Luana V. APARÍCIO, Pedro GORDON, Izio KLEIN, Rosa M. RIOS, Lais B. RAZZA, Colleen LOO, Frank PADBERG a Leandro VALIENGO, 2019. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* [online]. **41**(1), 70–81. ISSN 1809-452X. Dostupné z: doi:10.1590/1516-4446-2017-0018

16. BRUNONI, Andre Russowsky, Joao AMADERA, Bruna BERBEL, Magdalena Sarah VOLZ, Brenno Gomes RIZZERIO a Felipe FREGNI, 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [online]. **14**(8), 1133–1145. ISSN 1461-1457. Dostupné z: doi:10.1017/S1461145710001690

17. CUIJPERS, Pim, Hisashi NOMA, Eirini KARYOTAKI, Christiaan H. VINKERS, Andrea CIPRIANI a Toshi A. FURUKAWA, 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)* [online]. **19**(1), 92–107. ISSN 1723-8617. Dostupné z: doi:10.1002/wps.20701

18. DE LA SALLE, Sara, Natalia JAWORSKA, Pierre BLIER, Dylan SMITH a Verner KNOTT, 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* [online]. **302**, 111109. ISSN 1872-7506. Dostupné z: doi:10.1016/j.pscychresns.2020.111109

19. DSM-4, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. *DSM Library* [online] [vid. 2023-06-17]. Dostupné z: https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596

20. FOUNTOULAKIS, Konstantinos N., Heinz GRUNZE, Eduard VIETA, Allan YOUNG, Lakshmi YATHAM, Pierre BLIER, Siegfried KASPER a Hans Jurgen MOELLER, 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* [online]. **20**(2), 180–195. ISSN 1469-5111. Dostupné z: doi:10.1093/ijnp/pyw109

21. FREGNI, Felipe, Mirret M. EL-HAGRASSY, Kevin PACHECO-BARRIOS, Sandra CARVALHO, Jorge LEITE, Marcel SIMIS, Jerome BRUNELIN, Ester Miyuki NAKAMURA-PALACIOS, Paola MARANGOLO, Ganesan VENKATASUBRAMANIAN, Daniel SAN-JUAN, Wolnei CAUMO, Marom BIKSON, André R. BRUNONI, a 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 [online]. **24**(4), 256–313. ISSN 1469-5111. Dostupné z: doi:10.1093/ijnp/pyaa051

22. GEDDES, John R. a David J. MIKLOWITZ, 2013. Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)* [online]. **381**(9878), 1672–1682. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0

23. GUY, William, 1976. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rev. 1976. Rockville, Md: 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.

24. HEJZLAR, Martin, Tomas NOVAK a Martin BARES, 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* [online]. **17**, 1713–1722. ISSN 1176-6328. Dostupné z: doi:10.2147/NDT.S303226

25. HISER, Jaryd a Michael KOENIGS, 2018. The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biological Psychiatry* [online]. **83**(8), 638–647. ISSN 1873-2402. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2017.10.030

26. HOMAN, Richard W., 1988. The 10-20 Electrode System and Cerebral Location. *American Journal of EEG Technology* [online]. **28**(4), 269–279. ISSN 0002-9238. Dostupné z: doi:10.1080/00029238.1988.11080272

27. HUNTER, Aimee M., Thien X. NGHIEM, Ian A. COOK, David E. KRANTZ, Michael J. MINZENBERG a Andrew F. LEUCHTER, 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* [online]. **49**(5), 306–315. ISSN 2169-5202. Dostupné z: doi:10.1177/1550059417746212

28. HYDE, Joshua, Hannah CARR, Nicholas KELLEY, Rose SENEVIRATNE, Claire REED, Valeria PARLATINI, Matthew GARNER, Marco SOLMI, Stella ROSSON, Samuele CORTESE a Valerie BRANDT, 2022. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry* [online]. **27**(6), 2709–2719. ISSN 1476-5578. Dostupné z: doi:10.1038/s41380-022-01524-8

29. CHANG, Yu-Chieh a Shwu-Lih HUANG, 2012. The influence of attention levels on psychophysiological responses. *International Journal of Psychophysiology* [online]. **86**(1), 39–47. ISSN 0167-8760. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.09.001

30. KEMPTON, Matthew J., Zainab SALVADOR, Marcus R. MUNAFÒ, John R. GEDDES, Andrew SIMMONS, Sophia FRANGOU a Steven C. R. WILLIAMS, 2011. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* [online]. **68**(7), 675–690. ISSN 1538-3636. Dostupné z: doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.60

31. KLÍROVÁ, Monika, Martin HEJZLAR, Lenka KOSTÝLKOVÁ, Pavel MOHR, Richard ROKYTA a Tomáš NOVÁK, 2020. Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex Modulates Cortical Excitability But not Pain Perception. *Frontiers in Systems Neuroscience* [online]. **14** [vid. 2023-08-04]. ISSN 1662-5137. Dostupné z: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2020.00027

32. KRAUS, Christoph, Bashkim KADRIU, Rupert LANZENBERGER, Carlos A. ZARATE JR. a Siegfried KASPER, 2019. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry* [online]. **9**(1), 1–17. ISSN 2158-3188. Dostupné z: doi:10.1038/s41398-019-0460-3

33. LEUCHTER, Andrew F., Ian A. COOK, Robert B. LUFKIN, Jennifer DUNKIN, Thomas F. NEWTON, Jeffrey L. CUMMINGS, J. Kevin MACKEY a Donald O. WALTER, 1994a. Cordance: A New Method for Assessment of Cerebral Perfusion and Metabolism Using Quantitative Electroencephalography. *NeuroImage* [online]. **1**(3), 208–219. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.1994.1006

34. LI, Hao, Liqian CUI, Jinbiao LI, Yueheng LIU a Yue CHEN, 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* [online]. **287**, 115–124. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2021.03.019

35. MOFFA, Adriano H., Donel MARTIN, Angelo ALONZO, Djamila BENNABI, Daniel M. BLUMBERGER, Isabela M. BENSEÑOR, Zafiris DASKALAKIS, Felipe FREGNI, Emmanuel HAFFEN, Sarah H. LISANBY, Frank PADBERG, Ulrich PALM, Lais B. RAZZA, Bernardo SAMPAIO-JR, Colleen LOO a Andre R. BRUNONI, 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* [online]. **99**, 109836. ISSN 0278-5846. Dostupné z: doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109836

36. MONTGOMERY, Stuart A. a Marie ÅSBERG, 1979. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *The British Journal of Psychiatry* [online]. **134**(4), 382–389. ISSN 0007-1250, 1472-1465. Dostupné z: doi:10.1192/bjp.134.4.382

37. NGUYEN, Tuan Dang, Fredrik HIERONYMUS, Rasmus LORENTZEN, Alexander MCGIRR a Søren D. ØSTERGAARD, 2021. The efficacy of repetitive transcranial

magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* [online]. **279**, 250–255. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2020.10.013

38. NICE, 2022. *Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE* [online]. B.m.: NICE [vid. 2023-06-07]. Dostupné z: https://www.nice.org.uk/guidance/ng222

39. NOVÁK, Tomáš, Lenka KOSTYLKOVA, Martin BARES, Martin HEJZLAR, Jiri RENKA, Silvie BAUMANN, Olga LASKOV a Monika KLIROVA, 2024. TRAMABID 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.** [online]. Dostupné z: https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2357110

40. NUWER, M.R., D. LEHMANN, F.L. DA SILVA, S. MATSUOKA, W. SUTHERLING a J.F. VIBERT, 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. ISSN 0424-8155.

41. PAPAKOSTAS, George I., 2012. Surrogate markers of treatment outcome in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* [online]. **15**(6), 841–854. ISSN 1469-5111. Dostupné z: doi:10.1017/S1461145711001246

42. PARIKH, Sagar V., Lena C. QUILTY, Paula RAVITZ, Michael ROSENBLUTH, Barbara PAVLOVA, Sophie GRIGORIADIS, Vytas VELYVIS, Sidney H. KENNEDY, Raymond W. LAM, Glenda M. MACQUEEN, Roumen V. MILEV, Arun V. RAVINDRAN, Rudolf UHER, a 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* [online]. **61**(9), 524–539. ISSN 1497-0015. Dostupné z: doi:10.1177/0706743716659418

43. PHILLIPS, Mary L. a Holly A. SWARTZ, 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* [online]. **171**(8), 829–843. ISSN 1535-7228. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.2014.13081008

44. PIZZAGALLI, Diego A. a Angela C. ROBERTS, 2022. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* [online]. **47**(1), 225–246. ISSN 1740-634X. Dostupné z: doi:10.1038/s41386-021-01101-7

45. RABINOFF, M, C.M.R KITCHEN, I.A COOK a A.F LEUCHTER, 2011. Evaluation of Quantitative EEG by Classification and Regression Trees to Characterize Responders to Antidepressant and Placebo Treatment. *The Open Medical Informatics Journal* [online]. **5**, 1–8. ISSN 1874-4311. Dostupné z: doi:10.2174/1874431101105010001

46. RAZZA, Laís B., Leonardo AFONSO DOS SANTOS, Lucas BORRIONE, Helena BELLINI, Luis C. BRANCO, Eric CRETAZ, Dante DUARTE, Ygor FERRÃO, Ricardo GALHARDONI, João QUEVEDO, Marcel SIMIS, Felipe FREGNI, Christoph U. CORRELL, Frank PADBERG, Alisson TREVIZOL, Zafiris J. DASKALAKIS, Andre F. CARVALHO, Marco SOLMI a André R. BRUNONI, 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* [online]. **43**, 514–524. ISSN 1516-4446, 1809-452X. Dostupné z: doi:10.1590/1516-4446-2020-1169

47. RUSH, A. John, Madhukar H TRIVEDI, Hicham M IBRAHIM, Thomas J CARMODY, Bruce ARNOW, Daniel N KLEIN, John C MARKOWITZ, Philip T NINAN, Susan KORNSTEIN, Rachel MANBER, Michael E THASE, James H KOCSIS a Martin B KELLER, 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* [online]. **54**(5), 573–583. ISSN 0006-3223. Dostupné z: doi:10.1016/S0006-3223(02)01866-8

48. SHEEHAN, D. V., Y. LECRUBIER, K. H. SHEEHAN, P. AMORIM, J. JANAVS, E. WEILLER, T. HERGUETA, R. BAKER a G. C. DUNBAR, 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. ISSN 0160-6689.

49. SPEARING, Melissa K., Robert M. POST, Gabriele S. LEVERICH, Diane BRANDT a Willem NOLEN, 1997. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research* [online]. **73**(3), 159–171. ISSN 0165-1781. Dostupné z: doi:10.1016/S0165-1781(97)00123-6

50. WIDGE, Alik S., M. Taha BILGE, Rebecca MONTANA, Weilynn CHANG, Carolyn I. RODRIGUEZ, Thilo DECKERSBACH, Linda L. CARPENTER, Ned H. KALIN a Charles B. NEMEROFF, 2019. Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* [online]. **176**(1), 44–56. ISSN 0002-953X. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121358

8. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA DISERTAČNÍ PRÁCE

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. **(IF 3.2)**
DOI: 10.2147/NDT.S303226.

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. **(IF 3.2)**
DOI: 10.2147/NDT.S226577.

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. **(IF 3.0)**
DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006.

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, **In Press. (IF = 3.1)**
DOI: 10.1080/15622975.2024.2357110

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. **(IF 3.0)**
DOI: 10.3389/fnsys.2020.00027.

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.

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 antidepresiva. 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.