

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA

**VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ
MAGNETICKÉ STIMULACE VE
VÝZKUMU A TERAPII DEPRESIVNÍ
PORUCHY A SCHIZOFRENIE**

HABILITAČNÍ PRÁCE Z OBORU PSYCHIATRIE

SOUBOR KOMENTOVANÝCH PRACÍ

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Brno, 2017

PROHLÁŠENÍ A KONFLIKT ZÁJMŮ

Prezentovaná originální data pocházejí z původního výzkumu provedeného autorem a týmem spolupracovníků z Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno.

Určitá část výzkumu byla financována z prostředků grantové podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (NR7986-3 a NR9890-4), výzkumného záměru Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (MSM 0021622404), projektu CEITEC - Central European Institute of Technology” (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje, později pak projektu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR CEITEC 2020 (LQ1601) a dále také projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Autor deklaruje, že není v konfliktu zájmů.

V Brně dne 15.1.2017

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych především poděkovat svému příteli a učiteli prof. MUDr. Radovanu Přikrylovi, Ph.D., který bohužel na počátku roku 2015 předčasně zemřel. Bez něho by tato habilitační práce nevznikla, protože to byl právě on, kdo mne přibral do svého týmu a seznámil s transkraniální magnetickou stimulací.

Dále bych chtěl poděkovat své bývalé školitelce postgraduálního studia a přednostce Psychiatrické kliniky prof. MUDr. Evě Češkové, CSc. a současnému přednostovi prof. MUDr. Tomáši Kašpárkovi, Ph.D. za jejich neocenitelnou pomoc a podporu. Poděkovat bych chtěl i prof. MUDr. Ireně Rektorové, Ph.D., vedoucí výzkumné skupiny Aplikovaných neurověd Středoevropského technologického institutu Masarykovy univerzity (CEITEC MU), v němž mohu také působit. Rovněž bych chtěl poděkovat všem svým kolegyním a kolegům z Psychiatrické kliniky, současným i bývalým, jmenovitě zejména PhDr. Haně Přikrylové Kučerové, Ph.D., MUDr. Simoně Venclíkové, Ph.D., MUDr. Michaele Mayerové, PhDr. Ivě Stehnové, Ph.D. a Janě Pazderové, ale i dalším, zejména těm, kteří pracují nebo pracovali na oddělení 23 Psychiatrické kliniky včetně nelékařského zdravotnického personálu zastoupeného Monikou Večeřovou a Irenou Strublovou. Dále bych chtěl také poděkovat svým postgraduálním studentům – Mgr. Veronice Hublové, Ph.D., Mgr. Tomáši Svěrákovi, MUDr. Lence Albrechtové, MUDr. Marii Hojgrové, MUDr. Petře Štrocholcové a Mgr. Monice Sisrové.

V neposlední řadě bych chtěl za vše poděkovat svým rodičům MUDr. Ladislavu a Vlastě Ustohalovým, kterým bych chtěl tuto práci rovněž věnovat.

OBSAH

PROHLÁŠENÍ A KONFLIKT ZÁJMŮ	2
PODĚKOVÁNÍ.....	3
OBSAH	4
1. SOUHRN	6
2. SUMMARY	8
3. ÚVOD	10
4. ÚVOD DO PROBLEMATIKY TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE	12
4.1 Charakteristika a princip transkraniální magnetické stimulace	12
4.2 Parametry transkraniální magnetické stimulace	13
4.3 Mechanismus účinku rTMS	14
4.4 Indikace rTMS v psychiatrii.....	15
4.5 Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS	17
4.6 Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu depresivní poruchy a schizofrenie.....	18
4.7 Transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy a schizofrenie.....	21
4.7.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy	21
4.7.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě schizofrenie.....	28
5. VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE VE VÝZKUMU KORTIKÁLNÍ INHIBICE U DEPRESIVNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE	38
5.1 Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie, efekt antipsychotik.....	38
5.2 Modifikace kortikální inhibice paliperidonem	60
5.3 Risperidon prodlužuje kortikální tichou periodu u drug-naive pacientů s první epizodou schizofrenie: studie s použitím transkraniální magnetické stimulace.....	65
5.4 Vliv elektrokonvulzivní terapie na kortikální excitabilitu u pacienta s dlouhotrvající remisí schizofrenie: studie za použití transkraniální magnetické stimulace.....	72
6. VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE V TERAPII DEPRESIVNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE.....	76
6.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy	76
6.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy - randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie	88
6.3 Léčba negativních příznaků schizofrenie s využitím repetitivní transkraniální magnetické stimulace ve dvojité slepé, randomizované, kontrolované studii	96
6.4 Detailní analýza účinku repetitivní transkraniální magnetické stimulace na negativní příznaky schizofrenie: dvojité slepá studie.....	108

6.5 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace redukuje konzumaci cigaret u schizofrenních pacientů	116
6.6 Má repetitivní transkraniální magnetická stimulace pozitivní efekt na pracovní paměť a neuronální aktivaci při léčbě negativních příznaků schizofrenie?.....	124
6.7 Kazuistika pacientky s obsedantně-kompulzivní poruchou a komorbidní depresivní poruchou léčených pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace	134
6.8 Emoční nežádoucí účinky po vysokofrekvenční rTMS pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu u dospělého pacienta s ADHD a komorbidní depresí	138
6.9 Výskyt robustních psychotických příznaků po iniciálním léčebném sezení rTMS.....	142
6.10 Efekt sekvenční frontotemporální repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) na schizofrenii	145
7. ZÁVĚR.....	154
8. SEZNAM LITERATURY POUŽITÉ V ÚVODU DO PROBLEMATIKY A V KOMENTÁŘÍCH	155
9. SEZNAM DALŠÍCH PUBLIKACÍ AUTORA SE VZTAHEM K TÉMATU HABILITAČNÍ PRÁCE	168
10. PŘÍLOHA I.....	172

1. SOUHRN

Tato habilitační práce je souborem čtrnácti komentovaných publikací. Skládá se celkem ze tří částí. První část představuje stručné seznámení s problematikou transkraniální magnetické stimulace čerpané z recentní odborné literatury. Je vysvětlen její princip, parametry, mechanismus působení, indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky. Blíže je pak popsáno její využití ve výzkumu kortikální inhibice a excitability u depresivní poruchy a schizofrenie a pak zejména její použití v terapii těchto dvou duševních poruch.

Druhá část habilitační práce se skládá ze čtyř komentovaných publikací popisujících využití transkraniální magnetické stimulace ve výzkumu kortikální inhibice a excitability u depresivní poruchy, a především u schizofrenie. Specificky se tyto práce zaměřily zvláště na efekt psychofarmak (antipsychotik) a elektrokonvulzivní terapie na změnu kortikální inhibice u pacientů se schizofrenií. V pilotní studii bylo zjištěno, že paliperidon může u pacienta s první epizodou schizofrenie prodloužit délku tzv. kortikální tiché periody, což je jeden z markerů kortikální inhibice spjatý s neurotransmisí mediovanou kyselinou gama-aminomáselnou, konkrétně jejími receptory třídy B. Totéž se pak podařilo ověřit na větším souboru pacientů s první epizodou schizofrenie pro risperidon (jehož je paliperidon aktivním metabolitem). Rovněž také elektrokonvulzivní terapie dokázala u stabilizovaného pacienta vést k prodloužení délky kortikální tiché periody, a tím ovlivnit zmíněnou neurotransmisí.

Třetí část habilitační práce se skládá z deseti komentovaných publikací. První dvě se zabývají léčbou depresivní poruchy pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace, přičemž druhá z nich prezentuje randomizovanou kontrolovanou studii prokazující, že tato metoda má v monoterapii obdobný terapeutický potenciál jako běžně užívaná antidepressiva. Další práce prezentuje randomizovanou, shamovou (placebovou) stimulací kontrolovanou studii potvrzující, že vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace může zmírnit závažnost negativních příznaků schizofrenie. Následující, v pořadí čtvrtá práce v této části, navazuje na předchozí a díky většímu počtu zařazených pacientů umožňuje i analýzu osvětlující, které negativní příznaky schizofrenie jsou po stimulaci zmírněny. Pátá práce této části pak prezentuje opět randomizovanou, shamovou stimulací kontrolovanou studii popisující pozitivní efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace na redukci počtu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií. Naopak šestá práce popisuje studii, ve které se nepodařilo prokázat, že by stimulace mohla pozitivně ovlivnit kognitivní deficit (konkrétně

pracovní paměť) u pacientů se schizofrenií či úroveň aktivace neuronálních sítí. Sedmá pilotní studie popisuje snahu ovlivnit obsedantně kompulzivní poruchu a komorbidní depresivní poruchu pomocí nízkofrekvenční stimulace – v případě depresivní poruchy byla tato snaha úspěšná, v případě obsedantně kompulzivní poruchy nikoli. Další dvě práce představují vzácné nežádoucí účinky transkraniální magnetické stimulace – depresogenní efekt jediného sezení vysokofrekvenční stimulace pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu u dospělého pacienta s poruchou pozornosti/hyperaktivní poruchou a depresivní poruchou v anamnéze a dále relaps schizofrenie (konkrétně návrat pozitivních příznaků) u pacienta po iniciálním sezení vysokofrekvenční stimulace levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu pro negativní příznaky. Poslední práce popisuje inovativní stimulační paradigma/protokol pro pacienty se schizofrenií s přetrvávajícími pozitivními příznaky (zejména sluchovými halucinacemi) současně i negativními příznaky nazvaný sekvenční frontotemporální stimulace.

2. SUMMARY

This habilitation thesis is a set of fourteen commented articles. It consists of three parts. The first part briefly introduces transcranial magnetic stimulation as described in recent scientific literature – its principle, parameters, mechanism of action, indications, contraindications, and adverse effects. Its use for research purposes, especially in research of cortical inhibition and excitability in depressive disorder and schizophrenia, and its use for treatment purposes of these two disorders is described in more details.

The second part consists of four commented articles describing the use of transcranial magnetic stimulation in research of cortical inhibition and excitability in depressive disorder and especially in schizophrenia. These articles focused on the effect of psychopharmacs (antipsychotics) and electroconvulsive therapy on the change of cortical inhibition in patients with schizophrenia. The pilot study confirmed the potential of paliperidone to prolongate the duration of cortical silent period, one of the markers of cortical inhibition mediated by gamma-aminobutyric acid, namely its B receptors, in a patient with first-episode of schizophrenia. This conclusion was later repeated in a more representative sample of patients with first episode of schizophrenia treated with risperidone (paliperidone is its active metabolite). Electroconvulsive therapy in a stabilized patient had a similar effect – the prolongation of cortical silent period and the change of the neurotransmission.

The third part of this habilitation thesis consists of ten commented articles. The first two articles concern the treatment of depressive disorder using repetitive transcranial magnetic stimulation, while the second one presents a randomized controlled trial, which confirms a comparable treatment potential of magnetic stimulation as a monotherapy with the potential of commonly used antidepressants. Another article presents a randomised, sham (placebo) controlled trial confirming that high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve negative symptoms of schizophrenia. Another article, the fourth article in this part, follows in the previous one and because of a higher number of patients it enables an analysis of particular negative symptoms improved by magnetic stimulation. The fifth article of this part describes another randomized, sham controlled study confirming a positive effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the reduction of cigarettes smoked by patients with schizophrenia. On the contrary, the sixth article describes a study, which failed to prove positive effect of the stimulation on cognitive deficit (namely working memory) in

patients with schizophrenia and on neuronal activation. The seventh article describes a pilot study of the use of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder and comorbid depressive disorder – the stimulation was successful in the treatment of depressive disorder, but not in the treatment of obsessive compulsive disorder. The next two articles present rare adverse effects of transcranial magnetic stimulation – induction of depression after one session of high frequency stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in an adult patient with attention deficit/hyperactivity disorder and depressive disorder in his medical history and a relapse of schizophrenia (namely the return of positive symptoms) in a patient after initial session of high frequency stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex to treat negative symptoms of schizophrenia. The last article introduces an innovative stimulation paradigm/protocol for patients with schizophrenia with positive (especially auditory hallucinations) and negative symptoms called sequential frontotemporal stimulation.

3. ÚVOD

Tato habilitační práce popisuje využití transkraniální magnetické stimulace ve výzkumu a terapii depresivní poruchy a schizofrenie. Je rozdělena do tří částí. V první, úvodní části, je stručně shrnuta charakteristika a princip transkraniální magnetické stimulace, její parametry, mechanismus působení, indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky. Poté je popsáno její využití ve výzkumu depresivní poruchy a schizofrenie, konkrétně především ve výzkumu kortikální inhibice a excitability u těchto dvou duševních poruch; v poslední části úvodní pasáže je rozebráno využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii depresivní poruchy a schizofrenie.

Jádrem habilitační práce jsou další dvě části, které tvoří čtrnáct komentovaných publikací. První čtyři se týkají užití transkraniální magnetické stimulace ve výzkumu kortikální inhibice a excitability u depresivní poruchy a zejména pak u schizofrenie. První publikace shrnuje dosavadní poznatky z této oblasti, druhá popisuje pilotní práci ve výzkumu vlivu antipsychotika paliperidonu na kortikální inhibici u pacienta s první epizodou schizofrenie, třetí práce pak představuje studii na větším souboru pacientů s první epizodou schizofrenie zkoumající efekt antipsychotické medikace (konkrétně risperidonu) na kortikální inhibici; poslední práce z této skupiny zaznamenává efekt udržovací elektrokonvulzivní terapie na kortikální inhibici.

Třetí, nejrozsáhlejší část, se skládá z deseti komentovaných publikací. První shrnuje poznatky o využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii depresivní poruchy, druhá pak prezentuje randomizovanou studii srovnávající použití repetitivní transkraniální magnetické stimulace jako monoterapie v léčbě depresivní poruchy s léčbou antidepressivy. Třetí komentovaná publikace popisuje randomizovanou, shamovou stimulací kontrolovanou studii, v níž byl zkoumán efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Čtvrtá práce úzce navazuje na třetí; díky vyššímu počtu do ní zařazených pacientů se podařilo učinit i přesnější analýzu jednotlivých negativních příznaků, které repetitivní transkraniální magnetická stimulace dokázala ovlivnit. Pátá komentovaná publikace prezentuje randomizovanou, shamovou stimulací kontrolovanou studii, která zkoumala možnost využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace k redukci počtu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií. Šestá práce popisuje efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace na pracovní paměť a potenciál aktivovat

neuronální síť měřitelný zobrazovacími metodami. Sedmá publikace představuje pilotní práci zkoumající účinnost repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii obsedantně kompulzivní poruchy s komorbidní depresivní poruchou. Další dvě práce pak popisují nežádoucí účinky transkraniální magnetické stimulace – první z nich depresogenní potenciál vysokofrekvenční stimulace pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu u dospělého pacienta s poruchou pozornosti/hyperkinetickou poruchou a komorbidní depresivní poruchou v anamnéze, druhá rozvoj pozitivních příznaků schizofrenie po iniciálním sezení vysokofrekvenční stimulace levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu pro negativní příznaky. Poslední komentovaná práce prezentuje inovativní stimulační paradigma ověřené na pacientovi s pozitivními i negativními příznaky schizofrenie.

V příloze je pak uvedena kapitola z monografie Schizophrenia Treatment – The New Facets, která shrnuje recentní poznatky o využití transkraniální magnetické stimulace u schizofrenie.

Jednotlivé publikace ve druhé a třetí části práce jsou řazeny tématicky. Shrnují moji více než desetiletou práci v týmu zabývajícím se využití transkraniální magnetické stimulace v psychiatrii. Pokud by byly řazeny chronologicky, ukázaly by vývoj mého postavení v tomto týmu, který byl až do roku 2014 veden profesorem Příkrylem. V první publikaci z roku 2007 jsem byl v pořadí čtvrtým autorem, to se pak ještě zopakovalo u interdisciplinární spolupráce na práci z roku 2012 (viz kapitoly 6.3 a 6.6). V období let 2008 až 2014 jsem se stal druhým autorem (viz kapitoly 5.2, 5.4, 6.4, 6.5, 6.9 a 6.10) a jako první autor jsem publikoval několik převážně kratších prací (viz kapitoly 6.1, 6.7 a 6.8), od roku 2014 jsem po onemocnění profesora Příkryla převzal vedení týmu a publikoval další práce jako první autor (viz kapitoly 5.1, 6.2, dále kapitola v knize uvedená v příloze I a především práce uvedená v kapitole 5.3, která je mou nejvýznamnější prvoautorskou publikací uveřejněnou v časopise, jenž náleží mezi 25% časopisů s nejvyšším impact factorem v oboru psychiatrie).

4. ÚVOD DO PROBLEMATIKY TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE

4.1 Charakteristika a princip transkraniální magnetické stimulace

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní neurostimulační (nebo také neuromodulační) metoda, která je založena na principu elektromagnetické indukce. Ten je vyjádřen tzv. Faradayovým zákonem elektromagnetické indukce, který byl postulován již v roce 1831. Dle tohoto zákona se v okolí primární cívky, v níž probíhá časově proměnný elektrický proud, vytváří rovněž proměnné elektromagnetické pole, které je schopno indukovat sekundární elektrický proud ve všech vodivých prostředích nacházejících se v jeho dosahu. Tímto vodivým prostředím může být i mozek pacienta. Dle Lenzova zákona je tento sekundární elektrický proud opačného směru k proudu primárnímu (Daskalakis et al., 2008). TMS je schopna modulovat aktivitu mozku bez chirurgického výkonu, bez anestezie i bez vyvolání epileptického paroxysmu (Rossi et al., 2009; Camprodon et Pascual-Leone, 2016).

První pokusy s neinvazivní a fokální stimulací nervového systému konali vědci již na přelomu 19. a 20. století. V té době se D'Arsonval a později také Thompson pokoušeli sestrojít zařízení, která však nebyla schopna generovat elektromagnetické pole o dostatečné intenzitě, aby mohla ovlivnit kortikální neurony a vyvolat např. motorickou odpověď. Dokázala však vyvolat tzv. fosfény. Přístroj vhodný ke klinickému využití se podařilo sestrojít až takřka o sto let později, konkrétně v roce 1985 Anthonymu Barkerovi a jeho spolupracovníkům. Ti sestrojili vysokovoltážní zařízení schopné generovat elektromagnetické pole o takové intenzitě, které dokázalo depolarizovat kortikální neurony a vyvolat kontrakci svalů ruky. Toto zařízení se skládalo ze stimulační cívky spojené s kondenzátorem a bylo schopné vytvořit dostatečně silný proud ve velmi krátkém časovém intervalu. Na tomto principu jsou založeny i v současnosti používané přístroje (Barker et al., 1985; Tuček, 2002; Bareš in Bareš, Kaňovský, Dufek et al., 2003). Vybitím kondenzátoru prochází stimulační cívkou přiloženou k hlavě pacienta elektrický proud, který indukuje proměnné elektromagnetické pole o délce trvání zhruba 100 až 300 ms a intenzitě 1 až 2,5 Tesla. Elektromagnetické pole prochází bez odporu měkkými tkáněmi i lebkou a v mozku indukuje vznik sekundárního elektrického proudu působícího depolarizaci nebo naopak hyperpolarizaci buněčných membrán, přerušujících tento externě indukovaný proud. Tím dochází ke změnám

transmembránového napětí a ke změnám iontových kanálů závislých na napětí. Po proběhlé TMS dochází k souvislé aktivaci neuronů, k metabolickým, hemodynamickým a behaviorálním změnám. Excitace je vyvolána především na ohybech kortiko-kortikálních nebo kortikospinálních vláken nebo na nervových zakončeních blízko povrchu kůry mozkové. Přímo je tedy měněna funkce neuronů, které se nacházejí do 1,5 až 2 cm (maximálně 3 cm) od cívky. Nepřímo však jsou cestou transsynaptického spojení ovlivňovány i hlubší struktury. (Post et Keck, 2001; Kopeček et Bareš, 2004; Lefaucheur et al., 2014).

4.2 Parametry transkraniální magnetické stimulace

Podle počtu aplikovaných pulsů se TMS dělí na:

- 1) jednopulsovou (single-pulse), kdy jsou pulsy aplikovány jednotlivě,
- 2) párovou (paired-pulse), kdy jsou pulsy aplikovány po dvojicích oddělených pauzou trvající několik milisekund a
- 3) repetitivní (repetitive TMS, rTMS), kdy jsou pulsy aplikovány v sériích (trainech) trvajících sekundy až minuty.

První dva typy se využívají zejména pro výzkumné a diagnostické účely (viz dále), rTMS je určena především pro terapeutické účely, protože je schopna modulovat kortikální excitabilitu a konektivitu indukci neuroplastických změn připomínajících dlouhodobou potenciaci (LTP) nebo dlouhodobou depresi (LTD), které přetrvávají stimulační periodu (Camprodon et Pascual-Leone, 2016).

Základním parametrem rTMS je její frekvence udávaná v Hertzích čili počet pulsů za sekundu. Podle ní se rTMS dělí na nízkofrekvenční nebo také pomalou (low-frequency rTMS, slow rTMS) o frekvenci 1 Hz a méně a vysokofrekvenční nebo také rychlou (high-frequency rTMS, fast rTMS) o frekvenci větší než 1 Hz, zpravidla mezi 5 Hz a 25 Hz. Dalším důležitým parametrem stimulace je její intenzita vyjadřovaná v procentech motorického prahu (motor threshold – MT), zpravidla tzv. klidového motorického prahu (resting motor threshold – RMT). Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita stimulace, která v případě její

aplikace na motorický kortex vyvolá kontrakci svalu (nejčastěji drobného svalu ruky, např. musculus abductor pollicis brevis) alespoň v pěti z deseti po sobě následujících pokusech. Nejčastěji užívaná intenzita stimulace se pak pohybuje mezi 80 a 120% individuálního RMT. K dalším parametrům stimulace patří délka série pulsů (train) a také délka pauzy mezi nimi (intertrain), celkový počet pulsů během jednoho sezení (session; vyšší počet pulsů – 4 000 až 6 000 – zlepšuje efektivitu a zkracuje dobu léčení), celkový počet jednotlivých sezení (původně užívaných deset se ukázalo jako příliš málo, dnes se tedy používá nejčastěji patnáct až třicet sezení ve třech až šesti týdnech), lokalizace stimulační cívky, její typ (nejčastěji se při rTMS používá tzv. osmičková cívka – figure-of-eight; dále existují cívky oválné, kónické apod.) a její orientace vůči hlavě (Burt et al., 2002; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Zkoušeny jsou rovněž speciální cívky, které mají umožňovat přímé ovlivnění hlubších struktur; taková TMS se pak označuje jako hluboká (deep TMS). K zaměření stimulační cívky na oblast dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), který je nejčastějším cílem stimulace, se používala a často používá klasická „metoda 5 cm“ (5 cm rostrálně od místa, jehož stimulací byl získán RMT). K dalším metodám zaměření stimulační cívky nejen na oblast DLPFC patří užití mezinárodního systému rozmístění elektrod 10/20 a také stereotaktická neuronavigace, která je považována za nejpřesnější. Zajímavou modifikací standardní rTMS jsou také tzv. pattern stimulace, z nichž nejvýznamnější je theta burst stimulace (TBS) skládající se z vysokofrekvenčních salv v pásmu gama o nízké intenzitě opakovaných v theta frekvenci (Aleman, 2013; Hovington et al., 2013; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

4.3 Mechanismus účinku rTMS

Mechanismus terapeutického účinku rTMS není zcela přesně objasněn, změny po rTMS lze zjišťovat na různých úrovních, přičemž některé mohou působit i protichůdně, výrazně záleží na stimulačních parametrech. Z animálních studií je známo, že rTMS vede k podobným změnám jako elektrokonvulzivní terapie. To znamená, že dochází k ovlivnění dopaminergní a také serotonergní a noradrenergní neurotransmise, popsán byl i neuroprotektivní účinek rTMS. Animální modely dále ukazují, že rTMS zvyšuje prostřednictvím glutamátových NMDA receptorů kortikální excitabilitu. Prokázáno bylo rovněž zvýšení dopaminu

v dorzálním striatu a v nucleus accumbens, dále ovlivnění beta adrenergických a serotoninových 5HT1A a 5HT2 receptorů (Post et Keck, 2001). Zjištěny byly i změny v neuroendokrinním systému – jejich působením dochází k normalizaci funkcí osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (Czeh et al., 2002; Keck et al., 2000; Keck et al., 2001; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Z klinických studií je známo, že vysokofrekvenční rTMS zvyšuje aktivitu neuronů a jejich metabolismus, kdežto nízkofrekvenční je snižuje (Fitzgerald et al., 2006; Chen et al., 1997). Lze předpokládat, že rTMS způsobuje normalizaci prefrontální hypoaktivity, vysokofrekvenční stimulace zvyšuje a nízkofrekvenční snižuje kortikální aktivitu (Prikryl et al., 2013). Kromě toho je možné, že prostřednictvím spojení z prefrontálního kortexu jsou ovlivněny i vzdálenější limbické a paralimbické oblasti mozku (Loo in Wassermann et al., 2008). Bylo zjištěno, že vysokofrekvenční rTMS v oblasti DLPFC indukuje uvolnění endogenního dopaminu (Strafella et al., 2001). Popsáno bylo také ovlivnění GABAergní neurotransmise a rovněž změny v neuroendokrinním systému (Daskalakis et al., 2006; Daskalakis et al., 2008; Loo in Wassermann et al., 2008).

4.4 Indikace rTMS v psychiatrii

Dosud nejvýznamnější indikací použití rTMS v psychiatrii je léčba depresivní poruchy. Pro tuto indikaci byla také rTMS v roce 2008 schválena americkou Food and Drug Administration (FDA). Jako bezpečná metoda byla schválena i v Evropské unii. Nejčastěji užívaná je vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast levého DLPFC, obdobná účinnost byla prokázána i pro nízkofrekvenční rTMS cílenou na oblast pravého DLPFC; zkušeností je s ní však o něco méně než v případě vysokofrekvenční stimulace. Účinnost rTMS v léčbě depresivní poruchy se osvědčuje nejen v klinických studiích, ale prokazuje se i v podmínkách běžné klinické praxe (více viz dále). Navíc rTMS lze použít nejen pro akutní léčbu, ale případně i udržovací (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Další indikaci, ve které je rTMS také zkoušena (zatím převážně experimentálně), představuje schizofrenie. Konkrétně se užívá nízkofrekvenční stimulace cílená na oblast temporoparietálního kortexu (TPC) k léčbě rezistentních sluchových halucinací jako augmentace antipsychotické léčby. Efekt této terapie je dle dosud publikovaných metaanalýz

považován za mírný až střední, doba jeho přetrvávání se však jeví jako kratší, než v případě depresivní poruchy (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Dalším možným použitím rTMS u pacientů se schizofrenií je snaha o zmírnění negativních příznaků. Zde se nejčastěji uplatňuje vysokofrekvenční stimulace levého DLPFC, která opět slouží jako augmentace antipsychotik (více viz dále) (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Z dalších indikací byla rTMS zkoušena v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy (OCD). Zatímco původně zkoušená stimulace prefrontálního kortexu se neukázala jako příliš účinná, nadějněji se i z hlediska patofyziologie OCD jeví v současnosti testovaná suplementární motorická area (SMA, respektive preSMA) a popřípadě i orbitofrontální kortex (OFC), i když ani zde nejsou výsledky zcela přesvědčivé (viz dále). V několika studiích byla snaha použít rTMS v léčbě posttraumatické stresové poruchy (PTSD). Dosavadní výsledky naznačují, že by v léčbě této poruchy mohla být účinná vysokofrekvenční stimulace pravého DLPFC, případně i stimulace nízkofrekvenční. O možnosti použití rTMS v terapii úzkostných poruch (generalizované úzkostné poruchy nebo panické poruchy) toho víme zatím ještě méně, než v případě PTSD, proto nelze učinit závěr o její účinnosti (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Další potenciální indikací je léčba návykových poruch snižováním cravingu po návykových látkách jako je tabák, alkohol a kokain. Předpokládá se, že tento efekt je spjat s ovlivněním systému odměny. Zatím nejvíce důkazů je pro použití v léčbě závislosti na tabáku. Na podobném principu jsou založeny i zatím spíše ojedinělé experimentální snahy ovlivnit pomocí rTMS mentální bulimii či anorexii (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015; McClland et al., 2016).

Transkraniální magnetická stimulace je rovněž zkoušena ve výzkumu a terapii některých kognitivních poruch. Zatímco napomáhá lepšímu pochopení patofyziologie těchto poruch, zejména mírné kognitivní poruchy a Alzheimerovy nemoci, tak snahy o její terapeutické využití jsou v počátcích, i když se již objevily některé slibné výsledky (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Další zajímavou indikací je porucha pozornosti/hyperkinetická porucha (ADHD) u dospělých, popřípadě i u dětí. Dle teoretických předpokladů by bylo možno pomocí rTMS pozitivně ovlivnit zejména pozornost. Pro tuto indikaci se testuje vysokofrekvenční stimulace

DLPFC (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Z nepsychiatrických indikací se rTMS zkouší používat také při léčbě tinnitu, v algeziologii, v léčbě motorických i nemotorických příznaků Parkinsonovy nemoci a epileptologii (Lefaucheur et al., 2014; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

4.5 Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS

Podstatnou výhodou rTMS je, že se jedná o dobře tolerovanou metodu, která má pouze několik málo kontraindikací (Loo et al., 2007; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). K absolutním kontraindikacím vysokofrekvenční rTMS patří anamnéza epilepsie a zvýšené riziko vyvolání epileptického paroxysmu jako např. zvýšený intrakraniální tlak, užívání léků snižujících záchvatový práh, proběhlá ischemie mozku či abnormální záznam na EEG (Tuček, 2002; Kopeček et Bareš, 2004; Rau et al., 2007; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Nízkofrekvenční stimulace se v léčbě epilepsie naopak zkouší využívat čili pro ni tato kontraindikace neplatí (Santiago-Rodríguez et al., 2008). K dalším absolutním kontraindikacím, tentokrát pro vysoko- i nízkofrekvenční rTMS, patří implantovaný kov v kraniu vyjma úst a dále také implantovaný pacemaker nebo léková pumpa (Tuček, 2002; Kopeček et Bareš, 2004; Rau et al., 2007; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Dříve se mezi kontraindikacemi uvádělo těhotenství, dnes se naopak rTMS považuje za bezpečnou metodu v léčbě gravidních žen s depresí (Rau et al., 2007; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). Při současném užívání antiepileptik bývá účinnost rTMS nižší, respektive k obdobnému účinku je třeba vyšší intenzity stimulace, proto je před stimulací vhodné takovéto léky (včetně benzodiazepinů) vysadit nebo alespoň snížit jejich dávku (Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem rTMS je vyvolání epileptického paroxysmu i u jedince bez predispozic. Toto riziko je však velice nízké, jeho hodnota se udává okolo jednoho případu z tisíce či spíše ještě méně. Takový záchvat se vyskytuje přímo během stimulace nebo krátce po ní a není u něj riziko rozvoje epilepsie (Příkryl et Kučerová, 2005;

Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015). K dalším nežádoucím účinkům patří bolest v místě stimulace během její aplikace, která se vyskytuje zhruba u 10 až 30 % pacientů. Bývá ale mírná, přechodného rázu a jen zcela vzácně vede k předčasnému ukončení léčby. Dále se občas vyskytují bolesti hlavy po stimulaci, které ale bývají rovněž mírné a přechodné a dobře reagují na běžná analgetika (Rau et al., 2007). U několika málo pacientů bylo popsáno přechodné zvýšení sluchového prahu. K trvalému poškození sluchu však nedošlo. Zvýšení sluchového prahu lze předcházet ušními ucpávkami během rTMS (Loo et al., 2001). Co se týče psychických nežádoucích účinků, jsou také velice vzácné. U několika pacientů trpících bipolární afektivní poruchou byl popsán přesmyk do mánie po stimulaci pro depresivní epizodu, v několika málo případech došlo po rTMS u pacientů se schizofrenií k rozvoji psychotických symptomů (Ella et al., 2002; Zwanzger et al., 2002; Sakkas et al., 2003; Hrdlička et Ustohal in Hosák, Hrdlička, Libiger et al., 2015).

4.6 Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu depresivní poruchy a schizofrenie

Pro výzkumné účely se využívají stimulační protokoly s jednopulsovou nebo párovou TMS. Jednopulsová stimulace se používá ve studiích zkoumajících motorické vedení, konkrétně integritu kortikospinální motorické dráhy, resp. míru konektivity (Kobayashi et Pascual-Leone, 2003; Groppa et al., 2012; Camprodon et Pascual-Leone, 2016). Jeden puls odpovídající intenzitě se aplikuje na oblast motorického kortexu, což vyvolá odpověď periferního svalu čili motorický evokovaný potenciál (MEP) měřený pomocí elektromyografie, který lze považovat za marker konektivity. Hodnocením času mezi aplikací TMS pulsu a začátkem MEP lze identifikovat patologické změny v neuronech a synapsích (Camprodon et Pascual-Leone, 2016). Jednopulsová stimulace se užívá i k určení výše zmíněného MT, který lze považovat za marker kortikální excitability reflektující stav neuronálních membrán, synapsí a glutamátových receptorů (Ziemann et al., 2015; Camprodon et Pascual-Leone, 2016). Definován je jako minimální intenzita TMS pulsu, která vyvolá svalovou kontrakci či MEP vyšší než 50 mikroV alespoň v pěti z deseti pokusů (či v 50% pokusů) (Kobayashi et Pascual-Leone, 2003; Groppa et al., 2012; Camprodon et Pascual-Leone, 2016). Klidový motorický práh (resting motor threshold – RMT) je měřen na svaly

v klidu, aktivní MT (active motor threshold – AMT) je měřen během jeho isometrické kontrakce. AMT je zpravidla nižší než RMT. Motorický práh je obvykle stabilní, ale může být změněn medikací nebo patologickými stavy (Camprodón et Pascual-Leone, 2016). Dalším parametrem či markerem, který lze měřit pomocí jednopulsové TMS, je kortikální tichá perioda (cortical silent period – CSP). Je to perioda elektromyografické suprese následující po nadprahovém TMS pulsu aplikovaném na oblast motorického kortexu během isometrické kontrakce kontralaterálního svalu. CSP měří kortikální inhibici mediovanou gama-aminomáselnou kyselinou, konkrétně receptory třídy B (GABA_B) (Ziemann et al., 2014; Camprodón et Pascual-Leone, 2016). Dle Camprodóna a Pascuala-Leoneho tyto dva jednoduché stimulační protokoly ilustrují dvě fundamentální vlastnosti TMS a to, že fyziologický efekt TMS není limitován na oblast, která je bezprostředně stimulována, ale šíří se neuronálními okruhy, a dále to, že efekt stimulace je závislý na aktuálním stavu, což je dokázáno rozdílnou velikostí RMT a AMT a také tím, že CSP je přítomna, jen když je cílový sval aktivní. Aplikujeme-li tyto dva principy na neurostimulaci motorických i nemotorických oblastí, zjišťujeme, že komplexní síť řídící emotivitu, chování a kognici dynamicky fluktuují v různých stavech (ve zdraví a nemoci) a tyto oscilace podmiňují biologický a klinický efekt TMS (Camprodón et Pascual-Leone, 2016).

Párová stimulace umožňuje studovat intrakortikální inhibici a facilitaci. Jsou k ní třeba dva TMS pulsy o dvou různých intenzitách a interval mezi nimi řádově o délce několika milisekund. Nejčastěji se užívá tzv. kortikální inhibice s krátkým intervalem (short-interval cortical inhibition – SICI) a intrakortikální facilitace (intracortical facilitation – ICF) (Camprodón et Pascual-Leone, 2016). Existují však i další markery (blíže viz kapitola 5.1). Měření SICI je prováděno aplikací podprahového podmiňovacího (conditioning) TMS pulsu předcházejícího o několik milisekund (1-5 ms) nadprahový testovací puls. Poté je měřena amplituda vyvolaného MEP, která by měla být redukována o 50 až 90%. Předpokládá se, že SICI měří inhibiční aktivitu mediovanou GABA_A receptory (Radhu et al., 2013; Bunse et al., 2014). Měření ICF je prováděno podobně jako v případě SICI, čili podprahový podmiňovací puls je následován nadprahovým testovacím pulsem, ovšem v delším časovém intervalu 10 až 15 ms, popřípadě ještě delším. To na rozdíl od SICI rezultuje ve zvýšení excitability projevující se vyšší amplitudou MEP. Předpokládá se, že ICF je způsobena především glutamátergní neurotransmisí (Radhu et al., 2013; Bunse et al., 2014).

V řadě studií, většinou průřezových, bylo zjištěno narušení kortikální inhibice (cortical inhibition – CI) u depresivní poruchy i u schizofrenie. Metaanalýza Radhuové a kolektivu

ukázala, že u depresivní poruchy je zkrácena CSP a snížena SICI, naproti tomu MEP, RMT a ICF zůstávají nezměněny (Radhu et al., 2013). Studie zahrnuté do této metaanalýzy však jsou značně heterogenní. Další studie zjistily levostranné narušení CSP, SICI a také ICF u depresivních pacientů, SICI byla zkrácena zejména u pacientů rezistentních na léčbu, zatímco RMT byl u nich zvýšen; zvýšení RMT bylo obecně nalezeno levostranně (Bunse et al., 2014; Lefaucheur et al., 2008; Levinson et al., 2010; Maeda et al., 2000). U schizofrenie bylo v metaanalýze Radhuové a kolektivu zjištěno signifikantní snížení SICI; u CSP, MEP, RMT a ICF naopak nebyl zjištěn rozdíl oproti zdravým kontrolám (Radhu et al., 2013). Opět je však třeba zmínit značnou heterogenitu zařazených průřezových studií. Ukazuje se, že CI může výrazně ovlivnit i léčba psychofarmaky. Bylo zjištěno, že antidepresiva mohou alespoň dočasně zvýšit RMT a snížit ICF, kdežto CSP a MEP nemění (Manganotti et al., 2001; Minelli et al., 2010). Kombinace antidepresiv s antipsychotiky však může u rezistentních depresivních pacientů vést k prodloužení CSP (Concerto et al., 2013). Ještě více toho bylo v poslední době zjištěno v případě působení antipsychotik na pacienty se schizofrenií. Longitudinální studie ukazují, že jejich podání vede k prodloužení CSP, nejvýraznější je tento efekt v případě klozapinu, ale prokázán byl i pro quetiapin a risperidon, v pilotní studii i paliperidon (Prikryl et al., 2008; Frank et al., 2014; Kaster et al., 2015; Ustohal et al., 2016). Někteří se dokonce domnívají, že potenciace GABA_B mediované neurotransmise, na kterou prodloužení CSP poukazuje, může být nově zjištěným neurotransmitterovým mechanismem, který je součástí patofyziologie a také léčby schizofrenie antipsychotiky (Kaster et al., 2015).

Každopádně lze říci, že TMS je velmi užitečným nástrojem ve výzkumu patofyziologie a také mechanismu působení léčby u pacientů s depresivní poruchou či schizofrenií a že v této oblasti se díky ní otevírají nové možnosti. Velké naděje se kladou zejména do jejího propojení se zobrazovacími metodami, především elektroencefalografií (Camprodon et Pascual-Leone, 2016).

4.7 Transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy a schizofrenie

Snad ještě větší význam než ve výzkumu má TMS v současnosti v léčbě depresivní poruchy a v o něco menší míře i schizofrenie. K terapeutickým účelům se používá rTMS.

4.7.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy

4.7.1.1 Vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC, nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC a bilaterální stimulace

V léčbě depresivní poruchy se nejčastěji užívá vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast levého DLPFC nebo nízkofrekvenční rTMS cílená na oblast pravého DLPFC. Zkouší se užívat i bilaterální stimulace, kdy je stimulován levý i pravý DLPFC. Využívají se i tzv. pattern stimulace, z nichž nejdůležitější je výše zmíněná TBS.

Účinnost, ale také bezpečnost rTMS v léčbě depresivní poruchy zkoumaly již desítky studií, které byly rovněž zpracovány v řadě metaanalýz. Metaanalýzy publikované do roku 2010 shrnul ve svém „metapřehledu“ v roce 2011 Dell’Osso s kolektivem. Nalezl jich celkem patnáct. Kromě nich do svého přehledu zařadil i další dvě, které zkoumaly bezpečnost rTMS a které prokázaly, že se jedná o dostatečně bezpečnou metodu. První metaanalýzy ukazovaly spornou účinnost – většinou prokázaly větší efekt vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC oproti shamové stimulaci, jejich klinický efekt však byl diskutabilní. Novější metaanalýzy však přinesly přesvědčivější výsledky. Bylo to dáno zejména větší statistickou silou recentnějších studií a metaanalýz a také prodloužením doby léčby (resp. počtu jednotlivých sezení). Novější metaanalýzy rovněž prokázaly efekt nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC. Dell’Osso a spolupracovníci doporučují další optimalizaci parametrů stimulace – integraci rTMS s EEG, PET či fMRI; lepší zacílení stimulační cívky, nové postupy jako pattern stimulace a další (Dell’Osso et al., 2011). Fitzgerald a Daskalakis v roce 2011 rovněž dokazují, že rTMS má jasný antidepresivní efekt a její klinické užití význam. Doporučují zaměřit se na další optimalizaci stimulačních parametrů a zjištění prediktorů klinické odpovědi (Fitzgerald et Daskalakis, 2011).

Dle recentních doporučení Mezinárodní federace klinické neurofyziologie z roku 2014 jsou rozlišovány tři úrovně důkazů pro jednotlivé indikace rTMS označované písmeny A až C. Úroveň A znamená jednoznačnou účinnost nebo neúčinnost podpořenou konzistentními výsledky alespoň dvou studií třídy I nebo jedné studie třídy I a alespoň dvou studií třídy II. Úroveň B označuje pravděpodobnou účinnost nebo neúčinnost podpořenou konzistentními výsledky alespoň dvou studií třídy II nebo jedné studie třídy II a alespoň dvou studií třídy III. Úroveň C znamená potenciální (možnou) účinnost nebo neúčinnost podpořenou přesvědčivými výsledky jedné studie třídy II nebo alespoň dvou studií třídy III. Není vydáno žádné doporučení, pokud chybí alespoň dvě studie třídy III poskytující podobné výsledky stimulace stejného klinického stavu podobnou stimulační metodou (Lefaucheur et al., 2014).

Dle těchto doporučení existuje silná evidence o účinnosti vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC (Lefaucheur et al., 2014). To dle nich dokládá zejména metaanalýza Berlina a kolektivu z roku 2014, do níž její autoři zařadili 29 studií s celkem 1371 pacienty. Počet respondérů byl 29% mezi pacienty léčenými aktivní (účinnou) rTMS ve srovnání s 10% mezi pacienty léčenými shamovou (placebovou) stimulací (Lefaucheur et al., 2014; Berlin et al., 2014). Sami autoři doporučení našli 26 studií s pozitivními výsledky a 14 s negativními, přičemž dvě metodologicky dle jejich názoru nejkvalitnější měly pozitivní výsledky; effect size studií byl 0,87. Na základě těchto údajů se rozhodli ohodnotit tento způsob léčby depresivní poruchy jako účinný s doporučením na úrovni A (level A) (Lefaucheur et al., 2014).

Slabší evidence je dle zmíněných doporučení pro nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC, což je dáno zejména nižším počtem studií (Lefaucheur et al., 2014). Do své další metaanalýzy Berlina a spolupracovníků, zaměřené tentokrát na nízkofrekvenční rTMS, mohli její autoři zařadit pouze osm studií s celkem 263 pacienty. Po aktivní rTMS dosáhlo response 38% pacientů ve srovnání s pouze 15%, kteří jí dosáhli po shamové stimulaci (Berlin et al., 2013a). Vzhledem k nižšímu počtu studií je tedy nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC v terapii depresivní poruchy hodnocena jako pravděpodobně účinná s doporučením na úrovni B (level B) (Lefaucheur et al., 2014).

Bilaterální stimulace (tedy vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC a nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC prováděná u jednoho pacienta v průběhu jedné léčebné kúry) dopadla oproti teoretickým předpokladům hůře, zvláště ve srovnání s unilaterální stimulací. Pouze v jedné studii byla účinnější, ve čtyřech stejně účinná a ve dvou dokonce méně účinná. Autoři

doporučení k ní proto nezaujímají rozhodné stanovisko, ale v současnosti nevidí k jejímu užívání důvod, protože je časově náročnější oproti unilaterální (levostranné nebo pravostranné) a není prokázáno, že by byla účinnější (Lefaucheur et al., 2014).

S použitím rTMS počítají i poslední doporučené postupy psychiatrické péče vydané Psychiatrickou společností ČLS JEP z roku 2014. V kapitole věnované léčbě depresivní poruchy uvádějí, že lze použít vysokofrekvenční rTMS DLPFC, avšak nejedná se o metodu první volby, přičemž metaanalýzy ukazují její malý nebo střední terapeutický efekt a schopnost potenciace účinku antidepresiv. Postupy také dále uvádějí to, že metoda může být účinná i při selhání elektrokonvulzivní léčby (Raboch et al. in Raboch et al., 2014). Tyto postupy obsahují i samostatnou kapitolu týkající se rTMS, v níž Příkryl k léčbě depresivní poruchy uvádí, že v její léčbě je prokázán středně velký effect size (0,35-0,76), pro farmakorezistentní depresi je NNT=6. Dále uvádí, že jsou užívána dvě stimulační paradigmatata – vysokofrekvenční (10-20 Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC (Brodmanova oblast 9/46) a/nebo nízkofrekvenční (0,9-1,0 Hz) rTMS nad oblastí pravého DLPFC (Brodmanova oblast 9/46). Doporučený počet stimulačních sezení je 15-30 (3-6 týdnů) a indikace selhání minimálně dvou antidepresivních kúr (Příkryl in Raboch et al., 2014).

4.7.1.2 Optimalizace stimulačních parametrů rTMS v léčbě depresivní poruchy

V případě terapie rTMS je důležité a zároveň nesnadné správné nastavení stimulačních parametrů. Základním parametrem je frekvence stimulace. Pro nízkofrekvenční rTMS se zpravidla používá frekvence 1 Hz (případně 0,9 Hz), pro vysokofrekvenční zpravidla v rozmezí 5-20 Hz, nejčastěji 10 Hz, dále 20 Hz, méně často 5 nebo 15 Hz. Dle Lefauchera a kolektivu v případě depresivní poruchy prozatím nelze říci, zda je některá konkrétní frekvence účinnější než jiné (Lefaucheur et al., 2014). V tomto ohledu je zajímavou inovací „klasické“ rTMS s pevně stanovenou frekvencí tzv. synchronizovaná TMS (sTMS), která představuje stimulaci o pacientově individuální alfa frekvenci (Jin et Phillips, 2014).

Ukazuje se, že lepšího efektu vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC je dosahováno vyšším počtem sezení (nad deset), vyšším počtem pulsů během sezení (nad 1000, dnes často mezi 4000 až 6000) a vyšší intenzitou stimulace (nad 100% RMT). Objevuje se i snaha intenzifikovat stimulační parametry – zkoušena je tzv. intenzivní rTMS, kdy během krátké

doby např. čtyř dnů je pacientům aplikován vysoký počet pulsů v několika sezeních denně (celkem 31200 pulsů během čtyř dnů rozdělených do pěti sezení každý den) (Zeeuws et al., 2010; Baeken et al., 2013).

Otevřená je stále otázka co nejefektivnějšího způsobu zacílení stimulační cívky. Velká část studií zkoumajících efekt rTMS v léčbě depresivní poruchy užila tzv. standardní proceduru neboli „pravidlo 5 centimetrů“, dle některých názorů je vhodnější směřovat stimulační cívku až 7 centimetrů od místa, jehož stimulací byl určen motorický práh (Herwig et al., 2001). Další možností je užití mezinárodního systému rozmístění EEG elektrod 10/20, kdy se doporučuje stimulovat oblast, kam bývá umisťována elektroda F3 (Herwig et al., 2003). Nejpřesnější umístění cívky nad zvolenou oblast umožňují neuronavigační systémy využívající zobrazování magnetickou rezonancí (MRI). Navíc zobrazovací techniky mozku jako pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní tomografie (SPECT) a resting state fMRI mohou být užity i k predikci efektu stimulace nebo alespoň lepšímu pochopení mechanismu účinku rTMS. K tomu mohou sloužit i neurofyziologické metody jako měření kortikální inhibice a excitability (viz výše) a také EEG (Lefaucheur et al., 2014). Přesto dle autorů doporučení nelze učinit jednoznačný závěr o klinicky nejefektivnějším způsobu zaměření stimulační cívky pro léčbu depresivních nemocných pomocí rTMS (Lefaucheur et al., 2014). V tomto kontextu je zajímavá studie Trojaka a kolektivu z roku 2014, v níž se autoři snažili zkoumat, zda některá část pravého DLPFC – Brodmanova oblast 9 nebo 46 – bude lepším cílem pro nízkofrekvenční rTMS. Zjistili, že stimulace obou oblastí je signifikantně účinnější než shamová stimulace, avšak rozdíl mezi těmito dvěma oblastmi při aplikaci aktivní stimulace není (Trojak et al., 2014).

4.7.1.3 Vztah rTMS a antidepresiv v léčbě depresivní poruchy

Nejdůležitější a nejrozšířenější biologickou léčbou depresivní poruchy je terapie antidepresivy. Ve vztahu k antidepresivům lze použít rTMS v monoterapii (tedy bez antidepresiv), v kombinované terapii k současně nasazovaným antidepresivům nebo v augmentaci již dlouhodoběji podávaných antidepresiv. Přímé srovnání účinnosti antidepresiv k rTMS v monoterapii provedlo jen několik studií. Zmínit je vhodné studii Fregniho a spolupracovníků, kteří srovnávali účinnost vysokofrekvenční rTMS o frekvenci 15 Hz s fluoxetinem u pacientů s Parkinsonovou nemocí a komorbidní depresí. Ve skupině

léčené pomocí rTMS došlo k 38% redukci závažnosti depresivních symptomů hodnocených pomocí Hamilton depression rating scale (HAMD – Hamiltonovou škálou deprese), ve skupině léčené fluoxetinem došlo k 41% redukci závažnosti depresivních symptomů hodnocených škálou HAMD (Fregni et al., 2004). Chistyakov a jeho spolupracovníci rozdělili léčené pacienty do tří skupin. První léčili pravostrannou nebo levostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz, druhou skupinu pravostrannou nebo levostrannou rTMS o frekvenci 10 Hz a třetí skupinu klomipraminem a shamovou stimulací. Nejlepšího výsledku dosáhli u skupiny pacientů léčených levostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz (šest z jedenácti pacientů dosáhlo response) (Chistyakov et al., 2005). Ve třetí studii Bareš a jeho spolupracovníci srovnávali na souboru šedesáti pacientů s rezistentní depresivní poruchou (rezistence alespoň na jeden léčebný pokus) účinnost nízkofrekvenční stimulace pravého DLPFC a venlafaxinu; ve skupině léčené rTMS dosáhlo response 33% pacientů a remise 19%, ve skupině léčené venlafaxinem dosáhlo response 39% pacientů a remise 21% pacientů (Bares et al., 2009). Ve studii Ustohala a spolupracovníků (viz také kapitola 6.2) byla na souboru čtyřiceti pacientů s depresivní poruchou srovnávána vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC (u dvaceti pacientů) s antidepresivy volenými na základě uvážení ošetřujícího lékaře (rovněž u dvaceti z nich; nejčastěji se jednalo o selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI). Ve skupině léčené rTMS dosáhlo response 70% pacientů a remise 25%, ve skupině léčené antidepresivy dosáhlo response 65% pacientů a remise 30% (Ustohal et al., 2014).

Kombinovanou terapii rTMS a antidepresivy versus samotná antidepresiva hodnotilo minimálně pět studií (tři prokázaly větší účinnost kombinované terapie, dvě nikoli). Dle autorů doporučení lze tento způsob léčby doporučit jako pravděpodobně účinný čili s hodnocením na úrovni B (level B), což podporuje další z Berlimových metaanalýz (Lefaucheur et al., 2014; Berlim et al., 2013c).

Použití rTMS v augmentaci antidepresiv versus antidepresiva samotná hodnotilo rovněž nejméně pět studií (tři s pozitivním výsledkem, kdy augmentace antidepresiv rTMS byla efektivnější než antidepresiva samotná, dvě s negativními výsledky, které vyšší efektivitu augmentační strategie neprokázaly). Autoři doporučení na základě těchto výsledků hodnotí augmentaci jako potenciálně účinnou čili s hodnocením na úrovni C (level C) (Lefaucheur et al., 2014).

4.7.1.4 Srovnání rTMS a ECT v terapii depresivní poruchy

Od zavedení rTMS do terapie depresivní poruchy probíhaly snahy o její srovnání s elektrokonvulzivní terapií (ECT). V metaanalýze z roku 2013 srovnávají Berlim se spolupracovníky účinnost a snášenlivost vysokofrekvenční rTMS a ECT. Do metaanalýzy zahrnuli sedm studií s celkovým počtem 294 pacientů. Zjistili, že ECT prokázala vyšší účinnost co do dosažení remise – po ECT dosáhlo remise 52% pacientů, po rTMS 33,6% pacientů (OR=0,46; p=0,04), asociované NNT pro remisi bylo 6 a favorizovalo ECT. ECT prokázala vyšší účinnost i co do změny závažnosti psychopatologie (Hedgesovo $g = -0,93$; p=0,007). Co se týkalo předčasného ukončení léčby (drop-out) nebyl mezi oběma způsoby statisticky signifikantní rozdíl, byť více jich bylo v případě ECT. Nicméně Berlim a kolektiv upozorňují i na některé limitace zařazených studií, např. to, že pacienti léčení pomocí ECT měli před zahájením léčby hlubší depresi a jejich současná depresivní epizoda trvala kratší dobu než u pacientů léčených pomocí rTMS. Dále také ve studiích byl srovnáván fixní počet rTMS sezení s flexibilním počtem elektrokonvulzí, k zacílení stimulační cívky se používala někdy kritizovaná „metoda 5 centimetrů“ a celkově byly pro obě metody použity protokoly s méně intenzivními parametry. Na závěr autoři metaanalýzy konstatují, že ECT se jeví jako účinnější, nicméně použití rTMS má své odůvodnění, přičemž by měla být považována za komplementární léčebnou alternativu depresivní poruchy spíše než metodu, která ECT v brzké době nahradí (Berlim et al., 2013b).

Lefaucheur se svými spolupracovníky v doporučeních uvádějí, že srovnání rTMS s ECT je obtížné, chybí placebem kontrolované studie srovnávající obě metody, ECT vyžaduje celkovou anestezii, rTMS nikoli, což činí přímé srovnání v podstatě nemožným (Lefaucheur et al., 2014).

Přesto do další metaanalýzy bylo zahrnuto devět randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 425 pacienty. Dle jejich výsledků bylo ECT účinnější ve srovnání s vysokofrekvenční rTMS co do response (64,4% vs. 48,7%; RR = 1,41; p = 0,03), tak i remise (52,9% vs. 33,6%; RR = 1,38; p = 0,006). Rovněž i zde nebyl rozdíl mezi oběma způsoby terapie v předčasném ukončení léčby. Celkově lze na základě výsledků metaanalýzy dle jejích autorů usuzovat, že rTMS má nižší účinnost oproti ECT, zvláště v případě těžkých depresivních epizod s psychotickými příznaky. U depresivních epizod bez psychotických příznaků však může být rTMS srovnatelně účinná (Ren et al., 2014). Zdá se, že záleží také na

stimulačních parametrech – v metaanalýze Xie a spolupracovníků byla zjištěna nesignifikantní superiorita rTMS o frekvenci 20 Hz a při užití nejméně 1200 stimulů (Xie et al., 2013).

4.7.1.4 Inovativní přístupy v léčbě depresivní poruchy pomocí rTMS

Nadále se ukazuje, že je prostor pro zlepšování efektivity rTMS inovativními přístupy. Kromě zmiňované synchronizované TMS a intenzivní TMS se jedná zejména o tzv. hlubokou TMS (deep TMS) s použitím speciálních cívek a dále také tzv. pattern stimulace, zejména TBS. Použití hluboké TMS bylo sumarizováno v metaanalýze Minichina a jeho spolupracovníků a také v přehledu Bersaniho a jeho spolupracovníků se závěrem, že hluboká TMS je účinná v léčbě rezistentní depresivní poruchy jako monoterapie i jako přídatná léčba a může být účinná i v případě nonresponse na ECT. Dále bylo také zjištěno, že je sice účinnější, ale hůře snášena než rTMS, proto bývá doporučeno zkrátit její aplikaci na dva týdny (Minichino et al., 2012; Bersani et al., 2013).

U TBS se provádí aplikace tří pulsů o vysoké frekvenci (50 Hz) s intervalem 200 ms (5 Hz). Dělí se na kontinuální (cTBS) a intermitentní (iTBS) s opačným efektem. U cTBS bývá aplikováno 300 pulsů nebo 600 pulsů, dochází po ní ke snížení kortikální excitability. U iTBS se aplikuje 30 pulsů během 2 s každých 10 s po dobu 190 s, celkem tedy 600 pulsů; jejím působením dochází k facilitaci kortikální excitability. V léčbě depresivní poruchy bývá aplikováno za sezení od 600 do 1800 pulsů, což bývá opakováno až dvakrát denně (tedy do 3600 pulsů za den). Vyzkoušena byla i bilaterální TBS (cTBS na pravý DLPFC a iTBS na levý DLPFC). Výhodou je zejména kratší trvání stimulace při stejném počtu aplikovaných pulsů, nebyla však prokázána superiorita TBS ve srovnání s „klasickou“ rTMS v účinnosti (Chung et al., 2015; Plewnia et al., 2014; Chistyakov et al., 2015).

Velmi důležitý je výběr vhodných pacientů, kteří mohou mít z rTMS největší prospěch. K tomu lze využít funkční zobrazovací metody jako fMRI, SPECT, PET (je totiž prokázáno, že větší efekt vysokofrekvenční rTMS bývá u pacientů s hypometabolismem vlevo prefrontálně) (Lefaucheur et al., 2014). Tyto metody jsou však pro běžné klinické použití

příliš nákladné. Alternativu by mohlo představovat EEG (resp. tzv. QEEG theta kordance), jak ukazuje Bareš se spolupracovníky (Bares et al., 2015).

Další důležitou okolností, kterou je ještě třeba řádně ověřit ve větších metodicky kvalitních studiích (nejlépe dvojitě slepých), je problematika udržovací terapie po úspěšné akutní léčbě pomocí rTMS. Do recentně publikované otevřené studie trvající rok bylo zařazeno celkem 66 pacientů, kteří dosáhli response (45 z nich i remise) a to buď na rTMS (25 z nich), nebo na venlafaxin (22 z nich), nebo na kombinaci obojího (19 z nich). Všichni pokračovali v udržovací léčbě tou terapií, která u nich byla účinná v akutní léčbě, přičemž rTMS bylo prováděno dvakrát týdně první měsíc, jednou týdně další dva měsíce a jednou za dva týdny zbývajících devět měsíců. Na konci sledovaného období nebyl rozdíl v počtu relapsů mezi všemi třemi skupinami pacientů, odlišný nebyl ani počet remitérů (Haesebaert et al., 2016).

Přes výše uvedená fakta o léčbě depresivní poruchy pomocí rTMS stále ještě přetrvává spor o to, zda je tato metoda opravdu dostatečně klinicky účinná. Lepping se spolupracovníky totiž v roce 2014 publikovali systematický přehled, v němž zpochybnili klinickou relevanci rTMS. Ve své práci převedli změny ve skóre škály HAMD publikované v jednotlivých studiích (celkem 63) na hodnotu škály Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I – Celkový klinický dojem – zlepšení) a zjistili, že jak v případech nerezistentních, tak i rezistentních případů depresivní poruchy je rTMS účinnější než shamová stimulace, tento rozdíl však hodnotili jako klinicky malý (Lepping et al., 2014). To vyvolalo odpor, který ve svém komentáři vyjádřil kolektiv autorů pod vedením Alemana, kteří za prvé kritizovali možnost nepřímo spočítat CGI-I; pokud by to bylo možné a dostatečné, tak by škála HAMD nebyla používána; za druhé kritizovali zařazení řady starších studií s nevhodně zvolenými stimulačními parametry (například s méně než 15 sezeními) a konečně za třetí na nově publikovaných studiích s lépe zvolenými parametry, které ještě nebyly zařazeny do Leppingova přehledu, ukazovali výrazný efekt rTMS (Aleman et al., 2014).

4.7.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě schizofrenie

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace se v léčbě schizofrenie uplatňuje zejména díky své schopnosti ovlivnit některé specifické symptomy či syndromy tohoto onemocnění,

obzvláště negativní příznaky a sluchové halucinace. Existují i další možné indikace využití této metody, které jsou však méně ověřené a které zahrnují kognitivní deficit, katatonní příznaky, obsedantně kompulzivní příznaky a také komorbidní abusus/závislost na nikotinu (skrze snížení cravingu) (Ustohal et al. in Shen, 2016).

4.7.2.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě negativních příznaků schizofrenie

Snaha ovlivnit negativní příznaky schizofrenie pomocí rTMS je založena na zjištění, že vysokofrekvenční rTMS může zvýšit kortikální excitabilitu a metabolickou aktivitu cílových neuronů (Speer et al., 2000). Zjištěno bylo rovněž, že rTMS cílená na prefrontální kortex moduluje uvolnění dopaminu v dorsálním striatu a nucleus accumbens (Keck et al., 2002). Další důležitý poznatek přinesl Strafella se svými spolupracovníky, když zjistili, že vysokofrekvenční rTMS cílená na DLPFC indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu u zdravých dobrovolníků (Strafella et al., 2001). Význam zřejmě má i poznatek Ben-Schachara a kolektivu, že vysokofrekvenční rTMS způsobuje down-regulaci serotoninových receptorů ve frontálním kortexu (Ben-Schachar et al., 1999).

První studie zkoumaly účinnost nízkofrekvenční rTMS zaměřené na oblast prefrontálního kortexu. Negativní příznaky však ovlivnit nedokázaly, byť v některých případech zmírnily depresivní příznaky a anxieta (Geller et al., 1997; Feinsod et al., 1998; Klein et al., 1999). Účinnější v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie se ukázala až vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast prefrontálního kortexu (Cohen et al., 1999; Jandl et al., 2005; Sachdev et al., 2005). Po pilotních a otevřených studiích s nadějnými výsledky bylo provedeno i několik dvojitě zaslepených studií s ne zcela jednoznačnými závěry. Data získaná (zejména) z těchto dvojitě zaslepených studií byla zpracována v několika metaanalýzách.

První z nich publikovala Freitasová se spolupracovníky v roce 2009. Společně do ní zařadili celkem osm studií (z toho tři otevřené) zkoumající efekt vysokofrekvenční rTMS. Stimulační parametry užitá v jednotlivých studiích však byly značně rozdílné (konkrétní frekvence, intenzita stimulace, počet sezení, počet aplikovaných pulsů atd.). Při zpracování všech studií byl poolovaný effect size roven 0,58 (95% CI: 0,11; 1,04; $p=0,014$), při zařazení pouze studií kontrolovaných shamovou stimulací se snížil na 0,27 (95% CI: -0,38; 0,92; $p=0,417$), čímž nebyla účinnost rTMS jednoznačně prokázána (Freitas et al., 2009). Další metaanalýzu

publikovala o rok později Dlabac-de Langeová se svými spolupracovníky. Autoři do ní zařadili celkem deset studií (včetně čtyř, které v předchozí metaanalýze nebyly – dvě nové a dvě, které Freitasová vyřadila). Effect size těchto deseti studií byl 0,43 (95% CI: 0,05; 0,08) čili ukazující na spíše malou účinnost stimulace. Pokud však autoři vybrali pouze sedm studií, které za stimulační frekvenci zvolili 10 Hz (tedy frekvenci v alfa pásmu), byl effect size vyšší: 0,63 (95% CI: 0,11; 1,15) ukazující na střední účinnost takovéto stimulace (Dlabac-de Lange et al., 2010). Třetí metaanalýzu publikoval se svými spolupracovníky v roce 2014 Shi. Její autoři do ní zařadili celkem šestnáct studií. Tato metaanalýza ukazuje, že rTMS je v léčbě negativních příznaků efektivní strategií. Mezi moderátory účinku rTMS patří trvání nemoci, frekvence stimulace, její intenzita a také způsob hodnocení – byla-li účinnost rTMS hodnocena pomocí Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS – Škály pro hodnocení negativních příznaků), tak byl effect size pro shamovou stimulaci kontrolované studie vyšší (konkrétně 0,80), než v případě použití Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS – Škály pro hodnocení pozitivního a negativního syndromu). V takovém případě dosahoval pouze hodnoty 0,41. Autoři metaanalýzy na základě jejich výsledků doporučují tyto stimulační parametry: frekvenci 10 Hz, stimulaci levého DLPFC, intenzitu stimulace 110% a nejméně tři po sobě následující týdny léčby. Rovněž i počet celkově aplikovaných pulsů považují za významný, přičemž vyšší počet je efektivnější (Shi et al., 2014).

V roce 2015 byla publikována velká multicentrická studie německých autorů, do níž bylo zařazeno celkem 175 pacientů s negativními příznaky schizofrenie. Stimulační parametry byly následující: frekvence 10 Hz, stimulován byl levý DLPFC (konkrétně místo elektrody F3 dle mezinárodního systému rozmístění elektrod 10/20), stimulační intenzita byla 110% individuálního MT, aplikovalo se patnáct sezení ve třech týdnech, celkový počet aplikovaných pulsů byl 15000. Studie přinesla negativní výsledky – nepodařilo se prokázat, že aktivní stimulace by byla signifikantně účinnější než shamová stimulace (Wobrock et al., 2015). Možným vysvětlením neúspěchu této studie může být poměrně nízký počet celkově aplikovaných pulsů (Ustohal et al. in Shen, 2016). Ve stejném roce byla publikována i čínská studie, do níž bylo zařazeno celkem 117 pacientů s negativními příznaky schizofrenie. Stimulační parametry byly následující: frekvence 10 Hz, stimulován byl levý DLPFC (zacílený dle „pravidla 5 centimetrů“), intenzita stimulace byla 80% individuálního MT, provedlo se dvacet sezení, celkový počet aplikovaných pulsů 16000. Autoři uvádí, že zaznamenali signifikantní rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací v ovlivnění negativních příznaků a že pokles jejich závažnosti přetrvával ještě po šesti měsících (Quan et al., 2015).

V léčbě negativních příznaků schizofrenie se podobně jako v případě terapie depresivní poruchy zkoušela používat i bilaterální stimulace čili stimulace levého i pravého prefrontálního kortexu. Předpokládalo se, že bude účinnější než jen levostranná stimulace. To však první studie podobně jako u depresivní poruchy nepotvrdily – ani studie Fitzgeralda a spolupracovníků z roku 2008, kteří použili vysokofrekvenční stimulaci o frekvenci 10 Hz v průběhu patnácti sezení, ani studie Barrové a spolupracovníků z roku 2012, kteří použili vysokofrekvenční stimulaci o frekvenci 15 Hz v průběhu dokonce dvaceti sezení (Fitzgerald et al., 2008; Barr et al., 2012). Lépe dopadla až studie Dlabac-de Langeové a spolupracovníků z roku 2015. Autoři zvolili tyto stimulační parametry: frekvenci 10 Hz, stimulovali levý i pravý DLPFC (konkrétně místo nacházející se mezi elektrodami F3 a F4 dle mezinárodního systému rozmístění elektrod 10/20), stimulační intenzita byla 90% individuálního MT, provedlo se patnáct sezení ve třech týdnech, celkem se aplikovalo 30000 pulsů. Signifikantní rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací byl nalezen ve škále SANS, nikoli však PANSS (Dlabac-de Lange et al., 2015).

Dle recentních doporučení Mezinárodní federace klinické neurofyziologie z roku 2014 lze vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC v terapii negativních příznaků hodnotit jako pravděpodobně účinnou, tedy na úrovni B (level B). Sami autoři doporučení našli celkem jedenáct originálních placebem kontrolovaných studií, které zařadili alespoň deset pacientů, kteří byli stimulováni aktivní rTMS cílenou na oblast levého DLPFC (těchto jedenáct studií dohromady zařadilo 315 pacientů). Aktivní stimulace byla signifikantně účinnější než placebová u sedmi z těchto jedenácti studií. Studií, které užily stimulační frekvenci 10 Hz, bylo celkem sedm, z nich šest s pozitivními výsledky. Co se týče jiných stimulačních protokolů (bilaterální vysokofrekvenční stimulace nebo nízkofrekvenční stimulace pravého DLPFC), nebyli autoři doporučení na základě dostupných výsledků schopni vydat jasné stanovisko (Lefaucheur et al., 2014).

V podobném duchu přistupují k rTMS v léčbě negativních příznaků i doporučené postupy psychiatrické péče vydané Psychiatrickou společností ČLS JEP v roce 2014. Doporučují rTMS jako jednu z variant v rámci 4. kroku (po selhání monoterapie dvěma antipsychotiky a při nedostatečném účinku monoterapie klozapinem) k augmentaci antipsychotik s cílem ovlivnit negativní příznaky (Češková et al. in Raboch et al., 2014).

4.7.2.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě sluchových halucinací u schizofrenie

Princip využití rTMS v léčbě sluchových halucinací spočívá v inhibici patologicky zvýšené aktivity v levém TPC (oblast Brodmanovy oblasti 40). Tato zvýšená aktivita je opakovaně prokazována zobrazovacími metodami během sluchových halucinací. Navíc se předpokládá, že právě tato oblast je klíčová v procesu porozumění řeči (Freitas et al., 2009; Slotema et al., 2012; Slotema et al., 2014).

První, kdo použil nízkofrekvenční rTMS (o frekvenci 1 Hz) cílenou na oblast levého TPC, byl v roce 1999 Hoffman s kolektivem (Hoffman et al., 1999). Poté bylo provedeno několik randomizovaných, shamovou stimulací kontrolovaných studií; některé s pozitivními, jiné s negativními výsledky. Výsledky těchto studií byly zpracovány v několika metaanalýzách. První z nich zveřejnil v roce 2007 Aleman se svými spolupracovníky. Společně do ní zařadili deset studií zkoumajících efekt rTMS na celkem 212 pacientech. Hlavním výstupem studií byla redukce závažnosti sluchových halucinací měřená odpovídající škálou, nejčastěji sedmipoložkovou Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS). Ve všech studiích bylo užito nízkofrekvenční rTMS o frekvenci 1 Hz cílené na oblast levého TPC. Effect size všech studií byl 0,76 (95% CI: 0,36; 1,17). Pokud byly zařazeny jen studie, které použily kontinuální stimulaci (devět z nich), vzrostl effect size na 0,88. Porovnáván byl i počet stimulačních sezení (méně než pět sezení ve čtyřech studiích versus pět a více sezení v šesti studiích); rozdíl zjištěn nebyl. Dvě studie zkoumaly efekt rTMS na celou pozitivní subškálu PANSS, efekt však nenalezly, z čehož vyplývá, že rTMS účinkovala specificky jen na sluchové halucinace. Autoři výsledky metaanalýzy shrnují tak, že podporují účinnost rTMS v redukci závažnosti verbálních sluchových halucinací (Aleman et al., 2007).

Druhá metaanalýza byla publikována Tranulisem a jeho spolupracovníky v roce 2008. Autoři do ní zařadili deset studií, které zahrnovaly celkem 232 pacientů. Všechny studie použily nízkofrekvenční rTMS levého TPC a měřily její efekt na rezistentní verbální sluchové halucinace pomocí různých škál. Jako senzitivní se ukázala škála Hallucination Change Scale (HCS). Autoři metaanalýzy zjistili signifikantní efekt rTMS v ovlivnění sluchových halucinací (Hedgesovo $g=0,514$) (Tranulis et al., 2008).

Další metaanalýzu publikovala se svými spolupracovníky Freitasová v roce 2009. Její autoři v ní specificky analyzovali efekt rTMS na sluchové halucinace v sedmi shamovou stimulací

kontrolovaných studiích, přičemž našli signifikantní effect size (1,04; $p=0,002$). Rovněž pozorovali důležitost individuálního zhodnocení funkční anatomie halucinací za pomoci map získaných pomocí PET nebo fMRI a následně určeného místa stimulace pomocí neuronavigace v kontrastu s méně přesným zacílením stimulační cívky pomocí mezinárodního systému rozmístění elektrod 10/20 mezi pozice elektrod T3 a P3 (Freitas et al., 2009). Ve studii Hoffmana a kolektivu z roku 2007 byla totiž zjištěna diskrepance mezi místy, která stimulovali na základě navigace s využitím fMRI a místy, která by byla standardně stimulována za použití výše zmíněného systému rozmístění elektrod (Hoffman et al., 2007). Navíc v další studii zjistil Sommer se svými spolupracovníky, že ze sedmi pacientů mělo pět predominantní aktivitu při halucinacích v pravém TPC, a byli proto stimulováni vpravo (Sommer et al., 2007).

Hned tři metaanalýzy postupně publikovala Slotemová. Do první z nich v roce 2010 zařadila sedm randomizovaných, shamovou stimulací kontrolovaných studií s celkem 189 pacienty. Aktivní rTMS byla signifikantně účinnější než shamová stimulace, střední vážený effect size byl 0,54 (Slotema et al., 2010). Do druhé metaanalýzy z roku 2012 zahrnula celkem sedmáct studií; jejich effect size byl 0,44. Po měsíci však ale signifikantní efekt rTMS již nepřetvářal (alespoň dle analýzy výsledků pěti studií s následným sledováním trvajícím nejméně jeden měsíc) (Slotema et al., 2012). Do třetí metaanalýzy zahrnula Slotemová se svými spolupracovníky devatenáct studií s celkovým počtem 548 pacientů. Střední vážený effect size byl 0,44 pro ovlivnění sluchových halucinací. Pro pacienty s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi byl střední vážený effect size takřka totožný, dosáhl hodnoty 0,45. Nebyl zjištěn signifikantní effect size rTMS v celkovém ovlivnění závažnosti psychózy. Jako nejlepší stimulační paradigma či protokol dopadla nízkofrekvenční rTMS o frekvenci 1 Hz cílená na oblast levého TPC, jejíž střední vážený effect size dosáhl hodnoty 0,63. Jiná paradigmatata včetně nízkofrekvenční rTMS pravého TPC nebyla účinnější než shamová stimulace. Autoři shrnují výsledky metaanalýzy tak, že rTMS, zvláště o frekvenci 1 Hz cílená na oblast levého TPC, je účinná v léčbě sluchových halucinací včetně těch farmakorezistentních (Slotema et al., 2014). Efekt nízkofrekvenční rTMS cílené na oblast levého TPC potvrdila i další metaanalýza z roku 2015, do níž bylo zařazeno deset studií (Otani et al., 2015).

Doporučení Mezinárodní federace klinické neurofyzologie z roku 2014 reflektují výsledky studií a výše uvedených metaanalýz. Jejich autoři sami našli čtrnáct randomizovaných, shamovou stimulací kontrolovaných studií, do nichž bylo v aktivní větvi zařazeno alespoň

deset pacientů, kteří byli stimulováni nízkofrekvenční rTMS o frekvenci 1 Hz nad oblastí levého TPC. Těchto čtrnácti studií se účastnilo celkem 393 pacientů. Jejich výsledky byly vysoce kontroverzní – sedm studií s celkem 118 pacienty mělo pozitivní výsledky, zbývajících sedm s celkem 146 pacienty negativní. Metaanalýzy však konzistentně ukázaly pozitivní výsledky (s effect size od 0,4 do 1). Proto se autoři doporučení rozhodli ohodnotit nízkofrekvenční rTMS (o frekvenci 1 Hz) cílenou na oblast levého TPC jako potenciálně účinnou čili na úrovni C (level C). Ostatní stimulační protokoly (jiné frekvence a jiná stimulační místa) nebylo dle autorů doporučení možné pro nedostatek dat hodnotit (Lefaucheur et al., 2014). Autoři doporučení rovněž poukazují na rozdíly v určení stimulačního místa (méně přesné dle mezinárodního systému rozmístění EEG elektrod 10/20 nebo pomocí neuronavigace zohledňující výsledky strukturálních nebo funkčních zobrazovacích metod). Upozorňují ale, že prozatím nelze jednoznačně říci, že druhý způsob by byl jednoznačně účinnější (Lefaucheur et al., 2014). Dále rozebírají stimulační intenzitu – většina studií užila intenzitu 90% individuálního RMT, avšak byly dvě studie, v nichž bylo použito intenzity vyšší než 100% RMT. Jejich výsledky byly rozdílné – u jedné pozitivní a u druhé negativní. Dle autorů doporučení se tedy dosud nedá říci, jaká stimulační intenzita je efektivnější (Lefaucheur et al., 2014).

Obdobně jako autoři výše uvedených mezinárodních doporučení přistupují k rTMS v léčbě sluchových halucinací i autoři doporučených postupů psychiatrické péče vydané Psychiatrickou společností ČLS JEP v roce 2014. Doporučují rTMS jako jednu z variant v rámci 4. kroku (po selhání monoterapie dvěma antipsychotiky a při nedostatečném účinku monoterapie klozapinem) k augmentaci antipsychotik s cílem zmírnit sluchové halucinace (Češková et al. in Raboch et al., 2014).

4.7.2.3 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v dalších dílčích indikacích u schizofrenie a výhled do budoucna

Léčba dalších symptomů, syndromů a komorbidních poruch u pacientů se schizofrenií je méně ověřená (Ustohal et al. in Shen, 2016). Některé studie se zaměřily na kognitivní deficit schizofrenie. Výsledky jsou však kontroverzní. A to přesto, že byla publikována metaanalýza, která zahrnuje čtyři studie zkoumající efekt vysokofrekvenční rTMS na pracovní paměť. Všechny čtyři studie zvolily za stimulovanou oblast DLPFC podobně jako v případech

negativních příznaků. Autoři metaanalýzy došli k závěru, že rTMS vedla k signifikantnímu zlepšení pracovní paměti (Brunoni et Vanderhasselt, 2014). Avšak o rok později byly publikovány výsledky velké multicentrické studie zahrnující celkem 156 pacientů se schizofrenií s dominujícími negativními příznaky, u kterých se nepodařilo prokázat, že by vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC měla signifikantní efekt na různé kognitivní domény ve srovnání s shamovou stimulací (Hasan et al., 2016a). Opakovaně zmiňovaná mezinárodní doporučení nezastávají ke snahám ovlivnit kognitivní deficit pomocí rTMS žádné stanovisko, stejně postupují i autoři českých doporučení (Lefaucheur et al., 2014; Češková et al. in Raboch et al., 2014).

Pro úplnost je třeba zmínit ojedinělé snahy využít rTMS u pacientů se schizofrenií a s katatonním syndromem nebo obsedantně kompulzivními příznaky, které se u některých pacientů se schizofrenií také vyskytují. Bylo publikováno několik kazuistických sdělení, která popisovala použití rTMS u pacientů s katatonními příznaky a schizofrenií – ve dvou případech bylo zaznamenáno rychlé a dostatečné zlepšení pacientů, v posledním případě nedošlo po rTMS k žádné změně (Trojak et al., 2014). Podobná situace je i v případě obsedantně kompulzivních příznaků u pacientů se schizofrenií – byly publikovány dvě kazuistické studie s pozitivními výsledky, které však byly jen přechodné, kdežto nedávno publikovaná pilotní studie měla negativní výsledky (Mendes-Filho et al., 2013; Mendes-Filho et al., 2016).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je však velmi slibnou metodou, která by mohla ovlivnit komorbidní abusus/závislost, který se často vyskytuje u pacientů se schizofrenií, zvláště pak závislost na nikotinu. Uvádí se totiž, že 60-90% pacientů se schizofrenií jsou pravidelnými kuřáky, což je 2-3x více než v běžné populaci (de Leon et Diaz, 2005; Aubin et al., 2012). Celkem logicky pak dlouhodobá studie ukázala, že se u těchto pacientů objevují signifikantně častěji fatální následky kouření než v běžné populaci. Kromě toho bylo zjištěno, že očekávaná doba dožití je u pacientů se schizofrenií o 20% nižší a kouření bylo identifikováno jako významný rizikový faktor (Ruther et al., 2014). První pilotní studie u pacientů se schizofrenií – kuřáků – zkoumající efekt rTMS byla publikována Wingem a spolupracovníky v roce 2011. Autoři v ní úspěšně aplikovali vysokofrekvenční rTMS na oblast levého DLPFC. Zařadili do ní celkem 15 pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kteří byli motivováni přestat kouřit a které rozdělili do dvou skupin – jedné byla aplikována aktivní rTMS (s těmito parametry: stimulován byl levý DLPFC, s frekvencí 20 Hz, intenzitou 90% individuálního MT, v průběhu dvaceti sezení ve čtyřech

týdnech), druhé byla aplikována shamová stimulace. Sledován byl počet vykouřených cigaret, oxid uhelnatý ve vydechaném vzduchu, úroveň cravingu a abstinčních příznaků pomocí dotazníků. Den D (tedy den, kdy měli pacienti přestat kouřit) byl stanoven na začátek třetího týdne stimulace. Výsledkem bylo, že po dvou týdnech došlo ke snížení cravingu v aktivní skupině. Jakmile od třetího týdne přestali všichni pacienti kouřit, došlo ke zvýšení cravingu v shamové skupině, nikoli však v aktivní (Wing et al., 2012). Druhá studie, tentokrát již na větším souboru pacientů, je podrobně rozebrána v kapitole 6.5. Rovněž několikrát výše citovaná mezinárodní doporučení se stavějí příznivě k použití rTMS za účelem snížení cravingu a konzumace cigaret (nejen u pacientů se schizofrenií) a označují je jako potenciálně účinné čili s hodnocením na úrovni C (level C) (Lefaucheur et al., 2014).

Stále ještě zůstává velký prostor k optimálnímu využití rTMS u pacientů se schizofrenií. Faktory, které jsou spojeny s účinností rTMS u schizofrenie, lze rozdělit do dvou skupin: 1) na klinické faktory a 2) faktory spjaté s rTMS, zvláště stimulačními parametry (Ustohal et al. in Shen, 2016).

Klinické faktory zahrnují heterogenitu symptomů schizofrenie, které se zkouší ovlivňovat pomocí rTMS, zvláště to platí pro negativní příznaky (toto je více rozebráno v kapitole 6.4). Ke zlepšení výsledků aplikace rTMS je důležitá definice a predikce respondérů na léčbu. Toho by se mohlo dosáhnout pomocí markerů kortikální inhibice a neuroplasticity, zvláště když se spojí TMS (s její schopností měřit kortikální inhibici, viz kapitola 4.6 a 5.1) s EEG a dalšími zobrazovacími metodami (MRI, fMRI, SPECT, PET). Například Tikka a spolupracovníci popsali signifikantní korelaci mezi redukcí negativních a depresivních příznaků u pacientů se schizofrenií a redukcí v gamma pásmu v levém frontálním a temporálním laloku po cerebellárním rTMS. Autoři této studie navrhují klidovou (resting state) úroveň gamma pásma ve frontálních a temporálních oblastech jako marker response (Tikka et al., 2015). V jiné studii Homan se spolupracovníky dokázali rozlišit budoucí respondéry od nonrespondérů na rTMS pro sluchové halucinace pomocí vyššího regionálního průtoku krve v levém gyrus temporalis superior před stimulací. Autoři studii uzavírají s tím, že měření perfúze před léčbou by mohlo být klinicky relevantní cestou, jak odlišit respondéry od nonrespondérů na rTMS (Homan et al., 2012). V recentní studii popisuje Hasan se spolupracovníky studii, v níž části pacientů s predominantními negativními příznaky (N=34) byla aplikována aktivní vysokofrekvenční rTMS o frekvenci 10 Hz v počtu celkem 15 sezení, kontrolní skupině pacientů (N=39) byla aplikována shamová stimulace. U všech pacientů pak byly korelovány lokální změny objemu mozku měřené pomocí deformation-based

morfometrie se změnami v závažnosti negativních příznaků. Zjistilo se, že nárůst objemu v levé hipokampální, parahipokampální a precuneální kůře predikoval zlepšení negativních příznaků v aktivní skupině, nikoli kontrolní. Další analýza, srovnávající respondéry v negativních příznacích (zlepšení alespoň o 20%) od nonrespondérů, podpořila výsledky primární analýzy (Hasan et al., 2016b).

Optimalizace stimulačních parametrů je další významné téma. Nové cíle stimulace (například mozeček nebo přední cingulum), lepší a přesnější zacílení stimulační cívky na vybranou oblast (pomocí stereotaktické navigace), nové typy cívek (například dvojité kónická cívka – double cone coil nebo případně speciální cívky pro hlubokou TMS), stimulační frekvence (individuální frekvence), stimulační intenzita, počet pulsů (vyšší počet pulsů), celkový počet stimulačních sezení v průběhu dne i v průběhu celé léčby (intenzivní stimulace), to vše je předmětem současného výzkumu. Takovýto výzkum může přinést data pro nová a inovativní stimulační paradigmat, která jsou třeba, aby mělo rTMS robustnější klinický efekt v terapii schizofrenie (Ustohal et al. in Shen, 2016).

5. VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE VE VÝZKUMU KORTIKÁLNÍ INHIBICE U DEPRESIVNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE

5.1 Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie, efekt antipsychotik

Komentář:

Tato recentní práce shrnuje dosavadní poznatky o výzkumu CI pomocí TMS u depresivní poruchy a schizofrenie. Je zde definována CI jako neurofyziologický děj, kterým GABAergní interneurony ovlivňují činnost ostatních neuronů. Dále jsou zde uvedeny nejdůležitější markery, pomocí nichž je CI měřena. Patří mezi ně CSP, SICI, kortikální inhibice s dlouhým poločasem (long interval cortical inhibition – LICI), MEP (respektive jeho amplituda), RMT a ICF. V další části jsou rozebrány první průřezové studie, které u obou popisovaných poruch prokázaly narušení CI. Přesto jejich výsledky jsou v některých aspektech inkonzistentní, což je dáváno do souvislosti s heterogenními soubory pacientů, u nichž je obtížné zejména rozlišení efektu vlastní nemoci a její fáze (pacienti s první epizodou vs. pacienti s chronickým průběhem onemocnění), léčby (pacienti dosud neléčení, aktuálně neužívající medikaci nebo pacienti medikamentózně léčení) a konečně i odpovědi na léčbu (respondéři vs. nonrespondéři, respektive pacienti farmakorezistentní). Více o tom pak vypovídají novější studie průběhové, které se zaměřily zejména na pacienty se schizofrenií a efekt antipsychotik; této problematice je proto věnována poslední část práce, která ukazuje, že antipsychotika mohou měnit CI, což je dle některých autorů interpretováno jako nově objevený mechanismus jejich působení.

Ustohal, Libor. Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie, efekt antipsychotik. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie 2017, in press.

IF=0,209

Transkraniální magnetická stimulace ve výzkumu kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie, efekt antipsychotik

L. Ustohal

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

CEITEC-MU

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

Brno 625 00

e-mail: Ustohal.Libor@fnbrno.cz

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Souhrn

Transkraniální magnetická stimulace umožňuje zkoumat kortikální inhibici u různých neuropsychiatrických poruch, včetně depresivní poruchy a schizofrenie. Kortikální inhibici lze definovat jako neurofyziologický mechanismus (nikoli patologický), jímž GABAergní interneurony ovlivňují činnost ostatních neuronů. Nejčastěji zkoumanými paradigmaty kortikální inhibice jsou kortikální tichá perioda, kortikální inhibice s krátkým intervalem, kortikální inhibice s dlouhým intervalem, amplituda motorického evokovaného potenciálu, klidový motorický práh a intrakortikální facilitace. Průřezové studie ukazují, že u obou výše zmíněných poruch je kortikální inhibice narušená. Jistou inkonzistenci těchto průřezových studií lze vysvětlit jejich designem a také příliš heterogenními soubory, takže je někdy obtížné rozlišit vlastní efekt nemoci a její léčby. K tomu slouží recentní prospektivní longitudinální studie zaměřené na vliv antipsychotik na kortikální inhibici u pacientů se schizofrenií. Ty konzistentně ukazují nejen na její narušení u tohoto onemocnění, ale i na schopnost antipsychotik kortikální inhibici měnit, což je některými považováno za nově zjištěný mechanismus účinku těchto léků. Dle některých názorů, poznatky získané pomocí transkraniální magnetické stimulace o patofyziologii (nejen) depresivní poruchy a schizofrenie a mechanismech účinku používané léčby pomohou postavit psychiatrii (alespoň částečně) na nových základech, kterou pak někteří navrhuji nazývat psychiatrií založenou na (neuronálních) okruzích.

Klíčová slova: kortikální inhibice, transkraniální magnetická stimulace, depresivní porucha, schizofrenie, antipsychotika

Transcranial magnetic stimulation in the research of cortical inhibition in depressive disorder and schizophrenia, the effect of antipsychotics

Summary

Transcranial magnetic stimulation makes possible to study cortical inhibition in various neuropsychiatric disorders including depressive disorder and schizophrenia. Cortical inhibition can be defined as a neurophysiological mechanism (not pathological), by which GABAergic interneurons influence the activity of other neurons. The most often studied

cortical inhibition parameters include cortical silent period, short-interval cortical inhibition, long-interval cortical inhibition, amplitude of motor-evoked potential, resting motor threshold, and intracortical facilitation. Published cross-sectional studies suggest the impairment of cortical inhibition in both above mentioned mental disorders. Some inconsistent results in these cross-sectional studies can be explained by their design and by heterogeneous samples of patients. It causes difficulties to determine the effect of the disorder and the effect of the treatment. This problem is possible to resolve with recent prospective longitudinal studies aimed to the effect of selected antipsychotics on cortical inhibition in schizophrenia. They confirm the impairment of cortical inhibition and they find the potential of antipsychotics to change this impairment. Some researchers suppose this potential to be a new discovered mechanism of action. Some researchers also suppose that new data found by transcranial magnetic stimulation about the pathophysiology and treatment of (not only) depressive disorder and schizophrenia help (partially) rebuild psychiatry on new grounds, sometimes called Circuit-Based Psychiatry.

Key words: cortical inhibition, transcranial magnetic stimulation, depressive disorder, schizophrenia, antipsychotics

Úvod

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní neuromodulační technika, která využívá proměnného magnetického pole aplikovaného skrze měkké tkáně hlavy a lebku k vyvolání elektrických proudů v mozku. Jedná se o bezpečnou a v neurovědách často využívanou metodu, která má vedle použití v preklinickém výzkumu i široké uplatnění v klinice – a to jak v diagnostice, tak i v terapii. V diagnostice se používá ve spojení s elektromyografií (EMG) k hodnocení patologických stavů motorického systému a nově ve spojení s neuronavigací též k mapování kortexu před neurochirurgickými výkony [1]. V terapii se osvědčila zejména v léčbě depresivní poruchy [2,3].

TMS od svého představení v roce 1985 umožňuje zkoumat fenomény jako kortikální excitabilita, inhibiční a excitační mechanismy, rychlost neuronálního vedení, konektivita a neuroplasticita. Tím nám zvláště ve spojení se zobrazovacími metodami jako je elektroencefalografie, magnetická rezonance a pozitronová emisní tomografie umožňuje studovat afektivní, behaviorální a kognitivní neuronální okruhy, čímž (alespoň částečně) pomáhá budovat psychiatrii na nových základech, kterou proto Camprodón a Pascual-Leone nazývají psychiatrií založenou na (neuronálních) okruzích (Circuit-Based Psychiatry) [1].

Kortikální inhibice a způsoby jejího měření

Kyselina gama-aminomáselná (GABA) je hlavní inhibiční neurotransmitter v mozku, který je spolu s glutamátem zásadně důležitý pro modulaci kortikální excitability a neuroplasticity [4-6]. Samotnou kortikální inhibici (cortical inhibition – CI) lze definovat jako neurofyziologický mechanismus (nikoli patologický), kterým GABAergní interneurony ovlivňují činnost ostatních neuronů, respektive kterým regulují působení kortexu na ostatní části mozku a nervové soustavy [6-8].

K měření CI a jejího narušení se používá právě TMS a to konkrétně jednopulsová (single-pulse) nebo párová (paired-pulse) stimulace (repetitivní TMS – rTMS – se používá zejména k výše uvedeným terapeutickým účelům, především tedy léčbě depresivní poruchy). Existuje řada paradigmat využívaných k měření CI, která lze dělit na inhibiční nebo excitační či dle použité stimulace na paradigmata měřená jednopulsovou TMS nebo párovou TMS [6,9].

Mezi inhibiční paradigmatu měřená jednopulsovou stimulací patří kortikální tichá perioda (cortical silent period – CSP), k inhibičním paradigmatům měřeným párovou stimulací náleží kortikální inhibice s krátkým intervalem (short-interval cortical inhibition – SICI) a s dlouhým intervalem (long-interval cortical inhibition – LICI) [6,9].

K excitačním paradigmatům měřeným jednopulsovou stimulací patří amplituda motorického evokovaného potenciálu (MEP) a klidový motorický práh (resting motor threshold – RMT), k excitačním paradigmatům zjišťovaným párovou stimulací pak intrakortikální facilitace (intracortical facilitation – ICF) [6,9].

Měření CSP je prováděno aplikací nadprahového TMS pulsu nad oblastí motorického kortexu za současné volní svalové aktivity, kterou měřený subjekt vykonává. To způsobuje potlačení tonické svalové aktivity. Délka tohoto potlačení svalové aktivity, měřená od začátku MEP do návratu bazální EMG aktivity, je mírou CI. Řádově trvá asi do 300 ms. Předpokládá se, že CSP je vyjádřením inhibiční aktivity mediované GABAB receptory [6,8-16].

Měření SICI je prováděno aplikací podprahového podmiňovacího (conditioning) TMS pulsu předcházejícího o několik milisekund (1-5 ms) nadprahový testovací puls. Poté je měřena amplituda vyvolaného MEP, která by měla být redukována o 50 až 90%. Předpokládá se, že SICI měří inhibiční aktivitu mediovanou GABAA receptory [6,8-17].

Měření LICI je obdobné jako v případě SICI, pouze místo podprahového podmiňovacího pulsu se používá nadprahový, následovaný rovněž nadprahovým testovacím stimulem v delším časovém intervalu (např. 100 ms), což způsobuje snížení amplitudy MEP. Podobně jako v případě CSP se předpokládá, že LICI je vyjádřením inhibiční aktivity mediované GABAB receptory [6,18-21].

MEP je definován jako celková reakce periferního svalu vyvolaná pomocí TMS pulsu nad oblastí kontralaterálního motorického kortexu měřená pomocí EMG [9,22]. RMT je definován jako minimální intenzita TMS, která je potřebná k indukci MEP o amplitudě vyšší než 50 μ V v pěti z deseti pokusů. RMT reflektuje aktivitu neuronálních membrán a excitabilitu kortikokortikálních axonů, synapsí a sodíkových kanálů, zatímco NMDA-asociovaná neurotransmise a GABAergní mechanismy se zdají být méně zapojeny [6,9,23,24].

Měření ICF je prováděno podobně jako v případě SICI, čili podprahový podmiňovací puls je následován nadprahovým testovacím pulsem, ovšem v delším časovém intervalu 10 až 15

ms, popřípadě ještě delším. To na rozdíl od SICI rezultuje ve zvýšení excitability projevující se vyšší amplitudou MEP. Předpokládá se, že ICF je způsobena především glutamátergní neurotransmisí [6,9,24,25].

Kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie

Kortikální inhibice a její narušení je v poslední době intenzivně studováno (nejen) u depresivní poruchy a schizofrenie. Předpokládá se totiž, že hraje významnou roli v patofyziologii těchto onemocnění, a tak by nám lepší znalosti o ní mohly pomoci přispět k přesnější diagnostice a také účinnější terapii těchto poruch.

Kortikální inhibice u depresivní poruchy

Radhuová et al. zjistili ve své metaanalýze z roku 2013, že v případě depresivní poruchy je signifikantně zkrácena CSP (na základě analýzy čtyř studií zahrnujících celkem 131 pacientů ve srovnání se 149 zdravými kontrolami) (tab. 1) [6,26-29]. Signifikantně snížena je dle jejich zjištění u této skupiny pacientů i SICI (na základě analýzy tří studií zahrnujících celkem 115 depresivních pacientů ve srovnání se 130 zdravými kontrolami) [6,26-28]. Naproti tomu Radhuová et al. zjistili, že u pacientů s depresivní poruchou není signifikantně změněna amplituda MEP (na základě analýzy tří studií zahrnujících celkem 34 nemocných a 37 zdravých kontrol) [6,30-32]. Rovněž ani RMT není dle jejich metaanalýzy signifikantně odlišný (na základě analýzy osmi studií zahrnujících celkem 176 depresivních pacientů ve srovnání se 188 zdravými kontrolami) [6,26-28,30,31,33-35]. Stejně jako v případě amplitudy MEP a RMT nebyla v jejich metaanalýze zjištěna signifikantní změna ani u ICF (na základě analýzy tří studií zahrnujících celkem 115 pacientů s depresivní poruchou ve srovnání se 130 zdravými kontrolami) [6,26-28].

Z obdobných studií vycházel i přehled Bunseho et al. z roku 2014. Bunse se spolupracovníky upozorňují na určitou inkonzistenci studií danou heterogenitou zkoumaných souborů, kdy první studie s medikovanými depresivními pacienty ukázala prodlouženou CSP [9,29]. Naproti tomu pozdější studie ukázala u nemedikovaných pacientů s depresivní poruchou zkrácenou CSP i SICI jako důkaz kortikální dezinhibice [9,26]. Studie Levinsona et al. z roku 2010 zařazená do metaanalýzy Radhuové i Bunseho přehledu srovnávala zdravé

kontroly, euthymní (bezpříznakové) medikované pacienty s prodělanou depresivní epizodou/epizodami, nemedikované pacienty s depresivní poruchou a na léčbu rezistentní pacienty s depresivní poruchou. Všechny tyto podskupiny pacientů měly ve srovnání se zdravými kontrolami zkrácenou CSP. Pouze na léčbu rezistentní pacienti měli ve srovnání se zdravými kontrolami sníženou SICI a zvýšený RMT. Navíc, rezistentní pacienti měli zvýšený RMT i ve srovnání s ostatními podskupinami pacientů, což dle autorů ukazuje na sníženou excitabilitu frontálního kortexu [9,28]. Ve studii Maedy et al. byl zjištěn rozdíl v RMT mezi mozkovými hemisférami u pacientů s depresivní poruchou (vyšší RMT byl zjištěn pro levou hemisféru), pomocí párové stimulace byla zjištěna nižší excitabilita levé hemisféry (u zdravých kontrol rozdíly mezi hemisférami nebyly) [9,35]. Rozdíl mezi hemisférami u pacientů s depresivní poruchou byl zjištěn i ve studii Lefauchera et al., kteří zaznamenali narušení inhibičních (CSP, SICI) i excitačních (RMT, ICF) procesů v levé hemisféře ve srovnání s pravou hemisférou i ve srovnání se zdravými kontrolami [9,27]. Kromě toho bylo zjištěno, že změny CI mohou následovat u depresivních pacientů i po aplikaci neinvazivních neuromodulačních technik. Aplikace elektrokonvulzivní terapie spojená s rTMS o frekvenci 3 Hz nebo rTMS o frekvenci 10 Hz cílená na levý prefrontální kortex vedla u pacientů s depresivní poruchou ke klinickému zlepšení a také k posílení excitability v levém motorickém kortexu, což indikovalo zvýšení poměru MEP ku M-vlně, snížený motorický práh, zkrácená CSP a redukovaná SICI [9,36,37].

Kortikální inhibice u schizofrenie

U schizofrenie Radhuová et al. nezjistili ve zmiňované metaanalýze (na rozdíl od depresivní poruchy) signifikantní rozdíl mezi CSP u pacientů a zdravých kontrol (na základě analýzy 11 studií zahrnujících celkem 334 nemocných a 457 zdravých kontrol) (tab. 1) [6,8,10,38-46]. Naopak SICI byla dle jejich zjištění snížena (podobně jako v případě depresivní poruchy; zjištěno na základě analýzy 12 studií zahrnujících 335 pacientů ve srovnání se 440 zdravými kontrolami) [6,8,10,39-43,46-50]. Amplituda MEP u pacientů se schizofrenií nebyla dle metaanalýzy Radhuové et al. signifikantně odlišná od zdravých kontrol (opět podobně jako u depresivní poruchy; zjištěno na základě analýzy čtyř studií zahrnujících 91 pacientů a 93 zdravých kontrol) [6,30,31,45,51]. Totéž co pro MEP platilo i pro RMT – ani ten nebyl obdobně jako v případě depresivní poruchy signifikantně odlišný u pacientů se schizofrenií a zdravých kontrol (na základě analýzy 21 studií zahrnujících celkem 500 pacientů a 617

zdravých kontrol [6,8,10,30,31,33,38-42,44-50,52-55]. Konečně ani u ICF nebyl zjištěn v metaanalýze Radhuové et al. signifikantní rozdíl mezi pacienty se schizofrenií a zdravými kontrolami (na základě analýzy 11 studií s 323 pacienty a 428 zdravými kontrolami) [6,8,10,39-43,46,47,49,50].

Také v případě schizofrenie Bunse et al. upozorňují na určitou inkonzistenci ve výsledcích jednotlivých studií, které jsou v případě tohoto onemocnění ještě výraznější než u depresivní poruchy. Vcelku jednoznačným výsledkem je signifikantní snížení SICI, které potvrzuje teorii o narušené GABAergní transmisi u schizofrenie, kdy v neuropatologických studiích je nalézáno narušení GABAergních interneuronů; v postmortem studiích bylo zjištěno narušení dekarboxylázy kyseliny glutamové 67 (GAD67) čili enzymu syntetizujícího GABA a také snížení počtu GABAergních interneuronů v různých částech kortexu včetně motorického [9,56-63]. V případě rozdílných výsledků při měření CSP upozorňují Bunse et al. na značnou heterogenost studovaných souborů co se týče fáze nemoci (pacienti s prvními epizodami versus pacienti chronicky nemocní) a také co se týče léčby (pacienti tzv. drug-naive čili dosud nikdy neužívající psychofarmaka, nemedikovaní pacienti a pacienti medikovaní různými antipsychotiky) [9]. To do značné míry platí i pro největší průřezovou studii Strubeho et al., která už v metaanalýze Radhuové et al. ani přehledu Bunseho et al. být nemohla a která měří různé parametry CI u pacientů s krátkým trváním schizofrenie (do dvou let, nikoli tedy vyloženě u pacientů s prvními epizodami), chronickým průběhem schizofrenie a zdravých dobrovolníků. Autoři zjistili rozdíl v délce CSP, která byla prodloužena u pacientů s krátkým trváním onemocnění ve srovnání se zdravými kontrolami i nemocnými s chronickým průběhem schizofrenie. Pokud byli srovnáni všichni pacienti se zdravými kontrolami, bylo u nich zjištěno snížení SICI a naopak prodloužení CSP [64].

Podobně jako v případě depresivní poruchy mohou i u schizofrenie vyvolat změny CI nejen psychofarmaka, ale i neinvazivní neuromodulační techniky jako je elektrokonvulzivní terapie, jak bylo alespoň popsáno v pilotní studii Příkryla et al. z roku 2011 [65].

Efekt antipsychotik na kortikální inhibici

Již bylo zmíněno, že jisté inkonzistence ve výsledcích studií zkoumajících CI a její narušení u depresivní poruchy a ještě výrazněji u schizofrenie mohou způsobovat různé fáze onemocnění a ještě více medikace psychofarmaky, mezi nimiž zaujímají zásadní místo

antipsychotika (AP). Jedná se zejména o ta novější, označovaná jako atypická nebo také AP II. generace. Nepoužívají se jen v léčbě schizofrenie, ale čím dál častěji i u afektivních poruch jako jsou bipolární afektivní porucha a depresivní porucha, a dokonce i u poruch tradičně řazených mezi neurotické jako je obsedantně-kompulzivní porucha nebo úzkostné poruchy; zapomenout nelze ani na jejich používání u organických duševních poruch, kde jsou předepisována nejen psychiatry. Toto široké užívání bylo jedním ze zásadních důvodů, proč v posledních letech čelní představitelé neuropsychofarmakologických společností přišli s novou nomenklaturou psychofarmak opouštějící tradiční rozdělení těchto léčiv dle indikací, tedy na antipsychotika, antidepressiva, anxiolytika, hypnotika atd. Nová nomenklatura je prezentována pod označením nomenklatura založená na neurovědách (Neuroscience-based Nomenclature – NbN; více o ní viz [66]; v češtině pak viz [67]).

Nejvíce prací, zkoumajících efekt AP na CI, bylo zaměřeno na výzkum CSP u schizofrenie, což bylo dáno nejspíše tím, že první průřezové studie ukazovaly nejméně konzistentní výsledky. V jedné z těchto průřezových studií zahrnujících 78 pacientů a 38 zdravých kontrol však Liu et al. zjistili, že nemedikovaní pacienti měli nejkratší CSP, naopak pacienti užívající klopazipin (atypické AP považované za nejúčinnější, vyhrazené pro rezistentní případy jako AP třetí volby) měli CSP nejdelší – ve srovnání s pacienty užívajícími jiná AP i zdravými kontrolami. Kromě toho byla také zjištěna negativní korelace mezi délkou CSP a tzv. negativními příznaky schizofrenie (k nimž patří emoční oploštělost, ochuzení řeči a myšlení, sociální stažení, anhedonie a další) [8].

Určitou nevýhodou všech výše zmíněných studií zahrnutých do metaanalýzy Radhuové et al. i přehledu Bunseho et al. a také studie Strubeho et al. z roku 2014 bylo, že se jednalo o studie průřezové, takže nebyly ideální k určení podílu vlastní nemoci a také její léčby na změnách CI. K tomu mohou lépe posloužit prospektivní longitudinální studie, do nichž budou zařazeni pacienti s první epizodou schizofrenie, kteří dosud neužívali psychofarmaka a kterým budou parametry CI změřeny před zahájením vybrané farmakologické léčby. V takto designované pilotní práci z roku 2009 zjistili Příkryl et al., že v případě léčby psychofarmaka dosud neužívajícího pacienta s první epizodou schizofrenie paliperidonem, atypickým AP z podskupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů (SDA), došlo k významnému prodloužení CSP doprovázenému také zlepšením jeho klinického stavu; RMT se významně nezměnil [68].

První rozsáhlejší studie byla publikována o pět let později Frankem et al., kteří do ní zařadili celkem 24 psychofarmaky dosud neléčených pacientů s první epizodou psychotické poruchy (byla předpokládána schizofrenie). Před zahájením antipsychotické léčby a po třech týdnech jejího podávání změřili parametry CI. K léčbě vybrali atypické AP quetiapin náležející mezi tzv. multireceptorové antagonisty (MARTA). Zjistili, že po léčbě quetiapinem došlo k signifikantnímu prodloužení CSP, ostatní parametry CI zůstaly nezměněny. V důsledku léčby došlo i k signifikantnímu zmírnění závažnosti psychotických příznaků, avšak jejich změna nekorelovala se změnou CSP. Autoři práci uzavírají s tím, že je třeba dalších studií s dalšími AP, aby se potvrdilo, že změna CI je vlastní i působení dalších AP [69].

Druhá studie s velmi podobným designem, avšak jiným AP, byla publikována recentně Ustohalem et al. Autoři do ní zařadili celkem 13 drug-naive pacientů s první epizodou schizofrenie, u kterých před léčbou a po čtyřech týdnech antipsychotické terapie změřili parametry CI (po čtyřech týdnech byly získány výsledky od 12 z nich), konkrétně CSP a RMT. K léčbě zvolili atypické AP risperidon náležející do podskupiny SDA. Podobně jako Frank zjistili, že po léčbě došlo k signifikantnímu prodloužení CSP, kdežto RMT se nezměnila. V důsledku podávání risperidonu došlo rovněž k signifikantnímu snížení závažnosti psychopatologie, korelace mezi změnou CSP a psychopatologie však také nebyla nalezena [16].

Třetí podobnou longitudinální studii publikovali Kaster et al. v roce 2015. Nezkoumali v ní psychofarmaky dosud neléčené pacienty s první epizodou schizofrenie, ale pacienty se schizofrenií, kteří měli být převáděni z nějakého důvodu (především pro neúčinnost dosavadní léčby) na klozapin. Zařazeno bylo celkem 16 pacientů, z nichž všichni až na jednoho užívali nějaké psychofarmakum (14 z nich AP, zbývající pacient z psychofarmak užíval jen thymostabilizéry valproát a lithium). Před zahájením převodu na klozapin jim byly změřeny parametry CI a pak po šesti týdnech jeho užívání (výsledky byly získány od 11 pacientů) a opět ještě po šesti měsících jeho užívání (výsledky byly získány od šesti pacientů). Po šesti týdnech léčby klozapinem bylo zjištěno signifikantní prodloužení délky CSP. V rozmezí šesti týdnů a šesti měsíců léčby klozapinem se už délka CSP nezměnila. Autoři studii uzavřeli s tím, že jejich prospektivní longitudinální studie ukázala souvislost mezi léčbou klozapinem a GABAB mediovanou inhibiční neurotransmisí. Navrhují dokonce, že potenciace této GABAB mediované neurotransmise může být nově zjištěným neurotransmitterovým mechanismem, který je součástí patofyziologie a také léčby schizofrenie AP [12].

A dosavadní výzkumy jim alespoň prozatím dávají za pravdu. Navíc by se takto případně dala vysvětlit i superiorita účinnosti klozapinu oproti jiným AP, kterou zatím jednoznačně vysvětlit nedokážeme – v léčbě účinná AP (minimálně quetiapin a risperidon) prodlužují délku CSP, a tudíž ovlivňují GABA_B mediovanou inhibiční neurotransmisi, avšak klozapin takto působí výrazněji než ostatní. Přesný farmakologický mechanismus, jakým AP působí změny CI, však prozatím není známý. Možné vysvětlení lze hledat v genetických a zvláště epigenetických studiích, to však musí být ještě předmětem dalšího výzkumu [70-74].

Podobné prospektivní longitudinální studie, které by zkoumaly efekt AP u pacientů s depresivní poruchou, nejsou k dispozici. Na vliv AP u depresivní poruchy lze tedy usuzovat jen nepřímo. Např. ve studii z roku 2013 srovnávající pacienty s rezistentní depresivní poruchou, vaskulární depresí a zdravými kontrolami bylo zjištěno, že pacienti s rezistentní depresivní poruchou měli oproti dvěma zbývajícím skupinám prolongovanou CSP, což je v kontrastu s nálezy jiných studií u depresivních nemocných, kteří měli oproti zdravým kontrolám CSP zkrácenou (viz výše). Všichni tito pacienti ale užívali dvojkombinaci antidepresiv (AD) a AP (quetiapin nebo olanzapin). Pacienti s vaskulární depresí byli bez medikace psychofarmaky a zdravé kontroly samozřejmě také [75]. Studie rovněž ukazují, že i AD mohou ovlivnit CI, avšak patrně jiným způsobem než AP. Například po intravenózním podání klomipraminu bylo zjištěno dočasné zvýšení motorického prahu a intrakortikální inhibice a snížení ICF, kdežto amplituda MEP a CSP se nezměnily [76]. Stejného výsledku bylo dosaženo i v další studii s klomipraminem a citalopramem pro obě tato AD [77].

Závěr

Studium CI a jejího narušení pomocí TMS prováděné u depresivní poruchy a schizofrenie přináší nové poznatky k patofyziologii těchto závažných duševních onemocnění a také nám lépe umožňuje pochopit jejich ovlivnění psychofarmaky. Tím pomáhá poskytnout základy moderního pojetí psychiatrie jako aplikované neurovědní disciplíny, již zmíněné psychiatrie založené na (neuronálních) okruzích a také potřebné poznatky pro novou nomenklaturu psychofarmak známou jako nomenklatura založená na neurověděch. Do budoucna lze při studiu CI a dalších neuronálních fenoménů očekávat větší zapojení zobrazovacích metod, jak už ukazují pilotní práce Suna et al. v případě depresivní poruchy a Radhuové et al. v případě schizofrenie, v nichž se zaměřili na specifické narušení funkce prefrontálního kortexu u zmíněných duševních poruch [78,14]. Měření CI může mít i praktické důsledky pro

diagnostiku, jak ukazuje recentní práce popisující různé narušení CI u pacientů s atypickou, melancholickou a nediferencovanou depresivní poruchou. V této studii měli všichni depresivní pacienti zkrácenou CSP oproti zdravým kontrolám; pacienti s atypickou depresí ale měli ve srovnání s ostatními depresivními nemocnými zkrácenou i SICI a prodlouženou ICF [79]. Navíc měření CI by mohlo být využitelné i jako nástroj predikce response na léčbu, jak ukazuje studie, v níž bylo zjištěno, že nonrespondéři na terapii fluoxetinem měli před léčbou výraznější deficit LICI než budoucí respondéři [80]. Podobně dokázalo měření CI pomocí TMS odhalit pacienty s rezistentní depresivní poruchou, u nichž dojde k remisi suicidálních ideací po magnetické konvulzivní terapii [78].

Tab. 1. Přehled změny nejvýznamnějších parametrů kortikální inhibice u depresivní poruchy a schizofrenie.

	CSP	SICI	MEP	RMT	ICF
Depresivní porucha	<p>- v průřezových studiích zkrácena [6]</p> <p>- levostranné narušení [9,27]</p> <p>- u rezistentních pacientů na kombinaci AD + AP prodloužena [75]</p> <p>- po aplikaci AD nezměněna [76]</p>	<p>- v průřezových studiích snížena [6]</p> <p>- snížena u rezistentních pacientů [9,28]</p> <p>- levostranné narušení [9,27]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněn [6]</p> <p>- po aplikaci AD nezměněna [76,77]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněn [6]</p> <p>- zvýšen u rezistentních pacientů [9,28]</p> <p>- vyšší u depresivních pacientů v levé hemisféře [9,35]</p> <p>- dočasné zvýšení po aplikaci AD [76,77]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněna [6]</p> <p>- levostranné narušení [9,27]</p> <p>- dočasné snížení po aplikaci AD [76,77]</p>
Schizofrenie	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněna [6]</p> <p>- v longitudinálních studiích dochází po podání AP k prodloužení, nejvýrazněji po klozapinu [68,69,16,12]</p>	<p>- v průřezových studiích snížena [6]</p> <p>- po podání AP se nemění [69,12]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněn [6]</p> <p>- po podání AP se nemění [12]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněn [6]</p> <p>- po podání AP se nemění [68,69,16,12]</p>	<p>- v průřezových studiích signifikantně nezměněna [6]</p> <p>- po podání AP se nemění [69,12]</p>

AD – antidepresiva, AP – antipsychotika, CSP – kortikální tichá perioda, ICF – intrakortikální facilitace, MEP – motorický evokovaný potenciál, RMT – klidový motorický práh, SICI – kortikální inhibice s krátkým intervalem

Literatura

1. Camprodon JA, Pascual-Leone A. Multimodal applications of transcranial magnetic stimulation for circuit-based psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2016;73(4):407-408.
2. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125(11):2150-2206.
3. Ustohal L, Příkrylová Kučerová H, Příkryl R, et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy – randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110(5):602-607.
4. DeFelipe J, Conley M, Jones EG. Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory-motor cortex. *J Neurosci* 1986;6(12):3749-3766.
5. Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 1993;261(5120):489-492.
6. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, et al. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 2013;124(7):1309-1320.
7. Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007;56(2):427-442.
8. Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, et al. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65(6):503-509.
9. Bunse T, Wobrock T, Strube W, et al. Motor cortex excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul* 2014;7(2):158-169.
10. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 2008;22(2):203-209.

11. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81(4):257-262.
12. Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;165(2-3):157-162.
13. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
14. Radhu N, Garcia Dominguez L, Farzan F et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain* 2015;138(Pt 2):483-497.
15. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: A review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Bull* 2014;40(3):685-696.
16. Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, et al. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *J Psychopharmacol* 2016 Aug 15 pii: 0269881116662650. [Epub ahead of print]
17. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992;42(10):1951-1959.
18. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1989;62(5):1018-1027.
19. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, et al. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998;21(9):1209-1212.
20. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, et al. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(6):355-364.
21. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517(Pt 2):591-597.

22. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, et al. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:97-103.
23. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(2):79-92.
24. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115(8):1717-1729.
25. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, et al. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498(Pt 3):817-823.
26. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, et al. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59(5):395-400.
27. Lefaucheur JP, Lucas B, Andraud F, et al. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res* 2008;42(5):389-398.
28. Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, et al. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67(5):458-464.
29. Steele JD, Glabus MF, Shajahan PM, et al. Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychol Med* 2000;30(3):565-570.
30. Chroni E, Lekka NP, Tsoussis I, et al. Effect of exercise on motor evoked potentials elicited by transcranial magnetic stimulation in psychiatric patients. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(3):240-244.
31. Reid PD, Daniels B, Rybak M, et al. Cortical excitability of psychiatric disorders: reduced post-exercise facilitation in depression compared to schizophrenia and controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36(5):669-673.

32. Shajahan PM, Glabus MF, Gooding PA, et al. Reduced cortical excitability in depression. Impaired post-exercise motor facilitation with transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 1999;174:449-454.
33. Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, et al. Electrophysiological response to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40(2):148-150.
34. Grunhaus L, Polak D, Amiaz R, et al. Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiate between patients and normal controls. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6(4):371-378.
35. Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 2000;177:169-173.
36. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, et al. Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in patients with major depression: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2005;116(2):386-392.
37. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: a relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(2):223-233.
38. Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L, et al. Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(2):74-80.
39. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, et al. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):347-354.
40. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;114(1):11-22.

41. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(1):74-81.
42. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2004;71(1):17-26.
43. Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, et al. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naive subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 2012;72(9):744-751.
44. Herbsman T, Forster L, Molnar C, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: the impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. *Hum Brain Mapp* 2009;30(7):2044-2055.
45. Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, et al. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2010;176(2-3):132-136.
46. Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, et al. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(5):194-201.
47. Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, et al. Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):253-259.
48. Oxley T, Fitzgerald PB, Brown TL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(9):628-633.
49. Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, et al. Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105(1-3):252-261.
50. Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R, et al. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52(1):24-31.
51. Enticott PG, Hoy KE, Herring SE, et al. Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit? *Schizophr Res* 2008;102(1-3):116-121.

52. Boroojerdi B, Topper R, Foltys H, et al. Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 1999;175:375-379.
53. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Res* 2002;56(3):199-209.
54. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. A transcranial magnetic stimulation study of abnormal cortical inhibition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;118(3):197-207.
55. Hoy Ke, Georgiou-Karistianis N, Laycock R, et al. Using transcranial magnetic stimulation to investigate the cortical origins of motor overflow: a study in schizophrenia and healthy controls. *Psychol Med* 2007;37(4):583-594.
56. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(4):312-324.
57. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, et al. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):479-489.
58. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, et al. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(24):10164-10169.
59. Benes FM. Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 1998;24(2):219-230.
60. Benes FM. Regulation of cell cycle and DNA repair in post-mitotic GABA neurons in psychotic disorders. *Neuropharmacology* 2011;60(7-8):1232-1242.
61. Benes FM, McSparren J, Bird ED, et al. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(11):996-1001.
62. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, et al. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;167(1-3):98-107.

63. Taylor SF, Tso IF. GABA abnormalities in schizophrenia: A methodological review of in vivo studies. *Schizophr Res* 2015;167(1-3):84-90.
64. Strube W, Wobrock T, Bunse T, et al. Impairments in motor-cortical inhibitory network across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS study. *Behav Brain Res* 2014;264:17-25.
65. Prikryl R, Ustohal L, Kucerová HP, et al. Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in a patient with long-term remission of schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *J ECT* 2011;27(1):e9-e11.
66. Zohar J, Stahl S, Moller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(12):2318-2325.
67. Ustohal L. Nová nomenklatura psychofarmak. *Psychiatr praxi* 2016;17(3):98-102.
68. Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, et al. Paliperidon mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinol Lett* 2009;30(3):396-399.
69. Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, et al. Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophr Res* 2014;156(1):128-132.
70. Cha DS, Kudlow PA, Baskaran A, et al. Implications of epigenetic modulation for novel treatment approaches in patients with schizophrenia. *Neuropharmacology* 2014;77:481-486.
71. Hasan A, Mitchell A, Schneider A, et al. Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2013;263(4):273-284.
72. Ota VK, Noto C, Gadelha A, et al. Evaluation of neurotransmitter receptor gene expression identifies GABA receptor changes: a follow-up study in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 2014;56:130-136.
73. Ota VK, Noto C, Gadelha A, et al. Changes in gene expression and methylation in the blood of patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2014;159(2-3):358-364.

74. Hosák L, Kovařík A, Ustohal L, et al. Duševní poruchy – epigenetické mechanismy jejich vzniku a farmakologické léčby. *Psychiatr praxi* 2015;16(2):45-48.
75. Concerto C, Lanza G, Cantone M, et al. Different patterns of cortical excitability in major depression and vascular depression: a transcranial magnetic stimulation study. *BMC Psychiatry* 2013;13:300.
76. Manganotti P, Bortolomasi M, Zanette G, et al. Intravenous clomipramine decreases excitability of human cortex. A study with paired magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 2001;184(1):27-32
77. Minelli A, Bortolomasi M, Scassellati C, et al. Effects of intravenous antidepressant drugs on the excitability of human motor cortex: a study with paired magnetic stimulation on depressed patients. *Brain Stimul* 2010;3(1):15-21.
78. Sun Y, Farzan F, Mulsant BH, et al. Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(4):337-345.
79. Veronezi BP, Moffa AH, Carvalho AF, et al. Evidence for increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in atypical depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:172-178.
80. Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, et al. Evidence for pretreatment LICI deficits among depressed children and adolescents with nonresponse to fluoxetine. *Brain Stimul* 2014;7(2):243-251.

5.2 Modifikace kortikální inhibice paliperidonem

Komentář:

Tato pilotní studie z roku 2009 popisuje případ dosud psychofarmaky neléčeného muže s první epizodou schizofrenie, u kterého byla pomocí TMS měřena CI před léčbou paliperidonem (antipsychotikum II. generace ze skupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů, aktivní metabolit risperidonu) a po ní. Konkrétně byla měřena CSP a RMT jako vybrané parametry CI. Jednalo se o první takto metodicky provedenou studii, tedy longitudinální prospektivní studii, která navazovala na dosud publikované průřezové studie, jež měly u pacientů se schizofrenií nejednoznačné výsledky. Tyto studie sice prokázaly narušení CI, ale nebylo na základě jejich výsledků možné odlišit efekt medikace a vliv vlastní nemoci.

V naší studii došlo vlivem 28 dnů trvající léčby monoterapií paliperidonem nejen k významnému snížení závažnosti psychopatologie měřené pomocí PANSS, ale také k významnému prodloužení délky CSP, zatímco RMT se nezměnil. Vzhledem k tomu, že CSP je považována za marker CI spjatý s GABA_B mediovanou neurotransmisí, došli jsme k závěru, že paliperidon má schopnost ovlivňovat právě tuto neurotransmisi.

Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Příkrylová Kučerová, Hana – Češková, Eva. Paliperidon mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinology Letters* 2009; 30: 396-399.

IF=1,047

Autorský podíl: 30%

Paliperidon mediated modification of cortical inhibition

Radovan PRIKRYL, Libor USTOHAL, Hana PRIKRYLOVA KUCEROVA, Eva CESKOVA

Department of Psychiatry, Masaryk University Brno, Czech Republic

Correspondence to: Radovan Prikryl, MD, PhD
Department of Psychiatry Masaryk University Brno, Czech Republic
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech republic
TEL: +420 532232055; FAX: +420 532233706; E-MAIL: radovan.prikryl@post.cz

Submitted: 2009-05-06 *Accepted:* 2009-06-05 *Published online:* 2009-09-01

Key words: **cortical silent period; first episode; GABA; paliperidon; transcranial magnetic stimulation; schizophrenia**

Neuroendocrinol Lett 2009; 30(3): 396–399 PMID: 19855366 NEL300309A11 © 2009 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

Transcranial magnetic stimulation is a neurophysiological method which enables direct quantitative *in vivo* assessment of cortical excitability and inhibition. The aim of the study was to assess the impact of paliperidone on the motor threshold and cortical silent period, in a drug-naive patient, with first episode schizophrenia using this technique. Paliperidone monotherapy caused a significant reduction of severity of schizophrenic symptomatology in the patient. At the same time, a significant prolongation of the cortical silent period, from 118.68 ms before to 185.13 ms after therapy, occurred. Because the cortical silent period is a function of GABA_B receptors, we can assume that paliperidone may have the ability to enhance GABA_B receptor-mediated neurotransmission.

INTRODUCTION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a neurophysiological method that can non-invasively affect brain activity (Barker *et al.* 1985). It induces electric currents in the brain cortex by means of a time-variable magnetic field (Barker *et al.* 1987). Using special application protocols, TMS can provide diagnostic and qualitative measurements of specific neurophysiological brain parameters such as intracortical excitation and inhibition (Pascual-Leone *et al.* 2002), mapping cortical representation of motor, sensory or cognitive functions (Wassermann 1998) or investigation of functional brain connectivity (Hoffman *et al.* 2007) possible.

The studies to evaluate pathophysiological mechanisms in schizophrenia often focus specifically on cortical excitability and inhibition. They are based on the view that the characteristic symptoms of schizophrenia, such as auditory hallucinations, delusions or a concept of negative symptoms

or cognitive deficits, reflect “activation” or “inhibition” of the relevant brain areas or an imbalance of their mutual neuronal connections and circuits. These hypotheses are supported by findings of functional neuroimaging methods. Functional magnetic resonance (fMRI) has found that auditory hallucinations are associated with activation of neuronal cortical and subcortical network areas including Broca’s area and the bilateral temporal cortex (Shergill *et al.* 2000). Studies with single photon emission tomography (SPECT) have found increased perfusion of the left temporal cortex, an area which has been related to delusions (Puri *et al.* 2001). Results from electrophysiological studies have found that the cerebral cortex, in patients with schizophrenia, is less capable or unable to manage its responses to stimuli, which supports the hypothesis of impaired cortical inhibition or facilitation (Alder *et al.* 1982; Swerdlow and Koob 1987).

The principle of impaired dynamics of the cerebral cortex in schizophrenia has not been satisfactorily clarified. *In vivo* receptor studies (SPECT) have documented a negative correlation between the occupancy of benzodiazepine receptors and the positive symptoms of schizophrenia (Busatto *et al.* 1997). Due to the fact that occupancy of benzodiazepine receptors corresponds to the functional status of the type A subunit of the gamma-aminobutyric acid (GABA_A) inhibition receptor, we can assume that the brain inhibition system in schizophrenia is impaired. In accordance with this finding, post-mortem studies have found a reduced number of GABA neurons in the brain cortex of schizophrenic patients compared to controls or patients with depression (Volk *et al.* 2002). Because GABA neurons have a significant position among the brain's inhibition interneurons, it is clear that schizophrenia is characterized by impairment of the cortical inhibition.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a neurophysiological noninvasive method which enables direct quantitative assessment of cortical excitability and inhibition *in vivo*. Because of technical limitations of the chosen method, it was only possible to target the investigation on the area of the motor cortex. However, the functional alterations of cortical dynamics which reflect typical symptoms of schizophrenia, such as auditory hallucinations or delusions may also be generalized in the area of the motor cortex. Therefore TMS is a very useful neurophysiological technique which can detect qualitative and quantitative pathophysiological alterations of the brain in schizophrenia through measurements of motor threshold, pair pulse inhibition or facilitation, and induction of the cortical silent period (CSP).

The aim of the study was to assess the impact of paliperidone on motor thresholds and the cortical silent period, in a drug-naïve, first episode schizophrenia patient and to evaluate changes associated with 28-days of monotherapy with this particular antipsychotic agent.

METHODOLOGY

Clinical characteristics

A male-patient with a diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) was included in the study (N = 1). It was the patient's first episode of schizophrenia and the patient had never received any antipsychotic agents prior to study participation. The diagnosis was confirmed by two experienced psychiatrists. The patient had a negative urine toxicological examination and underwent neurological examination and brain MRI with negative findings. The absence of somatic diseases was confirmed with a standard clinical examination. The patient was right-handed, per the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971). Prior to inclusion in the study and 28 days after paliperidone monotherapy,

his clinical status was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay *et al.* 1987); TMS measurements were performed at the same time. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki. The patient signed an informed consent prior to participation in the study.

Experimental TMS protocol

For TMS measurements, two magnetic stimulators (Magstim 200) were used which were interconnected using a Bistimu module (Magstim, Dyfed, UK) and a figure-eight stimulation coil with a diameter of 70 mm. The stimulation coil was placed on the surface of the patient's head, relative to the motor cortex of the left brain hemisphere, and oriented in such a way as to produce motor evoked potentials (MEP) of maximum peak to peak amplitude on the contralateral target muscle (musculus abductor digiti minimi). The optimal position of the stimulation coil was defined and fixed using recommended standards (Rossini & Rossi 1998). The stimulation coil, which was attached to the scalp, was directed occipitally and it formed an angle of approximately 45 degrees relative to the sagittal axis (i.e. approximately at a right angle to the central sulcus) (Brasil-Neto *et al.* 1992). With the stimulation coil in this position, the induced electrical current spread in an anteromedial to posteriolateral direction, approximately perpendicular to the direction of the central sulcus and preferentially activated transsynaptic corticospinal neurons (Werhahn *et al.* 1994).

Determination of the motor threshold (MT)

Motor thresholds (MTs) were registered using electromyography (EMG) on the musculus abductor digiti minimi lat. dx. MT was defined as the lowest stimulation activity, which out of 10 single impulses, caused at least 5 motor potentials with a peak to peak amplitude of at least 50 µV. The interval between the single stimulation thresholds was at least 10 seconds; this was done to reliably exclude possible effects of subsequent TMS stimuli on corticospinal excitability (Chen *et al.* 1997). During determinations of MTs, the target muscle had to have been completely relaxed for a period of at least 100 ms before stimulation was initiated. Application of TMS pulses were initiated with a stimulation intensity of 90% of the maximum device output and gradually reduced, in 2% increments, until a stimulation intensity capable of producing at least 5 out of 10 MEPs with peak to peak amplitudes of at least 50 µV was achieved. The EMG recording was registered on a EMG (Medelec Synergy) using a pair of superficial electrodes attached to the ball and tendon of musculus abductor digiti minimi of the right hand by means of medical adhesive tape. The ground-electrode was placed on the wrist of the same hand.

Measurement of the induced cortical silent period (CSP)

The induced cortical silent period was acquired using the application of single TMS pulses above the area of the motor cortex with an intensity of 150% of the rest MT of the musculus abductor digiti minimi during a willful, weak tonic contraction. Duration of the CSP was defined as a time between the initiation of MEP and return of willful EMG activity. This is referred to as the absolute CSP and is ended by any deviation of the EMG wave (Wu *et al.* 2000). In total, ten measurements were performed and then the CSP was acquired using automatic analysis performed with EMG Medelec Synergy software.

RESULTS

The subject of the study was a 24-year-old male who was diagnosed with first episode paranoid schizophrenia and had been admitted to the Psychiatric clinic, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. He had had mental problems for the previous six months. The patient had never been treated by a psychiatrist before and he had never used antipsychotic drugs or any other psychopharmaceuticals. After his diagnosis was confirmed he was given paliperidone, as a monotherapy, at an initial dose of 3 mg with subsequent incremental increases of 3 mg per day for three days until the final daily dose of 12 mg per day was achieved. Before initiation of antipsychotic therapy, the total PANSS score was 101 (positive subscale PANSS 26, negative subscale PANSS 28), the total PANSS score, after 28 days of therapy, fell to 65 (positive subscale PANSS 13, negative subscale PANSS 22) representing an overall reduction of 36% (50% relative to the positive subscale PANSS and 21% for the negative subscale PANSS). Individual rest MT before the therapy was 38%, the average CSP latency achieved was 118.68 ms, median 117.15 ms (SD = 16.84). Individual rest MTs after therapy was 36%, the average CSP latency achieved was 185.13 ms, median 184.95 ms (SD = 10.36). No other undesirable effects including extrapyramidal effects were seen during the therapy and TMS measurements were without complications.

DISCUSSION

Paliperidone monotherapy caused a significant reduction in the severity of schizophrenic symptomatology in a patient presenting with first episode paranoid schizophrenia. A significant prolongation of the CSP interval occurred at the same time. This can be interpreted as an adjustment of cortical inhibition, which is impaired in schizophrenia (Daskalakis *et al.* 2002). CSP is thought to reflect the degree of inhibitory mechanisms mainly within the cortical-striatal-pallidal-thalamic-cortical loop (Moll *et al.* 2006) and changes in thalamocorti-

cal modulation (Faig & Busse 1996; Munchau *et al.* 2002). A prolongation of the CSP has been reported in healthy controls after intake of quetiapine (Langguth *et al.* 2008). Similar to patients with schizophrenia, prolongation of CSP duration was documented in patients with Tourette's disorder under neuroleptic treatment (Ziemann *et al.* 1997). Also based on the findings, that medicated schizophrenic patients have a higher CSP than unmedicated patients (Daskalakis *et al.* 2002; Fitzgerald *et al.* 2002), it has already been repeatedly suggested that the lengthening of CSP may reflect part of the antipsychotic properties of neuroleptic agents. Reduced CSP duration is a marker of impaired cortical inhibition. The CSP duration is invariably found to be shortened in patients with schizophrenia either without or with the use of antipsychotics compared to controls (Fitzgerald *et al.* 2002). Antipsychotic therapy extends the CSP and therefore causes changes in abnormal cortical inhibition processes (Daskalakis *et al.* 2002).

A deficit of cortical inhibition in schizophrenia reflects the pathology of the cortical and subcortical brain areas. Abnormalities of motor functions in schizophrenia result from increased activity of subcortical dopaminergic neurons which cause disinhibition of cortical inhibitory neurotransmissions (Walker *et al.* 1994). It is assumed that a reduced number of GABA interneurons in the prefrontal cortex, anterior cingulum and hippocampus cause the deficit of inhibitory functions in schizophrenia (Benes *et al.* 1999). Inhibition deficits of sensorimotor gating also results from excessive activation of subcortical dopaminergic neurotransmission, which leads to reduced activation of cortical inhibition pathways (Swerdlow & Koob 1987). However, in schizophrenia, it is not clear whether a single impaired inhibitory mechanism reflects the fractional brain pathologies or if they are part of a more uniform deficit of inhibitory brain mechanisms.

Patients with schizophrenia who are taking antipsychotics have generally longer CSPs than patients not on medication. While olanzapine or clozapine cause prolongation of cortical inhibition in patients with schizophrenia (Borojerd *et al.* 1999), haloperidol caused reduction of cortical inhibition in healthy volunteers. A possible explanation is differences in dopaminergic tone between schizophrenic patients and healthy volunteers (Laruelle *et al.* 1996).

It is known from neurophysiological studies that the CSP is a function of GABA_B receptors. These are metabotropic receptors which increase potassium concentrations and lead to hyperpolarization of postsynaptic neurons (Franeck 2004). Based on our results, it can be assumed that, as with clozapine, paliperidone can enhance GABA_B receptor-mediated neurotransmission as well. Clozapine increases suppression of the P50 wave which provides evidence of potentiation of GABA_B receptors by clozapine. Inhibition of the P50 wave is mediated by GABA_B receptors on glutamate terminations (Freedman *et al.* 2000). Prolongation of

the CSP, by influencing GABA neurotransmission, is not only a property of clozapine but possibly of paliperidone as well.

The main concern of our result there is limited data from only one single subject. So it is very difficult to draw general conclusion. It is well known that the cortical silent period may be influenced by several unspecific confounding factors. Thus the observed result can be related to the antipsychotic effect, but it can also be due to unspecific confounding factors, or it can be a side effect of the drug unrelated to antipsychotic efficacy. These issues should be resolved by investigating a larger patient sample in further studies.

CONCLUSION

Paliperidone produced a therapeutic response in a patient with first episode schizophrenia with a subsequent change of impaired cortical inhibition, as expressed by prolongation of the CSP interval. Paliperidone can therefore be assumed to enhance GABA_B receptors-mediated neurotransmission.

Acknowledgements

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Project MSM 0021622404).

REFERENCES

- Alder LE, Pachtman E, Franks RD et al (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neural mechanism involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **17**: 639–654.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* **1**: 1106–1107.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarrat JA (1987). Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* **20**: 00–109.
- Benes FM (1999). Evidence for altered trisynaptic circuitry in schizophrenic hippocampus. *Biological Psychiatry* **46**: 589–599.
- Borojerdj B, Topper R, Foltys H, Meincke U (1999). Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *The British Journal of Psychiatry*, **175**: 375–379.
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology* **9**: 132–136.
- Bussato GF, Pilowsky LS, Costa DC et al (1997). Correlation between reduced in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **154**: 1398–1403.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997). Depression and motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48**: 1398–1403.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry*, **59**: 347–354.
- Faig J, Busse O (1996). Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in unilateral thalamic infarcts. *J Neurol Sci* **142**: 85–92.
- Fitzgerald PB, Brown T, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002). A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **114**: 11–22.
- Franek M (2004). History and the present of metabotropic GABA_B receptor. *Ceska Fysiologie* **53**: 117–124.
- Freedman R, Adams CE, Adler LE, Bickford PC, Gault J, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, Ross RG, Stevens KE, Waldo M, Leonard S (2000). Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* **97**: 58–64.
- Hoffman RE, Hampson M, Wu K, Anderson AW, Gore JC, Buchanan RJ, Constable RT, Hawkins KA, Sahay N, Krystal JH (2007). Probing the Pathophysiology of Auditory/Verbal Hallucinations by Combining Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation. *Cerebral Cortex* **17**: 2733–2743.
- Kay SL, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**: 261–276.
- Langguth B, Kleinjung T, Frank E, Landgrebe M, Sand P, Dvorakova J, Frick U, Eichhammer P, Hajak G (2008). High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in tinnitus treatment. *Exp Brain Res* **184**: 587–591.
- Laruelle A, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Sousa CD, Erdos J, McCance E, Rosenbatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RD (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *PNAS* **93**: 9235–9240.
- Moll GH, Heinrich H, Gevensleben H, Rothenberger A (2006). Tic distribution and inhibitory processes in the sensorimotor circuit during adolescence: a cross-sectional TMS study. *Neurosci Lett*. **403**: 96–99.
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC (2002). Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* **22**: 554–561.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**: 97–113.
- Pascual-Leone A, Manocha DS, Birnbaum R et al (2002). Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **52**: 24–31.
- Puri BK, Lekh SK, Nijran KS et al (2001). SPECT neuroimaging in schizophrenia with religious delusions. *Int J Psychophysiol* **40**: 143–148.
- Rossini PM, Rossi S (1998). Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **106**: 180–194.
- Shergill SS, Murray RM, McGuire PK (1998). Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophrenia Research* **32**: 137–150.
- Swerdlow NR, Koob GF (1987). Dopamine, schizophrenia, mania, depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behavioral and Brain Sciences* **10**: 197–245.
- Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM et al (2002). Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cerebral Cortex* **12**: 1063–1070.
- Walker EF (1994). Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **20**: 453–480.
- Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998). Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* **250**: 141–144.
- Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **93**: 138–146.
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W (2000). Modification of the silent period by double transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiology* **111**: 1868–72.
- Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W (1997). Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* **105**: 430–437.

5.3 Risperidon prodlužuje kortikální tichou periodu u drug-naive pacientů s první epizodou schizofrenie: studie s použitím transkraniální magnetické stimulace

Komentář:

Tato práce navazuje na výše uvedenou pilotní práci zkoumající efekt paliperidonu na kortikální inhibici a excitabilitu u drug-naive pacienta s první epizodou schizofrenie. Její metodika je takřka totožná. Pouze místo výzkumu efektu paliperidonu byl zvolen risperidon, který se používá v léčbě schizofrenie častěji. Stejně jako paliperidon patří do skupiny antipsychotik II. generace, konkrétně do skupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů (paliperidon je vlastně aktivním metabolitem risperidonu, chemicky 9-hydroxyrisperidon). Do studie bylo zařazeno celkem třináct pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří dosud nebyli léčeni psychofarmaky (byli tzv. drug-naive). U těchto pacientů byly změřeny vybrané parametry CI (konkrétně CSP a RMT) před zahájením léčby a po čtyřech týdnech monoterapie risperidonem. Na konci studie byly k dispozici údaje od dvanácti pacientů.

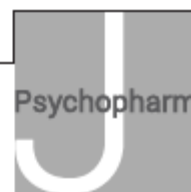
Bylo zjištěno, že u pacientů došlo po léčbě k signifikantnímu prodloužení délky CSP, kdežto RMT se signifikantně nezměnil. Rovněž došlo k signifikantnímu poklesu závažnosti psychopatologie měřené pomocí škály PANSS. Korelaci mezi změnou CSP a psychopatií měřenou pomocí škály PANSS se však prokázat nepodařilo. Výsledky naší studie byly obdobné jako výsledky studie Franka et al. z roku 2014, která měla velmi podobnou metodiku; k výzkumu efektu medikace na CI u pacientů s první epizodou schizofrenie si však její autoři vybrali jiné antipsychotikum z jiné podskupiny a poněkud odlišným mechanismem účinku (alespoň tak, jak je znám). Konkrétně se jednalo o quetiapin, který náleží mezi multireceptorové antagonisty (MARTA) (Frank et al., 2014). Naše studie tak (alespoň částečně) odpověděla na otázku, kterou si kladli Frank et al. a to, zda je ovlivnění CI mechanismem účinku jen některých antipsychotik (konkrétně jimi zkoumaného quetiapinu) nebo zda se může jednat o nově zjištěný mechanismus, který je vlastní antipsychotikům jako takovým. Naše studie ukázala, že se bude jednat pravděpodobně o obecnější mechanismus, protože jsme prokázali účinnost jiného antipsychotika z jiné podskupiny na CI, respektive konkrétně na GABA_B mediovanou neurotransmisí, jejímž je CSP markerem. To je rovněž ve shodě a podporuje názor další skupiny vědců, kteří v jiné studii zkoumali efekt klozapinu

(antipsychotika II. generace ze skupiny MARTA, které je považováno za neúčinnější a je vyhrazeno jako antipsychotikum 3. volby pro léčbu rezistentních pacientů) na CI. Pacienti, kteří byli zařazeni do jejich studie, nebyli drug-naive, ale až na výjimky užívali jiná antipsychotika. Přesto u nich po šesti týdnech léčby klozapinem došlo k prodloužení CSP a tedy změně GABA_B mediované neurotransmise (Kaster et al., 2015). Toto nejen potvrzuje výše uvedený názor o ovlivnění CI jako obecném mechanismu působení antipsychotik, ale pomohlo by vysvětlit i zatím nevysvětlenou superioritu klozapinu vůči ostatním antipsychotikům – antipsychotika ovlivňují GABA_B mediovanou neurotransmisi, klozapin však více než ostatní. Výzkum CI by tak mohl napomoci nejen lépe pochopit etiopatogenezi schizofrenie, ale také pomoci vývoji a testování nových antipsychotik.

Ustohal, Libor – Mayerova, Michaela – Hublova, Veronika – Prikrylova Kucerova, Hana – Kasperek, Tomas – Ceskova, Eva. Risperidone increases the cortical silent period in drug naive patients with first-episode schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Psychopharmacology* 2016 Aug 15; 1-5. [Epub ahead of print]

IF=3,637

Autorský podíl: 75%



Journal of Psychopharmacology
1-5
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881116662650
jop.sagepub.com
SAGE

Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study

Libor Ustohal^{1,2}, Michaela Mayerova^{1,2}, Veronika Hublova¹, Hana Prikrylova Kucerova¹, Eva Ceskova^{1,2} and Tomas Kasperek^{1,2}

Abstract

Objectives: Schizophrenia is accompanied by impaired cortical inhibition, as measured by several markers including the cortical silent period (CSP). It is thought that CSP measures gamma-aminobutyric acid receptors B (GABA_B) mediated inhibitory activity. But the mutual roles of schizophrenia as a disease and the drugs used for the treatment of psychosis on GABA mediated neurotransmission are not clear.

Methods: We recruited 13 drug-naive patients with first-episode schizophrenia. We used transcranial magnetic stimulation to assess CSP prior to initiating risperidone monotherapy and again four weeks later. At the same time, we rated the severity of psychopathology using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results: We obtained data from 12 patients who showed a significant increase in CSP, from 134.20±41.81 ms to 162.95±61.98 ms ($p=0.041$; Cohen's $d=0.544$). After the treatment, the PANSS total score was significantly lower, as were the individual subscores ($p<0.05$). However, no correlation was found between Δ CSP and Δ PANSS.

Conclusion: Our study in patients with first-episode schizophrenia demonstrated an association between risperidone monotherapy and an increase in GABA_B mediated inhibitory neurotransmission.

Keywords

Schizophrenia, cortical inhibition, cortical silent period, risperidone, transcranial magnetic stimulation

Introduction

Cortical inhibition (CI) can be defined as a neurophysiological mechanism, by which gamma-aminobutyric acid (GABAergic) GABAergic interneurons influence the activity of other neurons. Several studies have identified CI impairment in schizophrenia. CI and CI impairment can be measured with a number of markers including the cortical silent period (CSP). CSP measurement consists of a suprathreshold transcranial magnetic stimulation (TMS) pulse over the motor cortex paired with voluntary electromyographic activity, causing a cessation of muscle movement. The duration of this movement cessation is a measure of CI. It is thought that CSP measures gamma-aminobutyric acid receptors B (GABA_B) mediated inhibitory activity. Another CI marker is short-interval cortical inhibition (SICI). SICI measurement consists of a subthreshold conditioning TMS pulse preceding a suprathreshold pulse by several ms (1–5 ms). The amplitude of the motor evoked potential (MEP) is then measured; it should be reduced by 50–90%. This marker is thought to measure gamma-aminobutyric acid receptors A (GABA_A) mediated cortical inhibition. (Daskalakis et al., 2008; Fuhr et al., 1991; Kaster et al., 2015; Kujirai et al., 1993; Liu et al., 2009; Radhu et al., 2013, 2015; Rogasch et al., 2014).

Most studies have found decreased SICI in schizophrenia (Daskalakis et al., 2002; Fitzgerald et al., 2002a, 2004; Hasan et al., 2011, 2012; Oxley et al., 2004; Wobrock et al., 2008, 2009).

This was also confirmed by a recent meta-analysis published by Radhu et al. in 2013. Concerning CSP, the results were less certain (Bajbouj et al., 2004; Daskalakis et al., 2002, 2008; Fitzgerald et al., 2002a, 2002b, 2004; Hasan et al., 2012; Herbsman et al., 2009; Liu et al., 2009; Soubasi et al., 2010; Wobrock et al., 2009). A meta-analysis by Radhu et al. (2013) did not report a significant difference in CSP between patients with schizophrenia and healthy controls. In a recent review of current research, Bunse et al. (2014) reached a similar conclusion. However, the studies included in these reviews were carried out in heterogeneous samples of patients with schizophrenia. In one of these studies, Liu et al. (2009) found the most significantly shortened CSP in unmedicated patients with schizophrenia as compared to patients

¹Department of Psychiatry, Medical Faculty of Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Corresponding author:

Libor Ustohal, Department of Psychiatry, Medical Faculty of Masaryk University and University Hospital Brno, Jihlavská 20, 602 00 Brno, Czech Republic.

Email: Ustohal.Libor@fnbrno.cz

treated with antidopaminergic drugs and to healthy controls (Liu et al., 2009). All of the studies had a cross-sectional design. Therefore, they are not optimal for determining the degree to which CI is influenced by the disorder itself or by the treatment. To determine this, an optimal study design would recruit drug-naïve patients with first-episode schizophrenia (FES) and would measure their CI parameters during the selected pharmacological treatment. Thus far, only one study was designed like this (Frank et al., 2014). The study included 24 drug-naïve patients with acute psychosis (FES was suspected). CI markers were measured before the start of quetiapine treatment and again three weeks later. After the treatment, a significant CSP increase was found. Other CI markers remained unchanged. The authors of that study concluded that more studies are needed to support their results, especially studies with drugs other than quetiapine for the treatment of psychosis (Frank et al., 2014). Another study with a similar design was published by Kaster et al. in 2015. It was not a study with FES patients, but with treatment-resistant patients prior to treatment with clozapine. The study included 16 patients and measured their CI parameters before the initiation of clozapine treatment, and again six weeks later (11 patients were measured) and six months later (six patients were measured). All patients (except one) were initially treated with psychopharmaceuticals (14 with drugs for the treatment of psychosis). CSP was significantly longer after six weeks of treatment with clozapine. From six weeks to six months, there was no significant difference in CSP. The authors concluded that their prospective-longitudinal study demonstrated an association between clozapine treatment and an increase in GABA_B mediated inhibitory neurotransmission. They suggested that the potentiation of GABA_B may be a novel neurotransmitter mechanism that is involved in the pathophysiology and treatment of schizophrenia (Kaster et al., 2015).

There is no doubt that GABAergic dysfunction plays an important role in the pathophysiology of schizophrenia. This dysfunction is studied not only with TMS, but also with neuroimaging methods. For example, GABA levels are studied using magnetic resonance spectroscopy. Goto et al. (2009) found decreased GABA levels in the left basal ganglia in patients with early-stage FES. In another study, Goto et al. (2010) studied GABA concentrations in various brain regions (frontal lobe, left basal ganglia, and parieto-occipital lobe) before and after treatment with various antidopaminergic drugs for a period of six months. They found no differences in GABA concentrations.

The question remains whether the potentiation of GABA_B mediated neurotransmission is a special mechanism of clozapine and probably quetiapine traditionally known as multi-acting receptor targeted antipsychotics (MARTAs) (according to new Neuroscience-based Nomenclature, they are now known as dopamine, serotonin, noradrenalin receptor antagonists, and respectively as receptor antagonist and reuptake inhibitor) or whether it is a common mechanism of treatment with other drugs used for the treatment of psychosis (Nutt and Blier, 2016; Zohar et al., 2015). The purpose of our pilot study was to address this question.

Methods

Subjects

We recruited 13 patients hospitalised with FES according to International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10)

from a total of 37 screened patients. The study included only drug-naïve patients between 18–60 years old. The patients were never treated with any psychotropic agents for the treatment of psychosis, depression or relapse prevention (formerly known as antipsychotics, antidepressants or thymostabilisers). Further, the patients were not treated with any cytochrome P450 inhibitor or inducer in the month before they entered the study or during the study. No GABA positive allosteric modulators (benzodiazepines) were administered in the month before the patient's admittance to the study, nor during the course of the study. Only promethazine was allowed as a concomitant medication. Patients with suicidal tendencies, or comorbid mental disorders, including substance abuse (except for nicotine addiction; possible substance abuse was checked by a urine drug test administered at baseline), or with serious, insufficiently-treated somatic conditions, especially of neurological or internal aetiology, or with epilepsy, brain malformation or head injury followed by brain damage were not admitted to the study. Patients with any contraindication for risperidone were also excluded. Our study was approved by the local research ethics board and each patient signed an informed consent form before being admitted to the study.

Cortical inhibition measurement

To measure CI, we used two Magstim 200 stimulators (Magstim Co., UK) connected through a BiStim module and equipped with a figure-eight coil. The coil was placed tangentially to the skull approximately 45° from the medial axis. The locus of stimulation was determined as a position over the left motor cortex, by stimulation of which the motor evoked potential (MEP) was obtained with the highest amplitude measured over the musculus abductor digiti minimi (ADM). After that, we acquired the resting motor threshold (RMT) in a standard procedure, as the lowest stimulating intensity elicited in five out of 10 consecutive MEP trials of at least 50 µV in the ADM muscle (Rossini et al., 1994).

CSP was obtained by applying individual pulses of 150% RMT intensity and measured over the moderately-activated ADM muscle as the interval between the end of MEP and the return of voluntary electromyographic activity. The average value of a total of 10 measurements was calculated. The intensity of individual pulses differ in various studies; we chose 150% RMT intensity in accordance with Frank et al. (2014).

Study design

CSP was assessed before risperidone treatment was initiated, and again four weeks later. At the same time, we rated the severity of psychopathology using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Risperidone dosage was set by the physician according to the patient's weight, the early (non)response two weeks later and the potential presence of the side effects.

Statistical analysis

For the statistical evaluation of our data, we used descriptive statistics to assess the CSP change and the change in psychopathology; Wilcoxon paired test was performed together with Spearman's rank correlation. All data are presented in the form of mean value±standard deviation.

Table 1. Clinical and electrophysiological parameters.

	Baseline	After four weeks of risperidone treatment	<i>p</i>
PANSS	89.31 ± 12.44	56.92 ± 12.21	0.001
PANSS pos	22.69 ± 3.30	11.46 ± 3.55	0.001
PANSS neg	22.46 ± 5.80	15.69 ± 4.57	0.001
PANSS gen	44.38 ± 6.53	29.77	0.001
CSP (ms)	134.20 ± 41.81	162.95 ± 61.98	0.041
Mean risperidone dosage (mg/day)	0	4.38 ± 1.39	N/A

CSP: cortical silent period; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS pos: PANSS positive subscale; PANSS neg: PANSS negative subscale; PANSS gen: PANSS general subscale

Significant *p*-values are marked in bold.

Statistical software from StatSoft, Inc. (2011), the STATISTICA (data analysis software system) version 10, was used for the data analysis.

Results

Out of the total of 13 patients, complete data were obtained from 12, as there were technical difficulties measuring CSP in one patient. None of the patients experienced a deterioration of state, and no patient was excluded from the study due to serious adverse effects, though some milder adverse effects occurred – especially extrapyramidal symptoms and insomnia. These were resolved by adjusting the risperidone dosage or by co-medication with biperiden or promethazine. Biperiden was used in only one patient for three days (not during the last week before CSP measurement); promethazine was used in nine patients, but in only four of them during last week before CSP measurement. Mean final risperidone dose was 4.38±1.39 mg/day; the average patient age was 25.92±4.81 years. Five patients were smokers (four of them were consumers of less than 10 cigarettes per day), the rest of our sample were non-smokers.

Mean CSP duration before the treatment with risperidone (at baseline) was 134.20±41.81 ms. After four weeks of risperidone monotherapy (post-treatment), significant CSP prolongation was observed; mean CSP duration increased to 162.95±61.98 ms (*p*=0.041; Cohen's *d*=0.544). We did not find a significant difference between smokers and non-smokers. The difference between mean RMT before (45.0% of maximal output) and after the treatment (46.1% of maximal output) was not significant.

After the treatment, the PANSS total score was significantly lower, as were the individual subscores (*p*<0.05) (see Table 1). However, we found no correlation between the CSP change and the changes in PANSS total score or subscores.

Discussion

Research on CI has proven to be an important issue, as its impairment is not only related to positive or negative symptoms of schizophrenia, as was reported by Liu et al. in 2009. A recent study suggested that the CI impairment also relates to social-cognitive impairment in schizophrenia (Mehta et al., 2014).

In our pilot study, we demonstrated an association between risperidone monotherapy and an increase in GABA_B mediated inhibitory neurotransmission. This finding corresponds to recent cross-sectional studies comparing the results of patients with treatments using various dopamine receptor antagonists and CSP

prolongation with those of unmedicated patients (Daskalakis et al., 2002, 2008; Liu et al., 2009). It also corresponds with our previously published case study in which we showed CSP prolongation after paliperidone monotherapy; paliperidone is an active risperidone metabolite (Prikryl et al., 2009). Our findings also correspond with a similar longitudinal study (Frank et al., 2014) that confirmed CSP prolongation after quetiapine treatment. And finally, our results correspond with another longitudinal study (Kaster et al., 2015) that demonstrated an association between clozapine treatment and increased GABA_B mediated inhibitory neurotransmission. The Frank et al. study concluded with the question of whether the influence on CSP and on CI was quetiapine specific, and therefore related to a subgroup of drugs used for the treatment of psychosis traditionally known as MARTAs, or whether other drugs with a different mechanism of action might produce the same effect. Our study gives at least a partial answer – there is another antidopaminergic drug, that acts like quetiapine but belongs to a different group, traditionally known as serotonin and dopamine antagonists (SDAs).

We did not find a difference between smokers and non-smokers in contrast with the study by Lang et al. (2008). Our explanation is based on the fact that most of our smokers (four of five) were consumers of fewer than 10 cigarettes per day, while in the study by Lang et al. (2008), the smokers consumed more than 10 cigarettes daily.

Risperidone treatment caused a significant decrease in psychopathology as measured by PANSS. However, we did not succeed in providing evidence of a relationship between the change in CSP and the change in psychopathology. This does not correspond to data suggesting a relationship between CSP and negative schizophrenia symptoms (Liu et al., 2009). Nevertheless, it is in agreement with the study by Frank et al. (2014) which did not prove a correlation between changes in CSP and in PANSS, although the quetiapine treatment led to CSP prolongation and also to a decrease in PANSS scores. The same results were found in the study by Kaster et al. (2015) – there was no significant correlation between changes in CSP and changes in clinical symptoms as measured by total PANSS, positive PANSS, or negative PANSS. There may be similar explanations for our results as for the study by Frank et al. (2014) – the number of subjects was too small (our study group is even smaller) and a higher correlation was found in unmedicated patients (Frank et al., 2014). The GABA_B receptor could represent a novel treatment target for schizophrenia and maybe a novel mechanism of action in drugs used for the treatment of psychosis that is more robust in clozapine (Kaster et al., 2015), but is present in other agents too. A study by Goto et al. (2010) found no difference in GABA

concentrations before and after treatment with various drugs used for the treatment of psychosis (traditionally known as atypical antipsychotics). They suggested that it was a relatively short time for any differences, or the treatment may have prevented further reductions in brain GABA levels. The influence of even brief treatment with drugs used for the treatment of psychosis before the first measurement could influence the results too, as was shown in the TMS study by Kaster, in which there was a difference in cortical inhibition before treatment with clozapine and again after six weeks, but no difference between six weeks and six months (Kaster et al., 2015). A recent mini-review of third-generation imaging studies shows various results of particular studies, since GABA concentrations were found to be reduced (the most frequent reported result), increased, or unaltered in patients with schizophrenia. The authors conclude that GABA concentration alone cannot be considered a biomarker for schizophrenia; a more interesting marker is the glutamate/GABA ratio, which needs to be further investigated in studies aimed at clarifying mechanisms and/or novel therapeutic strategies (Chiapponi et al., 2016). In one interesting study, Cai et al. (2010) found changes of the GABA/glutamate ratio in patients with schizophrenia after risperidone treatment.

The precise pharmacological mechanism causing changes in CI after treatment with risperidone is not clear. A possible explanation could be found in genetic and epigenetic studies, but the subject needs further research (Cha et al., 2014; Hasan et al., 2013; Ota et al., 2014a, 2014b).

Our study has the advantage of excluding the usage of GABA positive allosteric modulators (benzodiazepines), as they could influence the results because of their known impact on CSP (Ziemann et al., 1996; Di Lazzaro et al., 2000). The disadvantage is the relatively small number of study subjects and the absence of a control group. Some neurophysiological studies suggested that interindividual variability of CSP duration is high, but intraindividual variability is quite low (10–15%; Kukowski and Haug, 1992; Orth and Rothwell, 2004). One exception was a study published in 2005 with higher intraindividual variability of CSP duration, but with very low variability between the mean values of the whole group of healthy volunteers measured several times during the time course (the coefficient of variation was 4–5%; Koski et al., 2005). It is probable that the change of CSP duration in our patients was not by chance. We selected only one parameter for CI, because we wanted to obtain the measurements as quickly as possible, since the measurements were very demanding for drug-naïve patients in the acute phase of FES. We chose CSP because of its interesting results in the two above-mentioned studies (Frank et al., 2014; Kaster et al., 2015). The resulting disadvantage is that we are not able to confirm the selective effect of risperidone only on GABA_B mediated neurotransmission. Another possible limitation of our study can be that CI was measured only in the motor cortex, in contrast with a recent study by Radhu et al. (2015). But similar studies by Frank et al. (2014) and Kaster et al. (2015) had the same design. We did not repeat urine drug analysis during the treatment (only at baseline), but the probability of drug abuse during hospitalisation in our study group is very low.

In conclusion, our study in patients with FES demonstrated an association between risperidone monotherapy and an increase in GABA_B mediated inhibitory neurotransmission. More longitudinal studies are needed with more subjects and perhaps also with subjects medicated with different drugs for the treatment of

psychosis with different mechanisms of action in order to verify the results of our risperidone pilot study.

Acknowledgements

The authors would like to thank Anne Johnson for proof-reading. The authors would like to commemorate Prof. Radovan Prákyl, our beloved teacher and friend, who passed away in 2015.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research has been financially supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the project CEITEC 2020 (LQ1601), and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Czech Republic).

References

- Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L, et al. (2004) Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 37: 74–80.
- Bunse T, Wobrock T, Sirube W, et al. (2014) Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: A systematic review. *Brain Stimul* 7: 158–169.
- Cai HL, Zhu RH, Li HD, et al. (2010) Elevated plasma γ -aminobutyrate/glutamate ratio and responses to risperidone antipsychotic treatment in schizophrenia. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1273–1278.
- Cha DS, Kudlow PA, Baskaran A, et al. (2014) Implications of epigenetic modulation for novel treatment approaches in patients with schizophrenia. *Neuropharmacology* 77: 481–486.
- Chiapponi C, Piras F, Piras F, et al. (2016) GABA system in schizophrenia and mood disorders: A mini review on third-generation imaging studies. *Front Psychiatry* 7: 61.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, et al. (2002) Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 59: 347–354.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. (2008) Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 22: 203–209.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, et al. (2000) Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111: 794–799.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. (2002a) A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 114: 11–22.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. (2002b) A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 162: 74–81.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. (2004) Reduced plastic brain responses in schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 71: 17–26.
- Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, et al. (2014) Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophr Res* 156: 128–132.
- Fuhr P, Agostino R and Hallett M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 257–262.

- Goio N, Yoshimura R, Kakeda S, et al. (2010) No alterations of brain GABA after 6 months of treatment with atypical antipsychotic drugs in early-stage first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1480–1483.
- Goio N, Yoshimura R, Ueda N, et al. (2009) Reduction of brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations in early-stage schizophrenia patients: 3T Proton MRS study. *Schizophr Res* 112: 192–193.
- Hasan A, Mitchell A, Schneider A, et al. (2013) Epigenetic dysregulation in schizophrenia: Molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 263: 273–284.
- Hasan A, Nitsche MA, Rein B, et al. (2011) Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* 224: 15–22.
- Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, et al. (2012) Deficient inhibitory cortical network in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: A cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 72: 744–751.
- Herbsman T, Foersser L, Molnar C, et al. (2009) Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: The impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. *Hum Brain Mapp* 30: 2044–2055.
- Kasser TS, de Jesus D, Radhu N, et al. (2015) Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 165: 157–162.
- Koski L, Schrader LM, Wu AD, et al. (2005) Normative data on changes in transcranial magnetic stimulation measures over a ten hour period. *Clin Neurophysiol* 116: 2099–2109.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501–519.
- Kukowski B and Haug BA (1992) Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32: 373–378.
- Lang N, Hasan A, Sueske E, et al. (2008) Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology* 33: 2517–2523.
- Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, et al. (2009) The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65: 503–509.
- Mehta UM, Thirhalli J, Basavaraju R, et al. (2014) Association of intracortical inhibition with social deficits in schizophrenia: Findings from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 158: 146–150.
- Nutt DJ and Blier P (2016) Neuroscience-based nomenclature (NbN) for Journal of Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30: 413–415.
- Orth M and Rothwell JC (2004) The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115: 1076–1082.
- Ota VK, Noto C, Gadelha A, et al. (2014a) Evaluation of neurotransmitter receptor gene expression identifies GABA receptor changes: A follow-up study in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 56: 130–136.
- Ota VK, Noto C, Gadelha A, et al. (2014b) Changes in gene expression and methylation in the blood of patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res* 159: 358–364.
- Oxley T, Fitzgerald PB, Brown TL, et al. (2004) Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56: 628–633.
- Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, et al. (2009) Paliperidone mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinol Lett* 30: 396–399.
- Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, et al. (2013) A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 124: 1309–1320.
- Radhu N, Garcia Dominguez L, Fatzan F, et al. (2015) Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain* 138: 483–497.
- Rogasch NC, Daskalakis ZJ and Fitzgerald PB (2014) Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: A review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Bull* 40: 685–696.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79–92.
- Soubasi E, Chroni E, Goutzias P, et al. (2010) Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: A study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 176: 132–136.
- Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, et al. (2008) Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 105: 252–261.
- Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, et al. (2009) Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 42: 194–201.
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. (1996) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109: 127–135.
- Zohar J, Sahti S, Moller HJ, et al. (2015) A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 2318–2325.

5.4 Vliv elektrokonvulzivní terapie na kortikální excitabilitu u pacienta s dlouhotrvající remisí schizofrenie: studie za použití transkraniální magnetické stimulace

Komentář:

Tato pilotní práce se zabývá změnou CI u pacienta se schizofrenií léčeného dlouhodobě (šest měsíců) udržovací elektrokonvulzivní terapií (jedna elektrokonvulze každých 21 dnů). Pacient po celé toto období užíval klozapin, který sám o sobě nebyl schopen zabránit opakovaným relapsům onemocnění. Během udržovací elektrokonvulzivní terapie však setrval v remisi navozené sérií elektrokonvulzí v průběhu akutní léčby posledního relapsu. Cílem práce bylo zjistit, jaký vliv mají jednotlivé elektrokonvulze (celkem tři v průběhu šesti týdnů) na markery CI a to konkrétně opět na RMT a CSP bez ohledu na změnu psychopatologie (vzhledem k tomu, že pacient byl v remisi).

Zjistilo se, že v případě RMT nedocházelo k výraznější změně (byla zaznamenána pouze mírná redukce RMT), avšak v případě CSP docházelo k jejímu prodloužení po každé elektrokonvulzi, což bylo interpretováno jako posílení GABA_B mediované neurotransmise, jejímž je CSP markerem. V tomto případě tedy působila ECT obdobně jako antipsychotika, což bylo popsáno výše. Samozřejmě je nutné zdůraznit, že se jednalo o pilotní práci, první svého druhu (tedy v případě udržovací ECT pro rezistentní schizofrenii), na jednom pacientovi.

Přikryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Přikrylová Kučerová, Hana – Češková, Eva. Effect of Electroconvulsive Therapy on Cortical Excitability in a Patient With Long-Term Remission of Schizophrenia: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. Journal of ECT 2011; 27(1): "E9"- "E11".

IF=1,536

Autorský podíl: 30%

CASE REPORT

Effect of Electroconvulsive Therapy on Cortical Excitability in a Patient With Long-Term Remission of Schizophrenia

A Transcranial Magnetic Stimulation Study

Radovan Příkryl, MD, PhD, Libor Ustohal, MD, Hana Příkrylová Kučerová, PhD,
and Eva Češková, MD, PhD

Abstract: The exact effects of electroconvulsive therapy (ECT) on the brain are still not accurately known. Hypotheses considered include the effect of ECT on cortical excitability of the brain. The aim of this trial was to assess the changes in cortical excitability in the brain of a patient with remitted schizophrenia, undergoing maintenance ECT. Three successive ECT applications resulted in significant prolongation of the cortical silent period, which implies augmentation of inhibitory cortical mechanisms in the brain, most likely mediated by the GABAergic (GABA, γ -aminobutyric acid) system with direct involvement of GABA_B receptors. The actual therapeutic effect of ECT is therefore probably due to facilitation of cortical inhibitory mechanisms induced by GABAergic neurotransmission.

Key Words: ECT, GABA, TMS, cortical inhibition

(J ECT 2011;27: e9-e11)

Electroconvulsive therapy (ECT) is used in psychiatry to treat serious mental conditions, especially pharmacoresistant forms of depression or schizophrenia. Although the fundamental mechanism of its effect consists of inducing epileptic seizures, the exact effect of ECT on the brain is still not completely known.¹

The effect of ECT, however, as in the case of repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS), may also be associated with modulation of cortical excitability, which reflects GABAergic (GABA, γ -aminobutyric acid) neurotransmission tone.² It is known that the therapeutic effect of antidepressants, repetitive TMS, vagal stimulation, and ECT is accompanied by enhanced GABAergic neurotransmission. Existing experience, involving altered GABA neurotransmission through ECT, has mostly been gained from small-scale studies, mainly involving patients with severe depression. It is therefore not entirely clear whether the changes in the central GABA system observed during ECT are caused by a decline in depression or by the effect of ECT on the brain.³

The specific effect of ECT on the brain is not, as yet, known. The real influence of ECT on cortical excitability can be assessed only if ECT were to be administered to a healthy volunteer, to eliminate the possible influence of a concomitant acute mental disorder on cortical excitability. Because it is not possible, for ethical reasons, to administer ECT to a healthy

volunteer, a possible alternative would be to evaluate the effect of ECT on a patient with a mental disease in remission, under specified conditions. In such a situation, the effect of ECT on cortical excitability could be assessed without the influence of a concomitant acute mental disease.

The aim of the measurement itself was to assess changes in cortical excitability in a patient with remitted schizophrenia undergoing maintenance ECT, under clinical conditions.

MATERIALS AND METHODS

Clinical Characteristics

The study (N = 1) involved a male patient diagnosed with schizophrenia according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (American Psychiatric Association)⁴ and confirmed by 2 experienced psychiatrists. During the study, the patient was in long-term (6-month) complete remission of the disease. In addition to clozapine (500 mg daily), the patient was also treated with maintenance ECT, which was administered once every 21 days. The patient is right-handed, according to the revised Edinburgh Handedness Inventory.⁵ Before and 24 hours after ECT application, the patient's clinical condition was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)⁶; TMS measurement was performed at the same time. The patient was examined, as described above, in 3 successive ECT treatments. The patient signed an informed consent before his participation in the study; the study was also approved by the local ethics committee.

Experimental TMS Protocol

Transcranial magnetic stimulation measurements were performed using 2 Magstim 200 magnetic stimulators connected via a Bistim module (Magstim, Dyfed, UK) and a 70-mm figure-of-8 stimulating coil. The coil was placed on the patient's head, over the motor cortex of the left hemisphere at an optimal spot for inducing motor-evoked potentials (MEPs) of maximum peak-to-peak amplitude on the contralateral target muscle (abductor digiti minimi muscle). The optimal position of the stimulating coil was based on recommended standards.⁷ The stimulation coil was positioned on the scalp, with the handle pointing occipitally and held at 45 degrees to the sagittal axis (ie, approximately at a right angle to the central sulcus).⁸ With the stimulating coil in this position, the induced electric current flows through the brain in an anteromedial to posterolateral direction, approximately perpendicular to the direction of the central sulcus and therefore preferentially activates transsynaptic corticospinal neurons.⁹

Determining Motor Threshold (MT)

The motor threshold (MT) was registered using an electromyograph (EMG) from the abductor digiti minimi muscle of the right hand. The MT was defined as the lowest stimulating

From the Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Czech Republic.

Received for publication October 11, 2009; accepted February 20, 2010.

Reprints: Radovan Příkryl, PhD, Department of Psychiatry, Masaryk

University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Jihlavská

20, 625 00 Brno, Czech Republic (e-mail: radovan.prikryl@post.cz).

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of

Health (project no. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth

and Sports of Czech Republic (Project MSM 0021622404).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

Journal of ECT • Volume 27, Number 1, March 2011

www.ectjournal.com | e9

Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Total PANSS Score and TMS Neurophysiological Parameters (MP and CSP) Before and After Each of 3 Successive ECT Applications

	Before 1st ECT	After 1st ECT	Before 2nd ECT	After 2nd ECT	Before 3rd ECT	After 3rd ECT
PANSS	65	63	64	66	67	64
MT, %	40	42	38	38	44	38
CSP, median (SD), ms	195.00 (10.22)	218.55 (14.39)	191.40 (13.34)	221.25 (10.98)	222.93 (12.55)	231.45 (9.47)

activity, which in 10 individual impulses evoked at least 5 motor potentials with peak-to-peak amplitudes reaching at least 50 μ V. The interval between individual stimulating pulses was never less than 10 seconds, to exclude the possible effect of subsequent TMS stimuli on corticospinal excitability.¹⁰ The MT was established under complete relaxation of the target muscle, lasting at least 100 milliseconds before the onset of the stimulation. The application of TMS pulses was started with stimulation intensity equal to 90% of the maximum power of the instrument and was gradually reduced in 2% increments to a stimulation intensity capable of evoking at least 5 of 10 MEPs with a peak-to-peak amplitude of at least 50 μ V. The EMG was recorded using a Medelec Synergy EMG and a pair of surface electrodes attached (using medical adhesive tape) to the muscle belly and the tendon of the abductor digiti minimi muscle of the right hand. The ground electrode was placed on the wrist of the same hand.

Measurement of Induced Cortical Silent Period

The induced cortical silent period (CSP) was obtained during application of individual TMS pulses over the motor cortex area, at an intensity equal to 150% of the resting MT on the target muscle (abductor digiti minimi) during conscious, weak tonic contraction. The duration of CSP was defined as the time from MEP onset to the return of voluntary EMG activity. This is referred to as the absolute CSP and ends with a deflection in the EMG waveform.¹¹ A total of 10 measurements were performed, and the CSP was then obtained by automatic analysis using Medelec Synergy EMG software.

RESULTS

The study involved a 31-year-old man with long-term (6-month) remission of paranoid schizophrenia for which he has been treated since the age of 21 years. In the last 6 months, he has been treated with clozapine (500 mg daily) and maintenance ECT administered every 21 days. A combination treatment had been prescribed because of repeated relapses with pharmacotherapy only and because of the patient's favorable response to ECT.

Total PANSS scores and TMS neurophysiological parameters (MT and CSP) measured before and after 3 successive ECT applications are presented in Table 1.

DISCUSSION

The aim of our study was to assess the effect of ECT on cortical excitability, in such a way that cortical excitability could not be attributed merely to the receding intensity of a psychopathology. Because it is not feasible, for ethical reasons, to carry out such an experiment on a healthy volunteer, we selected a patient with a mental condition showing long-term stabilization and in which the probability of symptoms changes due to ECT was minimal. In a schizophrenic patient undergoing maintenance ECT treatment and over the course of 3 successive ECT applications, we found a mild tendency toward reduction in individual MTs. The most important finding,

however, was the repeated prolongation of the CSP period after each ECT application. Increased CSP signifies strengthening of inhibitory cortical mechanisms, most probably mediated by the GABAergic system with direct involvement of GABA_B receptors. It can therefore be assumed that ECT increases GABA levels in the brain and potentiates the activity of GABA_B receptors.² A similar conclusion was also reached in studies assessing the effect of vagal nerve stimulation on inhibitory cortical mechanisms.^{3,12}

However, a study with contradictory conclusions has also been published. Six ECT applications, over a period of 3 weeks in patients with depression resulted in increased amplitudes of evoked motor potentials, decreased active MTs and reduced intracortical inhibition in the left hemisphere.¹³ The inconsistency associated with this study can perhaps be explained by the fact that the reduced intensity of depressive symptoms may have modified the measured neurophysiological parameters.

The results of our study need to be viewed through the prism of a pilot study. Although neurophysiological parameters were assessed in 3 successive ECTs, the measurements still involved only 1 patient, which may have influenced the results. In addition, the subject was not a healthy volunteer, but a patient with schizophrenia. Acute schizophrenia reduces the length of CSP; however, in this particular case, we were dealing with a patient showing long-term stabilization. Most importantly, we did not set out to determine changes in CSP compared with standards but assessed interindividual dynamic changes in CSP after individual ECT applications.

On the basis of our results, we can assume that ECT leads to a prolongation of the CSP and thus potentiates intracortical inhibitory mechanisms of the brain. This suggests that the therapeutic effect of ECT is mediated by the activation of the brain's GABAergic system.

CONCLUSION

The therapeutic effect of ECT may be mediated by the facilitation of cortical inhibitory mechanisms within the brain due to the repeated prolongation of the CSP period after each ECT application.

REFERENCES

1. Fraix AT. Electroconvulsive therapy: a theory for the mechanism of action. *J ECT*. 2010;26(1):60-61.
2. Eşel E, Kose K, Hacımulasar Y, et al. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT*. 2008;24(3):224-228.
3. Bajbouj M, Lang UE, Neu P, et al. Therapeutic brain stimulation and cortical excitability in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2192-2193.
4. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Fourth Edition. American Psychiatric Association; 1994.
5. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97-113.

6. Kay SL, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-276.
7. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106:180-194.
8. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, et al. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol.* 1992;9:132-136.
9. Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, et al. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;93:138-146.
10. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression and motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48:1398-1403.
11. Wu T, Sommer M, Tergau F, et al. Modification of the silent period by double transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiology.* 2000;111:1868-1872.
12. Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, et al. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res.* 2006;40(4):322-327.
13. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, et al. Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in patients with major depression: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:386-392.

6. VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE V TERAPII DEPRESIVNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE

6.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy

Komentář:

Tato práce z roku 2011 shrnuje znalosti o rTMS v léčbě depresivní poruchy. Stručně popisuje její historii od sestrojení prvního moderního přístroje Barkerem v roce 1985, přes první studie, které zjistily její potenciální uplatnitelnost v léčbě této duševní poruchy až po metaanalýzy, které prokázaly její účinnost, takže byla v roce 2008 oficiálně schválena k léčbě depresivní poruchy americkou FDA; schválena byla i v Evropské unii.

Práce se zabývá jednotlivými parametry rTMS jako je její frekvence (dle níž se dělí na nízkofrekvenční a vysokofrekvenční), intenzita stimulace udávaná v procentech RMT; počet pulsů během sezení, celkový počet sezení, stimulované místo, způsob zacílení stimulační cívky i její typ atd. Nezapomíná ani na další indikace, ale také kontraindikace a nežádoucí účinky. Pojednává o obecných mechanismech působení rTMS na neuronální tkáň a zvláště o jejím antidepresivním působení prokázaném na animálních modelech i ve studiích s lidmi – zdravými dobrovolníky i nemocnými s depresivní poruchou. Poté se zabývá jednotlivými studiemi, které dělí do tří generací, a zvláště pak do té doby publikovanými metaanalýzami. Nakonec se stručně zmiňuje o možnostech predikce účinku, délce antidepresivního působení a také o vlivu rTMS na kognitivní funkce u pacientů s depresivní poruchou.

Ustohal, Libor – Příkryl, Radovan – Příkrylová Kučerová, Hana – Češková, Eva. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2011; 53(1): 3-13.

Autorský podíl: 75%

REVIEW ARTICLE

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder

Libor USTOHAL, Radovan PRIKRYL, Hana PRIKRYLOVA KUCEROVA, Eva CESKOVA

Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and University Hospital Brno, CEITEC of Masaryk University, Brno, Czech Republic.

Correspondence to: Libor Ustohal, MD., PhD., Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and University Hospital Brno, Jihlavska 20, Brno, Czech Republic.
TEL: +420532232074; FAX: +420532233706; E-MAIL: lustohal@fnbrno.cz

Submitted: 2011-02-22 *Accepted:* 2011-03-11 *Published online:* 011-03-25

Key words: rTMS; stimulation; depressive disorder; mechanism of action; effectiveness; review

Act Nerv Super Rediviva 2011; 53(1): 3–13

ANSR530111R01

© 2011 Act Nerv Super Rediviva

Abstract

This article deals with the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. The method involves influencing the brain using variable magnetic field. Repetitive TMS is safe, well-tolerated and has very few adverse effects. It is the treatment of depressive disorder where psychiatrists have most experience with this method which, however, is starting to be used for the therapy of other mental disorders as well. Repetitive transcranial magnetic stimulation has been proven to influence cortical excitability and the metabolic activity of neurons. Many studies of its effectiveness in the treatment of depressive disorder have been performed to date and can be divided into three generations. The results of different studies have been summarised in several meta-analyses; the most recent ones in particular show that rTMS constitutes a promising therapeutic method, although a number of questions concerning mainly the exact mechanism of its action, the setting of the most appropriate stimulation parameters and the selection of the most susceptible patients remain unanswered.

Abbreviations:

ACTH – adrenocorticotrophic hormone, CI – confidence interval, CRF – corticoreleasing factor, DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex, ECT – electroconvulsive therapy, EEG – electroencefalography, ES – effect size, HRSD – Hamilton rating scale for depression, Hz – Hertz, MADRS – Montgomery and Asberg depression rating scale, NNT – number needed to treat, OCD – obsessive compulsive disorder, rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation, SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors, TMS – transcranial magnetic stimulation, TSH – thyroid stimulating hormone

INTRODUCTION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) represents a relatively new method used in neurophysiological research in which it helps to measure various cortical phenomena, including cortical inhibition and plasticity (Prikryl *et al* 2009), but also in the diagnosis and treatment of certain neuropsychiatric disorders.

TMS PRINCIPLE AND HISTORY

The principle of this method is based on Faraday's law of electromagnetic induction formulated in 1831. This law states that around the primary coil through which a time-varying current is flowing, a changing magnetic field is created which is able to induce a secondary current in conductors found within its reach. The

Act Nerv Super Rediviva 2011; 53(1): 3–13

patient's brain, too, may be one of such conductors. The secondary current induced is, according to Lenz's law, in the direction opposing the primary current (Daskalakis *et al* 2008).

Scientists examined the possibilities of non-invasive and focal stimulation of the brain using magnetic field as early as at the turn of the 19th and 20th century. D'Arsonval in 1896 and Thomson in 1910 built large electromagnetic stimulators which, however, could not produce a magnetic field of sufficient intensity to be able to influence brain tissue, so for example D'Arsonval succeeded only in inducing "phosphenes" (i.e. perceived flashes of light) by stimulating the retina (Burt *et al* 2002).

It was not until 1985 that Barker and his collaborators developed a device that could generate a magnetic field of sufficient intensity to depolarise cortical neurons. This device consisted of a stimulation coil connected to a capacitor capable of generating a sufficiently large electrical current over a very short time interval, this principle forming the basis of all modern devices (Barker 1991). The discharging of the capacitor makes this current flow through the stimulation coil, generating a changing magnetic field that lasts approximately 100–300 milliseconds and its intensity ranges from 1 to 2.5 Tesla – an intensity comparable with that of magnetic resonance scanners and about 20 000 to 50 000 times larger than the magnetic field of the Earth. This magnetic field then passes without resistance through the soft tissues of the head and the skull and induces a secondary electrical current in the brain, resulting in the depolarisation of neurons (Post & Keck 2001).

THE TMS PROCEDURE AND ITS PARAMETERS

During the stimulation, an insulated metal coil is placed over the patient's head and delivers a changing electrical current producing a changing magnetic field perpendicular to the current passing through the coil. As has been mentioned above, this magnetic field passes without resistance through the soft tissues of the head and the skull to reach the conductive brain tissue in which it induces a secondary electrical current parallel to the primary current, but, according to the abovementioned Lenz's law, in the opposite direction (Burt *et al* 2002).

Magnetic pulses may be administered individually or in pairs that are a few milliseconds apart (so-called paired-pulse stimulation), or repeatedly in a sequence, or "train", lasting from seconds to minutes (the so-called repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS). The first two options are used primarily for research and diagnostic purposes; rTMS is used mainly in the treatment of certain neuropsychiatric disorders.

Repetitive transcranial magnetic stimulation is defined by the number of pulses per second, or frequency in Hertz (Hz). According to the frequency it is then divided into "low-frequency" („slow") rTMS with 1 Hz or less and "high-frequency" ("fast") rTMS with

more than 1 Hz (usually between 5 and 25 Hz). Another parameter of stimulation is its intensity expressed as the percentage of individual resting motor threshold. Motor threshold is defined as the minimal intensity of the stimulus able to produce muscle contraction (usually in one of the small muscles of the hand, e.g. the abductor pollicis brevis) when applied on the motor cortex, in at least five in ten successive trials. The most commonly used stimulation intensity then varies between 80 and 120% of individual resting motor threshold. Other stimulation parameters include the length of the train of pulses and also the duration of the pause between them ("intertrain"), the total number of pulses administered during one session, the total number of individual sessions, the stimulation coil localisation, the type of coil (the most commonly used type in rTMS is the so-called figure-of-eight coil; then there are oval-shaped coils, conical coils etc.) and its position and orientation with respect to the patient's head (Burt *et al* 2002).

INDICATIONS OF rTMS IN PSYCHIATRY

Most experience with the use of rTMS in the treatment of mental disorders has been associated with depressive disorder, as will be mentioned below; the method is also used – still mainly experimentally – to treat schizophrenia, which concerns specifically low-frequency rTMS targeting the temporo-parietal cortex area in patients suffering from resistant auditory hallucinations and high-frequency rTMS targeting the prefrontal cortex area in patients with dominant negative symptoms (Fitzgerald & Daskalakis 2008). The findings concerning the effectiveness of rTMS in patients with auditory hallucinations are summarised in a meta-analysis by Aleman *et al.* from 2007 which included ten studies and proved a significant reduction in the severity of auditory hallucinations using active stimulation in comparison with sham (inactive) stimulation. Findings on the effectiveness of rTMS in patients with negative symptoms are summarised in a meta-analysis by Dlabac-de Lange *et al.* from 2010 which included a total of nine studies and also proved that rTMS may be, in this indication as well, an effective therapeutic method, particularly using a frequency of 10 Hz and a treatment duration of at least three weeks. According to the third meta-analysis, however, this is not quite clear (Aleman *et al* 2007; Dlabac-de Lange *et al* 2010; Freitas *et al* 2009).

Repetitive TMS is also being tried in the treatment of mania, namely the high-frequency stimulation of the right prefrontal cortex. There is, however, less experience in this indication than in the previous ones (Grisaru *et al* 2008).

Other experimental indications include the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). The first data about the use of rTMS, namely for the stimulation of the prefrontal cortex, appeared to be quite promising; nevertheless, other studies, this time double-blind, placebo-controlled, did rather not confirm them, with

the exception of a study by Mantovani et al., who, however, used a different target of stimulation – the area of the supplementary motor cortex (Greenberg *et al* 1997; Sachdev *et al* 2001; Alonso *et al* 2001; Mantovani *et al* 2006; Sachdev *et al* 2007; Prasko *et al* 2006). Besides the abovementioned indications there have also been attempts to use rTMS for instance in the treatment of post-traumatic stress disorder, panic disorder and even mental bulimia (Greenberg & Lisanby 2008; Walpoth *et al* 2008). Transcranial magnetic stimulation was also recently tried in a pilot study in patients with ADHD (Bloch *et al* 2010).

Last year, Slotema and colleagues processed the results of studies using rTMS in the treatment of depressive disorder, auditory hallucinations, negative symptoms of schizophrenia and OCD. They concluded that in terms of effectiveness, rTMS is suitable for the treatment of depressive disorder, auditory hallucinations and probably the negative symptoms, but not OCD (Slotema *et al* 2010).

CONTRAINDICATIONS AND ADVERSE EFFECTS OF rTMS

Repetitive transcranial magnetic stimulation is a safe and well-tolerated method of treatment, which is true even for its administration twice a day and even for the so-called accelerated rTMS when fifteen sessions were administered in the course of merely two days (Loo *et al* 2007; Holtzheimer *et al* 2010). Absolute contraindications of high-frequency rTMS include an epileptic history and elevated risk of an induction of epileptic paroxysm, such as intracranial hypertension, use of drugs that may lower seizure threshold, history of brain ischemia or a pathological EEG recording. On the contrary, the use of low-frequency stimulation for the treatment of epilepsy is being tried (Santiago-Rodríguez *et al* 2008). Other absolute contraindications of both high and low-frequency rTMS include a metal implant in the cranium, except for the mouth, and also an implanted pacemaker or a drug pump. Relative contraindications include pregnancy, although it is not known that rTMS could endanger its course in any way (Rau *et al* 2007). The most serious adverse effect of rTMS is the induction of an epileptic paroxysm even in an individual without predispositions. This risk, however, is very low; its value is usually indicated as approximately one case in a thousand or less (Příkryl & Kučerová 2005). Only slightly more than ten cases have been described in the world altogether. Such a seizure occurs during or shortly after the stimulation and does not pose the risk of epilepsy developing. Other adverse effects include pain at the stimulation site during application, which, according to the literature, occurs in 10–30% of patients. But the pain is usually mild, transient and only very rarely leads to an early termination of treatment. Occasionally, headaches may occur after stimulation, but they are usually mild and transient,

too, and respond to common analgesics (Rau *et al* 2007). A temporary elevation of hearing threshold was also described in several patients; however, an average change of hearing threshold did not occur in the studied cohort. Similarly, no changes in the EEG recording and neuropsychological performance were found (Loo *et al* 2001). As for mental adverse effects, they are also extremely rare. In a few patients suffering from bipolar affective disorder a shift into mania was described after stimulation for a depressive episode; in one case the development of psychotic symptoms occurred after rTMS (Ella *et al* 2002; Zwanzger *et al* 2002).

REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDER

Transcranial magnetic stimulation started to be regarded as a potential method of treatment of depressive disorder after the influence of TMS on mood was found out (Bickford *et al* 1987). Stimulation of the vertex was tried in the beginning, but following inconsistent results and successful stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), most studies have focused on this particular area. The stimulation site is usually defined as the location 5 cm rostral to the area of the motor cortex the stimulation of which determined the resting motor threshold. Besides the stimulation of the left DLPFC, rTMS of the same area in the opposite hemisphere is also being successfully tried, namely of the right DLPFC (Klein *et al* 1999; Fitzgerald *et al* 2003). According to the recent works, however, the “5-cm method” of coil targeting is inaccurate and it is more suitable to use neuronavigation or at least the “10–20 method” used in EEG, with the site for stimulation of the left DLPFC being found between the F3 and F5 electrodes, closer to the F5 electrode (Schönfeldt-Lecuona *et al* 2010; Rusjan *et al* 2010).

Mechanism of antidepressant action of rTMS in animal models

The mechanism of antidepressant effect is not quite clearly elucidated. It was found in animal models using the swim test that rTMS leads to similar effects as ECT, and these are connected with variation in the dopamine level, which could mean that rTMS also affects dopaminergic transmission, particularly in the hippocampus and the nucleus accumbens (Post & Keck 2001). It is also being shown that rTMS normalises the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and, similarly to antidepressants, reduces CRF, ACTH and corticosterone outputs (Czeh *et al* 2002; Keck *et al* 2000, 2001). Changes in neurotransmitter levels were also studied in animal models. Besides the abovementioned increased release of dopamine, an influence on serotonergic and noradrenergic systems was also observed, but the results of the studies are inconsistent (Post & Keck 2001). Nevertheless, it can be said that as far as

the impact on the levels of other neurotransmitters is concerned, the effect of rTMS is similar to that of ECT (Loo 2008). A few studies in animal models also demonstrated a neuroprotective effect. For instance, Müller et al. recorded an elevation in the level of BDNF in the gyrus dentatus and other areas of the hippocampus in 2000 (Müller *et al* 2000). Post and colleagues described a neuroprotective effect of rTMS against oxidative stress in 1999 (Post *et al* 1999) and Funamizu et al. observed a reduced effect of neurotoxins on nigrostriatal neurons in rats in 2005 (Funamizu *et al* 2005). The existing results thus point at the possibility of a neuroprotective effect of rTMS, resembling that of antidepressants and ECT, although the effect of stimulation on neurogenesis is not clear yet (Loo 2008). There are also data from several studies which indicate that rTMS may, using specific stimulation parameters, induce persisting changes in the functioning of neurons that are similar to the changes induced by anticonvulsants used as mood stabilisers or by electroconvulsive therapy (Loo 2008).

Mechanism of antidepressant action of rTMS in clinical studies

Most clinical studies examining the antidepressant effects of rTMS are based on the use of neuroimaging methods that focus on changes in blood flow through the brain, changes in the metabolism of neurons and also on changes in the activity of neurons; effects of stimulation on the endocrine system are also examined.

In 1999, Kimbrell and colleagues noted that global hypometabolism was related to the response to high-frequency rTMS and also found a tendency to improvement after low-frequency rTMS in the case of global hypermetabolism prior to stimulation (Kimbrell *et al* 1999). A year later, Speer also noted in depressive patients after stimulation with 1-Hz frequency, a decrease in perfusion in certain areas of the brain, while after stimulation with 20-Hz frequency he noted an increase in perfusion at the stimulation site and also in limbic and paralimbic regions (Speer *et al* 2000). Baeken described the correlation between the positive response to high-frequency stimulation and the metabolic changes in parts of the anterior cingulum (Brodmann's areas 24 and 32) (Baeken *et al* 2009). Li, on the basis of the results of his own study, suggests that the antidepressant mechanism of add-on rTMS therapy may be reflected by the suppression of hyperactivity in the left temporal cortex and the fusiform gyrus and perhaps through enhancing the function of the medial prefrontal cortex and anterior cingulum (Li *et al* 2010).

As for the activation of neurons, it has been proven that high-frequency stimulation increases cortical excitability (Fitzgerald *et al* 2006), whereas low-frequency stimulation may decrease it, which was demonstrated e.g. by Chen and colleagues in 1997 (Chen *et al* 1997). Neurophysiological effect of rTMS of various frequencies has also been studied recently, namely of 1 Hz, priming (6 Hz followed by 1 Hz), 10 Hz and 20 Hz on

cortical inhibition in healthy subjects. For higher frequencies, this study demonstrated a more pronounced extension of inhibition mechanisms linked to GABA-B receptor-mediated neurotransmission, which corresponds to findings that GABAergic neurotransmission tends to be disrupted in patients with depression and is enhanced using ECT or SSRI (Daskalakis *et al* 2006; Daskalakis *et al* 2008). There are presumptions that rTMS does not simply cause normalisation of prefrontal hypoactivity and that high-frequency stimulation increases and low-frequency stimulation decreases cortical activity, but that through the connection from the prefrontal cortex also the more remote limbic and paralimbic regions are influenced. Nevertheless, further studies are needed that would clarify which other areas of the brain and in what way are involved in the antidepressant effect of rTMS (Loo in Wassermann *et al* 2008).

As for the effects of rTMS on the neuroendocrine system, an elevation of thyroid stimulating hormone (TSH) was found (George *et al* 1996; Cohrs *et al* 2001; Szuba *et al* 2001) as well as normalisation of the dexamethasone suppression test in correlation with mood improvement following rTMS (Pridmore 1999; Zwanzger *et al* 2003), whereas changes in progesterone levels and dehydroepiandrosterone were not found in another study (Padberg *et al* 2002). On the whole, it can be said that it is not possible so far to explain the antidepressant effect of rTMS on the basis of studies performed to date examining hormonal changes after stimulation (Loo 2008).

Studies and meta-analyses dealing with rTMS in the treatment of depressive disorder

Dozens of studies dealing with the effectiveness of rTMS in the treatment of resistant depression and at least nine meta-analyses summarising the results of individual studies (conducted not only in patients suffering from resistant depression) have been published to date. Daskalakis divides these studies into three generations: the first generation includes older studies that examined the effectiveness of rTMS using a maximum of ten sessions, his second generation contains studies with more than ten sessions and the third generation covers studies that make use of certain newer procedures, e.g. bilateral rTMS (other stimulation parameters as well as design in individual studies differ) (Daskalakis *et al* 2008).

1st generation studies

The first positive results of the use of high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex were noted in an open-label study by George and colleagues in 1995 in six patients with resistant depression (George *et al* 1995). A year later, similarly promising results were also published by Pascual-Leone and colleagues who examined seventeen patients suffering from resistant depression with psychotic symptoms. In this case it was

a cross-over, randomised and placebo-controlled study with sham rTMS and stimulation of different cortical areas as a control lasting always one week (Pascual-Leone *et al* 1996). Other studies by George and colleagues from 1997 and Figiel and colleagues from 1998 also recorded a significant improvement in patients with depression after two weeks of active stimulation in comparison with sham (George *et al* 1997; Figiel *et al* 1998).

Several studies also dealt with low-frequency rTMS of the right prefrontal cortex. A major study by Klein and colleagues from 1999 in seventy patients randomized either into the active arm or the sham arm under the conditions of a double-blind study may serve as an example. After two weeks of study treatment, 49% of patients from the active arm were assessed as responders, compared with 25% of patients from the sham arm (Klein *et al* 1999). Similarly positive results were obtained in the studies by Geller and colleagues in 1997, Feinsod and colleagues a year later and Menkes and colleagues in 1999 (Geller *et al* 1997; Feinsod *et al* 1998; Menkes *et al* 1999). Not all studies, however, scored such success. Loo and colleagues, for instance, in her study from 1999, found no significant difference between active and sham high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex administered for two weeks, and Berman and colleagues in 2000 found only a slight reduction in the severity of depressive symptoms following the ten-day high-frequency stimulation of the same area, and also a number of other studies had a similar outcome (Loo *et al* 1999; Berman *et al* 2000). Daskalakis attributes these results to several reasons. Firstly, to the fact that the majority of patients in these studies were resistant, so in at least some of them a comorbidity could have been present which negatively influenced the result; secondly, to the fact that stimulation parameters (frequency, intensity, duration) varied among the studies; thirdly, to the fact that the results could have been also influenced by concomitant medication used in these studies; and finally, fourthly, to the absence of a consistent and accurate method to determine the site of stimulation (Daskalakis *et al* 2008).

2nd generation studies

Increasing the number of sessions from ten, a number common initially, is logical if we compare the effectiveness of two-week ECT which is very often insufficient, especially in resistant depressions, with ECT extended to five weeks (Daskalakis *et al* 2008). One of such studies was also a study by Fitzgerald and colleagues from 2003 in which sixty patients with resistant depression were divided into three groups. In one of them the patients were treated with active high-frequency rTMS, in the second one with low-frequency rTMS and in the third one they underwent sham stimulation. During the study, a continuous improvement of the patients' condition in both active arms was observed (Fitzgerald *et al* 2003). In another study, Avery and colleagues compared a group of patients with resistant depression

treated by high-frequency rTMS with a control sham group. In a three weeks' time he noted a response in 30.6% of patients in the active arm and a remission in 20% of patients, compared to 6.1% and 3% in the control group (Avery *et al* 2006).

3rd generation studies

Bilateral rTMS appears to be a promising method with regard to the fact that the superiority of bilateral ECT over unilateral has been proven and also the fact that high-frequency rTMS of the left DLPFC as well as low-frequency rTMS of the right DLPFC is effective. Only a few attempts using bilateral stimulation have been made so far. The first attempt at simultaneous bilateral stimulation was not successful (Loo *et al* 2003). Then there were trials of sequential bilateral stimulation, but this was either in a small cohort of seven patients (Cohen *et al* 2003) or for a short period of time lasting only five days (Conca *et al* 2002). Other studies did not demonstrate a statistically significant difference between bilateral stimulation and the common unilateral high-frequency rTMS either (Hausmann *et al* 2004; Rybak *et al* 2005). According to Daskalakis, this happened for two main reasons. Firstly, bilateral rTMS was not compared with unilateral and sham in sufficiently large cohorts and secondly, the duration of these studies did not exceed ten days (Daskalakis *et al* 2008). Fitzgerald and colleagues in 2006 compared sequential bilateral rTMS with sham rTMS in a total of fifty patients for six weeks, which is a longer period than in the preceding cases. At the end of the study, more than 50% of patients reached a response and 36% of patients reached a remission in the active arm, compared to less than 10% and no patient in the control arm. As for patients in the sham arm who were transferred to bilateral stimulation after the study ended, a further 45% reached a response and 33% remission (Fitzgerald *et al* 2006). Nevertheless, in another study by Fitzgerald comparing unilateral right-sided stimulation with two forms of bilateral rTMS (right-sided low-frequency followed by left-sided high-frequency, and low-frequency applied on both hemispheres) no substantial difference between the individual forms of stimulation was found (Fitzgerald *et al* 2010). And, in a study by Pallanti, unilateral low-frequency stimulation was even found to be more effective than bilateral rTMS (right-sided low-frequency followed by left-sided high-frequency) (Pallanti *et al* 2010). On the other hand, the set-up of stimulation parameters in a prospective, multicenter, randomised, active sham stimulation-controlled study by George and colleagues proved good; this study used the intensity of 120% of motor threshold and a total of 3,000 pulses during each session; there were fifteen sessions followed by another fifteen in patients who improved (George *et al* 2010).

Meta-analyses

The effectiveness of rTMS in the treatment of depression can be best testified to by meta-analyses, in which

the results from individual studies are statistically processed.

One of the first meta-analyses was performed by McNamara and colleagues in 2001. Out of sixteen studies under consideration that had been published until then, he excluded eight because they lacked a randomised control group and one since a group of patients treated with ECT was used as a control group. In the seven remaining studies, high-frequency rTMS of the left hemisphere was applied in five cases, low-frequency rTMS of the right hemisphere in one case and high as well as low-frequency stimulation in the last one. The conclusion of this meta-analysis was that rTMS is effective in the treatment of depressive disorder (McNamara *et al* 2001).

Another meta-analysis was published by Holtzheimer and colleagues in the same year. It included twelve studies (eleven of them using stimulation of the left DLPFC) whose weighted mean effect size was 0.81 (95% CI: 0.42, 1.20, $P < 0.001$), but the number of responders (those who achieved at least a 50% reduction in the severity of depressive symptoms on the HRSD scale) was low (13.7% compared to 7.9% in control sham groups). The authors therefore concluded that active rTMS is statistically more effective than sham stimulation in the treatment of depression (with medium to large effect size), but the clinical effect is only mild (Holtzheimer *et al* 2001).

A year later, Burt and colleagues performed another meta-analysis, dividing the studies included into three categories. The first one contained nine open-label and uncontrolled studies, in the second one there were 23 studies controlled by sham stimulation or eventually otherwise, and, finally, the third one comprised three studies comparing rTMS with ECT. In the case of the open-label studies he found a statistically significant change with weighted effect size (Cohen's d) of 1.37, which corresponds to large statistical effect. Nonetheless, the clinical effect was relatively mild – on average there was a reduction in the severity of depressive symptoms assessed on the HRSD or MADRS scale of 37.03%. In the case of the controlled studies the effect size (Cohen's d) was 0.67 which, according to the authors, corresponded to medium-large statistical effect, whereas the clinical effect was again assessed as a rather mild one (reduction in the severity of depressive symptoms by 23.82% compared to 7.30% in control groups). A meta-analysis of ECT-controlled studies demonstrated a greater effect of ECT, although the difference in the percentage improvement was only small (54.47% compared to 47.13%) and in the case of rTMS it was higher than in the studies from the first two categories, which, according to the authors, was given by a longer duration of treatment than the usual one or two weeks (Burt *et al* 2002).

In the same year, Kozel and George came up with another meta-analysis. They included in it a total of twelve randomised, sham stimulation-controlled stud-

ies of the left prefrontal cortex with 230 subjects. The cumulative effect size found was 0.53; the authors concluded that their meta-analysis supports the hypothesis that rTMS of the left prefrontal cortex represents a method of choice for acute antidepressant treatment with a statistically significant effect size and measurable clinical improvement (Kozel & George 2002).

In 2003, Martin and colleagues published in the Cochrane database a meta-analysis which was rather critical of the use of rTMS in the treatment of depression. He included into it a total of fourteen randomised studies that compared rTMS with sham stimulation. After two weeks of treatment a statistically significant improvement after active rTMS was proved, which, however, was not significant any more after a two-week follow-up. Martin assessed the quality of these studies as generally low, arguing that they do not prove the effectiveness of rTMS in the treatment of depression (Martin *et al* 2003).

Two years later, another meta-analysis was elaborated by Couturier. The inclusion criteria were relatively strict and comprised, *inter alia*, also the duration of rTMS of only five to ten days. Out of nineteen studies under consideration, therefore, only six of them were included in the meta-analysis with a total number of 91 subjects. The author did not prove a statistically significantly greater effectiveness of active rTMS in comparison with sham stimulation in this meta-analysis (Couturier 2005). A weak point of this meta-analysis, however, is usually seen in the fact that due to the low number of studies and subjects included, its power to find a significant difference between active and sham stimulation is very limited (Daskalakis *et al* 2008).

In 2007, Gross and colleagues tried to find out whether recent studies using new parameters of stimulation have larger clinical effect. They compared a total of five studies with 274 patients with older studies that Martin had included in his meta-analysis and that included 324 patients. The resulting pooled effect size (standardised mean difference) of the more recent studies was -0.76 , and that of the older studies -0.35 , which is markedly lower. According to the authors of this meta-analysis it was thus confirmed that the more recent studies prove a greater antidepressant effect of rTMS, primarily thanks to improved stimulation parameters and the inclusion of a higher number of patients (Gross *et al* 2007).

A year later, two meta-analyses were published. Into the first of them, which did not appear in print until 2009, Schutter included a total of thirty double-blind, sham stimulation-controlled parallel-group studies with 1164 patients examining the antidepressant effect of high-frequency rTMS applied on the area of the left DLPFC. A weighted mean effect size amounting to 0.39 was found, which was assessed as robust and comparable with common antidepressants (Schutter 2009).

The second meta-analysis from 2008 by Lam and colleagues included 24 randomised, sham stimulation-

controlled studies in altogether 1092 patients with resistant depression (i.e. those who had failed at least one treatment trial). The meta-analysis proved that active rTMS was significantly more effective in comparison with sham rTMS (the response was achieved in 25% of patients in comparison with 9% and remission in 17% of patients treated with active rTMS compared to 6% treated with sham rTMS). According to the authors of this meta-analysis, rTMS is effective in the therapy of resistant depression, but further studies need to be carried out before it can be regarded as the method of first choice in this indication (Lam *et al* 2008) (for overview of the meta-analyses, *see Tab. 1*).

Prediction of effectiveness and duration of the antidepressant effect of rTMS

In an effort to select patients suitable for treatment with rTMS, some researchers dealt with the predictors

of effectiveness of this treatment method. These predictors can be divided into patient-related factors and treatment-related factors (Lisanby *et al* 2009). The first group contains the duration of the current depressive episode, pharmacoresistance and age. Fregni and colleagues described that younger patients and patients less resistant to treatment achieved better results after the therapy using rTMS (Fregni *et al* 2006). Also Brakemeier and colleagues stated that patients least resistant to treatment as well as patients with shorter duration of the current episode showed greatest improvement after rTMS. He also found out that patients with sleep disturbances derived greater benefit from the treatment (Brakemeier *et al* 2007). In a recent study, Lisanby and colleagues demonstrated in a cohort of altogether 301 patients that the strongest predictor of a positive effect of rTMS is a low number of prior failed treatment trials in the course of the current depressive episode,

Tab. 1. Overview of meta-analyses of rTMS effectiveness in the treatment of depressive disorder.

Meta-analysis (authors, year of publication)	Studies included	Results	Evaluation of rTMS effectiveness
McNamara <i>et al</i> 2001	5 studies with 81 subjects	NNT 2,3 (95% CI 1.6-4.0)	Effective
Holtzheimer <i>et al</i> 2002	12 studies using rTMS of left or right DLPFC	Weighted mean ES 0.81 (95% CI 0.42-1.20, p<0.001) 13.6% responders vs. 7.9%	Rather effective
Burt <i>et al</i> 2002	Open-label studies (9) Controlled studies (23) Studies comparing ECT and rTMS (3)	Cohen's d=1.37 (reduction in the severity of symptoms by 37.03%) Cohen's d=0.67 (reduction in the severity of symptoms by 23.82% vs. 7.30%) Cohen's d=0.21 (reduction of 54.47% vs. 47.13% in favour of ECT)	Rather effective
Kozel & George 2002	12 studies with 230 subjects using left-sided rTMS	Cumulative ES 0.53	Effective
Martin <i>et al</i> 2003	14 studies (13 of them using left-sided high-frequency rTMS) with 324 subjects	Standardised mean difference -0.35; (95% CI -0.66 to -0.04) After 2 weeks standardised mean difference -0.33; (95% CI -0.84 to 0.17)	Rather ineffective
Couturier 2005	6 out of 19 studies with high-frequency rTMS of left DLPFC with 91 subjects	Weighted mean difference -1.1 (95% CI -4.5 to 2.3)	Ineffective
Gross <i>et al</i> 2007	5 recent studies with 274 subjects compared with older studies from Martin's meta-analysis with 324 subjects	Standardised mean difference of recent studies -0.76 (95% CI -1.01 to -0.51)	Effective
Schutter 2009	30 studies with 1,164 subjects using high-frequency rTMS of left DLPFC	Weighted mean ES 0.39 (95% CI 0.25 to 0.54)	Effective
Lam <i>et al</i> 2008	24 studies with 1,092 subjects with resistant depression treated with high-frequency rTMS of left DLPFC	Response in 25% of subjects vs. in 9% and remission in 17% of subjects vs. 6% NNT for response 6 and for remission 7 Standardised mean diff. 0.48 (95% CI 0.28 to 0.69; in 21 studies)	Effective

CI – confidence interval; DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex; ECT – electroconvulsive therapy; ES – effect size; NNT – number needed to treat; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation

i.e. lower resistance to treatment. Other positive factors may, according to the authors, include also a shorter duration of the current episode and absent comorbidity with anxiety disorder (Lisanby *et al* 2009).

Treatment-related factors include stimulation intensity, frequency, the total number of pulses administered and the duration of treatment, i.e., the number of sessions. With increasing distance from the coil to the target cortex, the intensity of stimulation reaching the patient's brain decreases, which is negatively related to the anti-depressant effect of rTMS (Lisanby *et al* 2009). The influence of cortical atrophy on the distance from the coil may, according to certain authors, contribute to a lower effect of stimulation in elderly patients (Fregni *et al* 2006; Mosimann *et al* 2004; Su *et al* 2005; Aguirre *et al* 2010). It has also been proven that regional activity of the brain tends to be associated with a different response to high-frequency and low-frequency stimulation (Kimbrell *et al* 1999).

Relatively little is so far known, however, about the duration of the antidepressant effect of rTMS and its reproducibility. In 2008 a study was published that attempted to supply these missing data. It was found out in sixteen patients without medication that repeated stimulation in those who benefited from the first course of rTMS had a positive effect also in the case of repeated application. It was also stated that the duration of the antidepressant effect did differ from patient to patient, but it amounted to nearly five months on average (Demirtas-Tatlidede *et al* 2008).

REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND COGNITIVE FUNCTIONS

As has been mentioned above, repetitive transcranial magnetic stimulation has a minimum of adverse effects. This is also true for a potential negative impact on cognitive functions through the action of rTMS. Huang and colleagues, for instance, examined in 24 healthy volunteers the influence of unrepeatable rTMS applied on the area of the left DLPFC on cognitive functions. He did not find any significant difference between the effect of active and sham rTMS on cognitive functions, yet he did record a statistically significant negative correlation of percentage shortening of choice reaction time with the age of volunteers, which may indicate that active stimulation may have greater influence on cognitive functions in younger individuals (Huang *et al* 2004). Several authors also dealt with the influence of rTMS on cognitive functions in patients with depression. No negative effect of rTMS was found e.g. by Triggs, Loo, Speer or Mosimann (Triggs *et al* 1999; Loo *et al* 2001; Speer *et al* 2001; Mosimann *et al* 2004). Several other studies, on the contrary, noted an improvement of cognitive performance. These include, for instance, a study by Klimesch and colleagues, in which they examined the impact of rTMS applied on the mesial fron-

tal and right parietal cortex, then a work by Martis and colleagues that noted the improvement of working memory, executive functions and psychomotorics following high-frequency rTMS, or a study by Moser and colleagues in which an improvement of executive functions after rTMS using 20-Hz frequency was found (Klimesch *et al* 2003; Martis *et al* 2003; Moser *et al* 2002).

In a recent overview concerning the influence of high-frequency rTMS on cognitive functions of patients with mental or neurological disorders and healthy volunteers Guse summarises, on the basis of studies performed from 1999 to 2009, that significant improvement of cognitive performance was most often caused by rTMS of frequency 10, 15 or 20 Hz applied on the area of DLPFC, with a total number of ten to fifteen sessions and of the intensity of 80–110% of individual motor threshold. At the same time he also states that patients have shown greater tendencies towards improvement than healthy volunteers (Guse *et al* 2010).

CONCLUSION

Transcranial magnetic stimulation is a relatively new method used in neurophysiological research, but also in the treatment of certain neuropsychiatric disorders. Its principle consists in influencing the brain using a changing magnetic field. For therapeutic purposes, a so-called repetitive transcranial magnetic stimulation is used in particular which can be divided into high-frequency and low-frequency. Psychiatrists have most experience with this method in the treatment of depressive disorder, but they are trying to use it in other indications as well, for example in the therapy of schizophrenia. Its advantages include good tolerability and, provided contraindications are respected, also safety.

The mechanism of antidepressant effects of rTMS has not been fully elucidated yet. According to pre-clinical studies, rTMS normalises the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, influences neurotransmitter systems, can have a neuroprotective effect and on the whole it can be said that its effects are similar to those of ECT. Clinical studies, in their turn, have proven its impact on cortical excitability and the metabolic activity of neurons.

A number of studies have been carried out dealing with the effectiveness of rTMS in the therapy of depression. Daskalakis divides them into three generations: the first one, according to him, includes older studies with a maximum of ten sessions, the second one comprises studies with more than ten sessions and, finally, the third generation covers studies using some kind of innovative approach, such as bilateral stimulation. The studies performed have also been processed in several meta-analyses, the majority of which confirmed statistically significant effectiveness of rTMS in comparison with control cohorts and, more recent meta-analyses in

particular, also good clinical effectiveness of this therapeutic method, even in patients resistant to treatment.

The predictors of the effectiveness of rTMS include, according to research conducted so far, mainly a lower resistance to treatment, shorter duration of the current depressive episode and, according to certain data, also a lower age of patients and the absence of a comorbid anxiety disorder. The duration of the antidepressant effect following rTMS is not accurately known, but can be roughly estimated at several months, with the probability that this effect can be induced again using repeated stimulation.

It can thus be concluded that repetitive transcranial magnetic stimulation represents a method of choice in the treatment of depression, even though further studies are needed in order to provide more accurate data on the mechanism of its action, help optimise the stimulation parameters and select patients who would derive greatest benefit from this therapeutic method.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (Project No. 9890-4), by the Ministry of Education of the Czech Republic (Project MSM 0021622404) and CEITEC of Masaryk University.

REFERENCES

- Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalaianen J, Martinez J, Ferrer A et al (2010). Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord*. In press.
- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. **68**(3): 416–421.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM et al (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. **158**(7): 1143–1145.
- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL et al (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. **59**(2): 187–194.
- Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Bossuy A (2009). HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*. **14**: 439–448.
- Barker AT (1991). An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. **8**: 26–37.
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Milano AP, Hoffman RE, Hu XS et al (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. **47**(4): 332–337.
- Bickford R, Guidi M, Fortesque P, Swenson M (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*. **20**(1): 110–116.
- Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y (2010). Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: A randomized controlled pilot study. *W J Biol Psych*. **11**: 755–758.
- Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*. **41**(5): 395–403.
- Burt T, Lisanby H, Sackeim H (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. **5**(1): 73–103.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. **48**(5): 1398–1403.
- Cohen CI, Amassian VE, Akande B, Maccabee PJ (2003). The efficacy and safety of bilateral rTMS in medication-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. **64**(5): 613–614.
- Cohrs S, Tergau F, Korn J, Becker W, Hajak G (2001). Suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation elevates thyroid-stimulating hormone in healthy male subjects. *J Nerv Ment Dis*. **189**(6): 393–397.
- Conca A, Di Pauli J, Beraus W, Hausmann A, Peschina W, Schneider H et al (2002). Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol*. **17**(7): 353–356.
- Couturier JL (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Neurosci*. **30**(2): 83–90.
- Czeh B, Welt T, Fischer AK, Erhardt A, Schmitt W, Müller MB et al (2002). Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. **52**(11): 1057–1065.
- Daskalakis ZJ, Möller BM, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res*. **174**(3): 403–412.
- Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. **53**(9): 555–566.
- Demirtas-Tatlıdede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M et al (2008). An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry*. **69**(6): 930–934.
- Dlabac-de Lange JJ, Kneegtering H, Aleman A (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. **71**(4): 411–418.
- Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, Preuss UW, Müller-Siecheneder F, Möller HJ et al (2002). Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry*. **63**(3): 249.
- Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998). Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*. **7**(2): 65–68.
- Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A et al (1998). The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. **10**(1): 20–25.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. **60**(10): 1002–1008.
- Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. **163**(1): 88–94.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2008). A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. **53**(9): 567–576.
- Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Bailey M, Daskalakis ZJ (2010). A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med*. In press.

- 29 Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO *et al* (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* **9**(6): 641–654.
- 30 Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* **108**(1–3): 11–24.
- 31 Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, Ueno S (2005). Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci Lett.* **383**(1–2): 77–81.
- 32 Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH (1997). Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuro-Psychoph.* **21**(1): 105–110.
- 33 George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M *et al* (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* **67**(5): 507–516.
- 34 George M, Wassermann EM, Williams W, Callahan A, Ketter TA, Basser P *et al* (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport.* **6**(14): 1853–1856.
- 35 George M, Wassermann EM, Williams W, Steppell J, Pascual-Leone A, Basser P *et al* (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **8**(2): 172–180.
- 36 George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL *et al* (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry.* **154**(12): 1752–1756.
- 37 Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M *et al*. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry.* **154**(6): 867–869.
- 38 Greenberg B, Lisanby SH (2008). TMS in the study and treatment of anxiety disorders. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U *et al*, editors. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press, p. 685–696.
- 39 Grisaru N, Chudakov B, Kapsan A *et al* (2008). TMS in bipolar disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U *et al*, editors. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press, p. 661–670.
- 40 Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand.* **116**(3): 165–173.
- 41 Guse B, Falkai P, Wobrock T (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* **117**(1): 105–122.
- 42 Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T *et al* (2004). No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled „add on“ trial. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* **75**(2): 320–322.
- 43 Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G *et al* (2010). Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* **27**(10): 960–963.
- 44 Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Avery DH (2001). A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* **35**(4): 149–169.
- 45 Huang CC, Su TP, Shan IK, Wei IH (2004). Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *J Psychiatr Res.* **38**(5): 513–520.
- 46 Keck ME, Engelmann M, Müller MB, Henniger MS, Hermann B, Rupprecht R *et al* (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res.* **34**(4–5): 265–276.
- 47 Keck ME, Welt T, Post A, Toschi N, Wigger A, Landgraf R *et al* (2001). Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology.* **24**(4): 337–349.
- 48 Keller MB (2005). Issues in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* **66**(Suppl 8): 5–12.
- 49 Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM *et al* (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry.* **46**(12): 1603–1613.
- 50 Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S *et al* (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* **56**(4): 315–320.
- 51 Klimesch W, Sauseng P, Gerloff C (2003). Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Eur J Neurosci.* **17**(5): 1129–1133.
- 52 Kozel FA & George MS (2002). Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract.* **8**(5): 270–275.
- 53 Kupfer DJ (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* **52**(Suppl 5): 28–34.
- 54 Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry.* **53**(9): 621–631.
- 55 Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, Hsieh JC, Bai YM, Hong CJ *et al* (2010). Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord.* **127**: 219–229.
- 56 Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A *et al* (2009). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* **34**(2): 522–534.
- 57 Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S (1999). Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry.* **156**(6): 946–948.
- 58 Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDermont B, Mitchell P, Wilkinson M *et al* (2001). Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychological functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry.* **49**(7): 615–623.
- 59 Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC *et al* (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med.* **33**(1): 33–40.
- 60 Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS (2007). A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med.* **37**(3): 341–349.
- 61 Loo C (2008). TMS in the treatment of major depressive disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U *et al*, editors. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press, p. 633–660.
- 62 Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Olivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol.* **9**(1): 95–100.
- 63 Martin JLR, Barbanjo MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* **182**(6): 480–491.

- 64 Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C *et al* (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol.* **114**(6): 1125–1132.
- 65 McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med.* **31**(7): 1141–1146.
- 66 Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR (1999). Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **67**(1): 113–115.
- 67 Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* **58**(8): 1288–1290.
- 68 Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* **126**(2): 123–133.
- 69 Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME (2000). Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology.* **23**(2): 205–215.
- 70 Padberg F, di Michele F, Zwanzger P, Romeo E, Bernardi G, Schüle C *et al* (2002). Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology.* **27**(5): 874–878.
- 71 Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L (2010). Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience.* **167**: 323–328.
- 72 Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala M (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* **348**(9022): 233–237.
- 73 Post A, Müller MB, Engelmann M, Keck ME (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci.* **11**(9): 3247–3254.
- 74 Post A, Keck ME (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res.* **35**(4): 193–215.
- 75 Prasko J, Pasková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bares M *et al* (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuroendocrinol Lett.* **27**(3): 327–332.
- 76 Pridmore S (1999). Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci.* **53**(1): 33–37.
- 77 Prikryl R, Kučerová H (2005). Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *J Psychopharmacol.* **19**(3): 313.
- 78 Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E (2009). Paliperidone mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinol Lett.* **30**(3): 396–399.
- 79 Rau A, Grossheinrich N, Palm O, Pogarell O, Padberg F (2007). Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clinical EEG and Neuroscience.* **38**(2): 105–115.
- 80 Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB *et al* (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp.* **31**: 1643–1652.
- 81 Rybak M, Bruno R, Turnier-Shea Y, Pridmore S (2005). An attempt to increase the rate and magnitude of the antidepressant effect of transcranial magnetic stimulation (TMS). A pilot study. *German J Psychiatry.* **8**(4): 59–65.
- 82 Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM (2001). Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry.* **62**(12): 981–984.
- 83 Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med.* **37**(11): 1645–1649.
- 84 Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, Fernández-Bouzas A, Porras-Kattz E, Hernández A (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure.* **17**(8): 677–683.
- 85 Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U (2010). The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin.* **40**: 37–43.
- 86 Schutter DJLG (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* **39**(1): 65–75.
- 87 Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* **71**: 873–884.
- 88 Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P *et al* (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry.* **48**(12): 1133–1141.
- 89 Speer AM, Repella JD, Figueras S, Demian NK, Kimbrell TA, Wasserman EM *et al* (2001). Lack of adverse cognitive effects of 1 Hz and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation at 100% of motor threshold over left prefrontal cortex in depression. *J ECT.* **17**(4): 259–263.
- 90 Su TP, Huang CC, Wei IH (2005). Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry.* **66**(7): 930–937.
- 91 Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR *et al* (2001). Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry.* **50**(1): 22–27.
- 92 Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S *et al* (1999). Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry.* **45**(11): 1440–1446.
- 93 Veiel HO (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* **19**: 587–603.
- 94 Walpoth M, Hoertnagl C, Mangweth-Matzek B, Kemmler G, Hinterhölzl J, Conca A *et al* (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom.* **77**(1): 57–60.
- 95 Zwanzger P, Ella R, Keck M, Rupprecht R, Padberg F (2002). Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry.* **51**(7): 602–603.
- 96 Zwanzger P, Baghai C, Padberg F, Ella R, Minov C, Mikhael P *et al* (2003). The combined dexamethasone-CRH test before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* **28**(3): 376–385.

6.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy - randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie

Komentář:

Tato studie si kladla za cíl srovnat účinnost rTMS v léčbě depresivní poruchy ve srovnání s účinností běžně užívaných antidepressiv v podmínkách co nejvíce se blížících běžné klinické praxi. I když totiž existuje řada studií potvrzujících účinnost rTMS v léčbě depresivní poruchy, pouze málo prací se zaměřilo na srovnání s psychofarmaky (v publikovaných studiích byla zpravidla srovnávána aktivní rTMS s tzv. shamovou stimulací, viz výše). Navíc ve vztahu k antidepressivům lze rTMS použít třemi různými způsoby – bez nich, tedy užit monoterapii rTMS, v kombinaci, tedy začít současně podávat antidepressiva a zahájit rTMS, nebo v augmentaci, tedy k již probíhající terapii antidepressivy přidat léčbu pomocí rTMS (Lefaucheur et al., 2014). My jsme zvolili první variantu.

Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů s depresivní poruchou (s depresivní epizodou nebo rekurentní depresivní poruchou), kteří byli náhodně rozděleni do dvou stejně velkých skupin – jedna byla léčena pomocí rTMS, druhá antidepressivy. Pacienti zařazení do skupiny s rTMS byli stimulováni v průběhu 15 sezení ve třech po sobě následujících týdnech (každý pracovní den jedno sezení). Stimulována byla u nich oblast levého DLPFC vysokofrekvenční stimulací o frekvenci 15 Hz, intenzitě 110% individuálního RMT a počtu 1500 pulsů během jednoho sezení. U pacientů z druhé skupiny byla zahájena terapie antidepressivem (popř. kombinací antidepressiv), výběr konkrétního léčiva byl ponechán na úvaze ošetřujícího lékaře. Před začátkem léčby a po třech týdnech byl její efekt zhodnocen ke způsobu léčby zaslepeným hodnotitelem (raterem) za použití Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS – Montgomeryho a Åsbergové posuzovací škály pro hodnocení deprese) a škály HAMD.

Na konci studie došlo v obou skupinách k signifikantnímu zmírnění závažnosti depresivní symptomatiky, rozdíl mezi skupinami signifikantní nebyl. Ve skupině léčené monoterapií rTMS bylo 14 respondérů, ve skupině léčené pomocí antidepressiv bylo 13 respondérů. Ve studii se tedy podařilo prokázat, že monoterapie vysokofrekvenční rTMS je účinná v léčbě depresivní poruchy a tato účinnost není nižší než v případě léčby běžně užívanými antidepressivy.

Ustohal, Libor – Příkrylová Kučerová, Hana – Příkryl, Radovan – Stehnová, Iva – Hublová, Veronika – Mayerová, Michaela – Venclíková, Simona – Češková, Eva – Kašpárek, Tomáš. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy - randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie 2014; 77/110 (5): 602-607.

IF=0,165

Autorský podíl: 70%

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy – randomizovaná, jednoduše slepá, antidepresivy kontrolovaná studie

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depressive Disorder – a Randomized, Single-blind, Antidepressants-controlled Study

Souhrn

Cíl: Cílem naší randomizované, jednoduše slepé studie bylo ověřit účinnost vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu ve srovnání s antidepresivy III. nebo IV. generace u pacientů s depresivní poruchou. **Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno 40 pacientů s diagnózou depresivní epizody nebo rekurentní depresivní poruchy, kteří byli náhodně rozděleni do dvou stejně velkých skupin. Jedna skupina byla po týdenní wash-out periodě léčena stimulací, druhá antidepresivy. Psychopatologie byla hodnocena za pomoci Hamiltonovy škály deprese (HAMD) a Montgomeryho a Åsbergovy škály pro posouzení deprese (MADRS) před léčbou a po jejím skončení. Stimulace byla aplikována nad zmíněnou oblastí o frekvenci 15 hertzů, intenzitě 110% klidového motorického prahu, počet pulzů během sezení byl 1 500 a počet sezení 15. V kontrolní skupině byla podávána antidepresiva. **Výsledky:** Ve skupině léčené stimulací došlo k signifikantnímu poklesu ($p = 0,001$) skóru v obou škálách (HAMD: z $21,15 \pm 3,63$ na $9,05 \pm 3,76$ bodu; MADRS: z $28,95 \pm 4,25$ na $13,00 \pm 4,89$ bodů). Ve skupině léčené antidepresivy nastal rovněž signifikantní pokles ($p = 0,001$) skóru v obou škálách (HAMD: z $21,05 \pm 2,79$ na $9,55 \pm 3,24$; MADRS: z $29,70 \pm 3,92$ na $13,55 \pm 3,93$). Rozdíly mezi skupinami statisticky významné nebyly. Ve skupině léčené stimulací bylo 14 respondérů, ve skupině léčené antidepresivy bylo 13 respondérů. **Závěry:** Podařilo se prokázat, že vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace byla účinná v léčbě depresivní poruchy a tato účinnost nebyla nižší než u běžně užívaných antidepresiv.

Tato práce vznikla díky projektu „CEITEC – Středoevropského technologického institutu“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského regionálního rozvojového fondu, výzkumnému projektu MŠMT ČR (číslo projektu 0021622404) a projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

L. Ustohal, H. Příkrylová
Kučerová, R. Příkryl,
I. Stehnová, V. Hublová,
M. Mayerová, S. Venclíková,
E. Češková, T. Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU
a FN Brno
CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

✉
MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.
Psychiatrická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: lustohal@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 3. 1. 2014
Přijato do tisku: 12. 3. 2014

Klíčová slova

repetitivní transkraniální magnetická stimulace – depresivní porucha – léčba – psychopatologie

Key words

repetitive transcranial magnetic stimulation – depressive disorder – treatment – psychopathology

Abstract

Aim: The aim of our randomized, single-blind study was to assess the efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in comparison with common antidepressants of the third or fourth generation in patients with depressive disorder. **Methods:** Forty patients diagnosed with a depressive episode or recurrent depressive disorder were included in the study. They were randomised into two groups. One group was treated after one-week wash-out period with stimulation, the other with antidepressants. Every patient was rated before and after the treatment using Hamilton depression rating scale (HAMD) and Montgomery Åsberg depression rating scale (MADRS). The stimulation was administered over the left dorsolateral prefrontal cortex, the stimulation frequency was 15 Hz, the intensity was 110% of resting motor threshold, the whole number of pulses during one session was 1,500 and the number of sessions was 15. Patients in a control group were treated with antidepressants. **Results:** In the stimulation group, the psychopathology score decreased statistically significantly ($p = 0.001$) on both scales (HAMD: from 21.15 ± 3.63 to 9.05 ± 3.76 ; MADRS: from 28.95 ± 4.25 to 13.00 ± 4.89). The psychopathology score in the control group of patients treated with antidepressants also decreased statistically significantly ($p = 0.001$) on both scales (HAMD: from 21.05 ± 2.79 to 9.55 ± 3.24 ; MADRS from 29.70 ± 3.92 to 13.55 ± 3.93). The difference between both groups was not statistically significant. There were 14 responders in the stimulation group and 13 responders in the control group. **Conclusion:** Our study confirmed that repetitive transcranial magnetic stimulation was effective in the treatment of depressive disorder and this effect was not inferior to the effect of common antidepressants.

Úvod

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neurostimulační metoda založená na principu elektromagnetické indukce. Zkoušena byla a stále je pro terapii řady neuropsychiatrických poruch, nejvíce zkušenost s ní však máme v léčbě depresivní poruchy. Depresivní porucha se řadí mezi závažná a zneschopňující onemocnění, přičemž nezanedbatelná část pacientů, kteří jí trpí, zůstává farmakorezistentní nebo pro nežádoucí účinky netoleruje antidepresivní medikaci. To otevírá prostor nefarmakologickým léčebným postupům včetně zmiňované rTMS. V léčbě depresivní poruchy se nejčastěji užívá vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), méně se využívá nízkofrekvenční rTMS zaměřená na pravý DLPFC a v několika studiích byla ověřována i bilaterální stimulace obou DLPFC.

Teoretické zdůvodnění pro použití rTMS v léčbě depresivní poruchy lze hledat ve studiích na animálních modelech i v klinických studiích. V animálních studiích bylo zjištěno, že rTMS vede k podobným změnám jako elektrokonvulzivní terapie, to znamená, že dochází k ovlivnění dopaminergní, serotonergní a noradrenergí neurotransmise, popsán byl i neuroprotektivní účinek rTMS [1–4]. V klinických studiích bylo zjištěno, že rTMS působí normalizaci prefrontální hypoaktivity, vysokofrekvenční stimulace zvyšuje a nízkofrekvenční stimulace snižuje kortikální aktivitu, navíc skrze spojení z prefrontálního kortexu jsou ovlivněny i vzdálenější limbické a paralimbické oblasti [1,5,6].

Více o mechanismu účinku a jednotlivých studiích lze nalézt v přehledovém článku z roku 2010 [7].

Výsledky řady studií ověřujících účinnost a také bezpečnost rTMS zpracovalo do roku 2010 nejméně 15 metaanalýz, jejichž výsledky shrnuli ve svém „metapřehledu“ z roku 2011 Dell’Osso et al [8]. Dle jejich závěrů první metaanalýzy ukázaly pouze spomou účinnost rTMS – většinou prokázaly větší efekt vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC oproti shamové stimulaci, klinický efekt však byl diskutabilní. Novější metaanalýzy přinesly přesvědčivější výsledky, což bylo dáno větší statistickou silou recentnějších studií a metaanalýz a také prodloužením doby léčby (resp. počtu jednotlivých sezení – sessions).

Metaanalýzy zpravidla shmují data z klinických studií srovnávajících účinnou (aktivní) stimulaci oproti stimulaci shamové. Mnohem méně údajů je však z běžné klinické praxe nebo alespoň podmínek, které by se jí blížily, a takřka chybí přímé srovnání s antidepresivem (AD), která jsou v léčbě depresivní poruchy používána nejčastěji.

Cílem naší studie bylo posoudit účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované na oblast levého DLPFC v léčbě depresivní poruchy a dále srovnat její účinnost s běžně užívanými antidepresivy III. nebo IV. generace. Naší hypotézou číslo 1 bylo, že po rTMS dojde k významnému snížení závažnosti depresivní poruchy. Hypotézou číslo 2 bylo, že toto snížení závažnosti depresivní poruchy po rTMS nebude nižší než v kontrolním souboru pacientů léčených běžně užívanými antidepresivy.

Soubor a metodika**Uspořádání studie a kritéria zařazení pacientů do souboru**

Studie byla koncipována jako randomizovaná, jednoduše slepá, aktivní léčbou kontrolovaná klinická studie zkoumající efekt rTMS ve srovnání s antidepresivem během tří týdnů.

Do studie byli zařazováni pacienti – muži, hospitalizovaní na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno (PK LF MU a FN Brno) s diagnózou depresivní epizody nebo rekurentní depresivní poruchy (F32 nebo F33 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, kritérií pro výzkum). Diagnóza byla ověřena dvěma zkušenými psychiatry.

Vylučovacími kritérii zařazení do studie byly psychotické příznaky, zvýšené riziko suicidia (skóre 3 a vyšší v položce Sklony k sebevraždě Hamiltonovy škály deprese – HAMD), jakákoli komorbidní psychická porucha a také závislost na psychoaktivních látkách výjma tabáku. Vyloučeno bylo i zařazení pacientů, kteří trpí nebo v minulosti trpěli nějakým neurologickým onemocněním (především epilepsií, vyloučení byli i pacienti, kteří měli v minulosti abnormní EEG záznam), dále kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním, endokrinním nebo systémovým autoimunitním onemocněním. Do studie rovněž nebyli zařazení pacienti léčení fluoxetinem nebo depotním antipsychotikem. K vylučovacím kritériím náležela také kontraindikace provádění rTMS (EEG vyšetření se provádělo pouze u pacientů ve zkoumaném souboru, tj. těch, u nichž měla být apliko-

vána rTMS). Vstupní skóre závažnosti psychopatie v hodnotících škálách nebylo vstupním nebo naopak vylučujícím kritériem zařazení do studie, stejně tak jako rezistence na předchozí léčbu.

Soubor pacientů byl náhodně rozdělen do dvou stejně velkých skupin za použití generátoru náhodných čísel: na zkoumaný soubor ($n = 20$) a kontrolní soubor ($n = 20$). Od pacientů zařazených do zkoumaného souboru bylo nutné nejprve získat informovaný souhlas. Studie byla schválena příslušnou etickou komisí.

Léčba rTMS

Po zařazení do studie byla pacientům postupně vysazena veškerá medikace psychofarmak (pokud nějakou užívali). Délku očišťovací (wash-out) periody, během níž byli pacienti zcela bez antidepresivní medikace, jsme stanovili na sedm dnů.

Všem pacientům zařazeným do zkoumaného souboru byl nejprve určen motorický práh. Ten byl stanoven pomocí elektromyografu (EMG) na musculus abductor pollicis brevis lat. dx. Motorický práh, konkrétně klidový motorický práh (Resting Motor Threshold, RMT) je definován jako nejnižší stimulační aktivita, která při stimulaci motorického kortexu vyvolá působením deseti po sobě jdoucích jednotlivých pulzů nejméně pět motorických evokovaných potenciálů o velikosti amplitudy alespoň 50 μ V [9]. Po stanovení motorického práhu bylo určeno místo stimulace jako místo 5 cm rostrálně od bodu, jehož stimulací byl získán RMT.

Během vlastní rTMS byla pacientovi seďícímu v křesle k hlavě přiložena stimulační cívkou. Ke stimulaci jsme použili přístroj Magstim Super Rapid od firmy The Magstim Company Ltd. vybavený osmičkovou cívkou chlazenou vzduchem. Stimulovali jsme oblast levého DLPFC, konkrétní určení místa stimulace bylo popsáno výše. Frekvenci stimulace jsme stanovili na 15 Hz a její intenzitu na 110% RMT, počet stimulačních sezení na 15 v průběhu 15 po sobě jdoucích pracovních dnů (tedy během tří týdnů). Během jednoho sezení bylo každému pacientovi aplikováno celkem 1 500 stimúlů rozdělených do 10 sérií (train) o délce 10 s oddělených devíti 30sekundovými intervaly (intertrain). U pacientů ve zkoumaném souboru nebyla povolena žádná souběžná medikace psychofarmak výjma promethazinu do maximální denní dávky

Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky souboru.

Charakteristika	rTMS	AD	p
věk pacientů (v letech)	36,15 \pm 6,78	36,3 \pm 6,69	0,95
délka depresivní poruchy (v měsících)	17,75 \pm 17,2	16,83 \pm 16,31	0,87
délka současné epizody (v měsících)	3,70 \pm 2,65	4,28 \pm 3,85	0,59
počet předcházejících terapeutických pokusů	0,90 \pm 0,83	0,80 \pm 0,81	0,71

AD – soubor léčený antidepresiv, rTMS – soubor léčený repetitivní transkraniální magnetickou stimulací.

100mg, hlavní indikací pro tuto medikaci byla anxieta nebo insomnie.

Léčba antidepresiv

Rovněž pacientům v kontrolním souboru byla po zařazení do studie postupně vysazena veškerá antidepresivní medikace (pokud nějakou užívali). Délku očišťovací (wash-out) periody, během níž byli pacienti zcela bez antidepresivní medikace, jsme shodně stanovili na sedm dnů.

Pacienti v kontrolním souboru byli léčeni pomocí antidepresiv III. nebo IV. generace. Výběr konkrétního léku byl ponechán na výzkumníkovi a byl stanoven podle farmakologické anamnézy konkrétního pacienta a podle převažujících příznaků. Konkrétně 16 pacientů bylo léčeno pomocí selektivního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; a to citalopramem, escitalopramem nebo sertralinem), jeden mirtazapinem a tři kombinací venlafaxinu a mirtazapinu. Antidepresiva byla vždy podávána v terapeutické dávce po celou dobu studie a v jejich podávání se pokračovalo i po jejím skončení. Bylo povoleno i podávání konkomitantní medikace ke snížení anxiety a úpravě insomnie podobně jako ve zkoumaném souboru.

Hodnocení psychopatie a statistické zpracování výsledků

Závažnost psychopatie byla ve zkoumaném i kontrolním souboru stanovena na konci sedmidenní wash-out periody těsně před zahájením léčby rTMS, resp. antidepresiv a dále po třech týdnech léčby pomocí Hamiltonovy škály deprese (HAMD) v její 21položkové verzi a Montgomeryho a Åsbergovy škálou propouszení deprese (MADRS) [10,11].

Hodnoceno bylo celkové skóre v obou škálách, dále bylo sledováno dosažení odpovědi na léčbu (responze), která byla de-

finována jako alespoň 50% pokles skóre v obou škálách, a také dosažení remise, jež byla definována jako celkové skóre ve škále HAMD ≤ 7 a MADRS ≤ 10 [12]. Hodnocení závažnosti psychopatie pomocí obou škál prováděl psychiatr zaslepený ke způsobu léčby.

Ke zpracování dat byl použit program SPSS 11.5 for Windows, Statistica 7 a Microsoft Excel. Data byla charakterizována deskriptivní statistikou a vzhledem k jejich povaze zpracována neparametrickou statistikou. Konkrétně jsme použili Mann-Whitney U test a Wilcoxon Sign Rank test (kritérium statistické významnosti $p < 0,01$). Ke zhodnocení efektu léčby bylo spočítáno Δ HAMD a Δ MADRS. Kalkulován byl i počet respondérů a remitérů.

Výsledky

Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů – mužů, kteří byli hospitalizováni na PK LF MU a FN Brno. U 22 pacientů byla diagnostikována depresivní epizoda (F32), u všech se konkrétně jednalo o lehkou nebo středně těžkou depresivní epizodu (F32.0 nebo F32.1). U zbývajících 18 pacientů byla diagnostikována rekurentní depresivní porucha (F33), konkrétně se u všech jednalo o lehkou nebo středně těžkou depresivní epizodu rekurentní depresivní poruchy (F33.0 nebo F33.1).

Ve sledovaných demografických a klinických ukazatelích (věk pacientů, délka současné epizody, délka depresivní poruchy a počet terapeutických intervencí v průběhu současné epizody před zařazením do studie) nebyl mezi souborem léčeným rTMS a kontrolním souborem léčeným antidepresiv významný rozdíl (tab. 1).

Celkové skóre ve škále HAMD v celém souboru ($n = 40$) bylo před léčbou 21,10 \pm 3,20, celkové skóre ve škále

Tab. 2. Změna psychopatologie ve zkoumaném a kontrolním souboru.

Škála	Průměrné skóre před léčbou rTMS	Průměrné skóre po léčbě rTMS	Z skóre	p	Průměrné skóre před léčbou AD	Průměrné skóre po léčbě AD	Z skóre	p
HAMD	21,15 ± 3,63	9,05 ± 3,76	3,92	0,001	21,05 ± 2,79	9,55 ± 3,24	3,92	0,001
MADRS	28,95 ± 4,25	13,00 ± 4,89	3,42	0,001	29,70 ± 3,92	13,55 ± 3,93	3,92	0,001

AD – antidepressiva, HAMD – Hamiltonova škála deprese v 21 položkové verzi, MADRS – Montgomeryho a Åsbergové škála pro posouzení deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

Tab. 3. Srovnání rozdílů v ovlivnění závažnosti psychopatologie v obou souborech.

Škála	Δ_{rTMS}	Δ_{AD}	Z skóre	p
HAMD	57,21%	54,63%	0,41	0,67
MADRS	55,09%	54,38%	0,42	0,68

HAMD – Hamiltonova škála deprese v 21 položkové verzi, MADRS – Montgomeryho a Åsbergové škála pro posouzení deprese, NS – statisticky nesignifikantní, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, Δ_{AD} – procentuální pokles psychopatologie v kontrolním souboru léčeném antidepressivy, Δ_{rTMS} – procentuální pokles psychopatologie ve zkoumaném souboru léčeném pomocí rTMS.

MADRS v celém souboru ($n = 40$) bylo před léčbou $29,33 \pm 4,05$.

Celkové skóre ve škále HAMD v souboru léčeném rTMS ($n = 20$) bylo před léčbou $21,15 \pm 3,63$, celkové skóre ve škále HAMD v kontrolním souboru léčeném antidepressivy ($n = 20$) bylo před léčbou $21,05 \pm 2,79$.

Celkové skóre ve škále MADRS v souboru léčeném rTMS ($n = 20$) bylo před léčbou $28,95 \pm 4,25$, celkové skóre ve škále MADRS v kontrolním souboru léčeném antidepressivy ($n = 20$) bylo před léčbou $29,70 \pm 3,92$.

Co se týče závažnosti depresivní poruchy, nebyl mezi zkoumaným a kontrolním souborem před zahájením léčby žádný signifikantní rozdíl.

Všichni pacienti z obou souborů dokončili léčbu, u žádného nemocného se nevykly významnější nežádoucí účinky.

Účinnost rTMS versus účinnost antidepressiv v léčbě depresivní poruchy

Po léčbě se ve zkoumaném souboru změnila psychopatologie takto:

- celkové skóre ve škále HAMD kleslo statisticky signifikantně ($p = 0,001$), celkem o 57,21 %,
- celkové skóre ve škále MADRS kleslo rovněž statisticky signifikantně ($p = 0,001$), celkem o 55,09 %.

Po léčbě se v kontrolním souboru změnila psychopatologie takto:

- celkové skóre ve škále HAMD kleslo statisticky signifikantně ($p = 0,001$), celkem o 54,63 %,
- celkové skóre ve škále MADRS kleslo statisticky signifikantně ($p = 0,001$), celkem o 54,38 % (tab. 2).

Rozdíl mezi zkoumaným souborem a kontrolním souborem v ovlivnění závažnosti psychopatologie nebyl ani v jedné škále statisticky signifikantní (tab. 3).

Ve zkoumaném souboru pacientů léčených pomocí rTMS ($n = 20$) bylo na konci studie šest nonrespondérů (30 %) a 14 respondérů (70 %), z nichž pět dosáhlo remise (25 %), v kontrolním souboru ($n = 20$) bylo na konci studie sedm nonrespondérů (35 %) a 13 pacientů (65 %), u nichž došlo k odpovědi na léčbu, z nichž šest dosáhlo remise (30 %). Rozdíl mezi počtem respondérů ani počtem remitérů nebyl mezi oběma soubory statisticky signifikantní.

Diskuze

Cílem naší studie bylo posoudit účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované na oblast levého DLPFC v léčbě depresivní poruchy a srovnat ji s účinností běžně užívaných antidepressiv III. nebo IV. gene-

race. Tento cíl se podařilo naplnit – rTMS vedla ke statisticky signifikantnímu snížení závažnosti psychopatologie měřené pomocí škál HAMD a MADRS a toto snížení nebylo nižší než v případě použití antidepressiv. Tím se potvrdily i obě hypotézy. Lze říci, že asi dvě třetiny pacientů ve zkoumaném i kontrolním souboru odpovědělo na léčbu – dosáhlo responze (70 vs 65 %) a takřka třetina z nich dokonce dosáhla remise (25 vs 30 %). To zhruba odpovídá výsledkům léčby depresivních nemocných prvním adekvátním léčebným způsobem, další léčebné pokusy u nonrespondérů jsou již obvykle méně účinné [13]. Vzhledem k tomu, že se u našich pacientů jednalo v průměru o druhý léčebný pokus v rámci aktuální depresivní epizody (u pacientů léčených rTMS předcházelo v průměru 0,9 léčebného pokusu, u pacientů léčených antidepressivy 0,8 pokusu), lze naše výsledky označit jako dobré. Tyto výsledky potvrzují pozitivní závěry recentních studií a metaanalýz, např. Schutterovy metaanalýzy, ve které její autor konstatoval, že účinnost rTMS je srovnatelná s účinností běžně užívaných antidepressiv [14].

Kontraindikace zařazení do studie lze považovat za standardní. Patřila mezi ně přítomnost psychotických příznaků, a to vzhledem k tomu, že léčba psychotické deprese se liší. Z etických důvodů sem náleželo i vysoké riziko suicidia a dále přítomnost komorbidních psychických poruch, které by mohly ovlivnit výsledky a znesnadnit jejich interpretaci. Patřila sem i některá závažnější somatická onemocnění, především epilepsie, a léčba fluoxetinem a depotními antipsychotiky vzhledem k jejich dlouhou přetrvávajícímu účinku. Zařazení byli pouze muži, protože studie byla prováděna na mužském oddělení. V literatuře jsme nenašli zmínky popisující, že by byl odlišný

efekt rTMS v léčbě mužů a žen s depresivní poruchou.

Parametry stimulace jsme zvolili na základě inspirace výsledky předchozích studií – jednalo se o vysokofrekvenční stimulaci o frekvenci 15 Hz, intenzitě stimulace 110 % RMT aplikované na oblast levého DLPFC, konkrétní místo stimulace bylo zvoleno tradičním způsobem. Počet sezení jsme stanovili na 15, protože právě tento počet se jevil jako nejníže vhodný [15]. Nejnižší vhodný počet stimulací jsme zvolili proto, abychom co nejvíce zkrátili dobu léčby, a tudíž i dobu hospitalizace a s ní spojené náklady. Konkrétní stimulační parametry vycházely z našich klinických zkušeností během předchozí aplikace rTMS v léčbě depresivní poruchy. Ve volbě stimulační frekvence jsme se nechali ovlivnit studií autorů Loo et al [16]. Aby nebyly výsledky ovlivněny psychofarmaky, byla povolena pouze přídatná medikace promethazinem.

V kontrolním souboru léčeném anti-depresivou byla ponechána volba léku na úvaze výzkumníka, aby se maximálně blížila běžné klinické praxi.

Zmíněné velmi dobré výsledky v dosažení respondérů a remitérů na léčbu v obou souborech si vysvětlujeme mimo jiné tím, že se jednalo o poměrně mladé pacienty (průměrný věk 36,15 roku ve zkoumaném souboru a 36,3 roku v kontrolním souboru), přičemž se předpokládá, že u starších pacientů je rTMS méně efektivní, s věkem však bývá antidepressivní léčba ve vyšších věkových kategoriích obecně [17]. Další skutečností, která se podílela na pozitivních výsledcích, byla i relativně krátká doba trvání současné depresivní epizody (3,7; resp. 4,28 měsíce) a depresivní poruchy (17,75; resp. 16,83 měsíce). Dalším faktorem může být i nižší závažnost psychopatologie (závažnost současné depresivní epizody byla u všech pacientů hodnocena jako lehká nebo středně těžká). Pozitivní vliv mohla mít i samotná hospitalizace pacientů a s ní spojený režim na oddělení a podpůrná psychoterapie (systematická psychoterapie pacientům samozřejmě poskytována nebyla).

Většina studií srovnává účinnost aktivní rTMS se shamovou stimulací, případně augmentací antidepressiv rTMS ve srovnání se samotnými antidepressivy. Podobný design studie, jako byl té naší, tedy přímé srovnání rTMS v monoterapii

s antidepressivy, využili v roce 2009 Bareš et al. Ve dvojité slepé, randomizované studii se 60 na léčbu rezistentními pacienty srovnávali účinnost nízkofrekvenční stimulace (o frekvenci 1 Hz) aplikované na oblast pravého DLPFC s účinností venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním. Celková doba léčby byla stanovena na čtyři týdny. Ve skupině pacientů léčených rTMS došlo k odpovědi u 33 % a remisi u 19 % pacientů, ve skupině léčené venlafaxinem u 39 %, resp. 23 %. Za hlavní limitace studie byl autory považován relativně malý počet pacientů, nezařazení placebové větve (z etických důvodů) a relativně krátká doba léčby antidepressivy. Autoři uzavírají, že nízkofrekvenční pravostranná rTMS ukázala srovnatelný terapeutický efekt s efektem venlafaxinu (byť ten byl o něco větší) [18]. Na rozdíl od naší studie se tedy jednalo o studii dvojité zaslepenou, zkoumající efekt nízkofrekvenční pravostranné rTMS ve srovnání s jedním konkrétním antidepressivem, a to během léčby o týden delší. O něco horší výsledek než v našem případě (zvláště co se týče procenta respondérů v obou skupinách) lze pravděpodobně přikládat tomu, že do Barešovy studie byli zařazení výhradně nemocní na léčbu rezistentní (byť zvolené kritérium rezistence bylo poměrně mírné – stačila chybějící odpověď na jednu předchozí antidepressivní léčbu). V naší studii naopak při zařazování pacientů nehrálo kritérium rezistence roli a průměrný počet předchozích terapií dané depresivní epizody byl ve zkoumaném i kontrolním souboru nižší než jeden, kdežto u Barešovy studie byl minimálně jeden.

Starší studie, která rovněž srovnávala účinnost rTMS s antidepressivy, je studie Chistyakova et al z roku 2005. Autoři do ní zařadili celkem 59 pacientů s depresivní poruchou, které rozdělili do tří skupin. Jedna skupina byla léčena levostrannou nebo pravostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz, druhá skupina levostrannou nebo pravostrannou rTMS o frekvenci 10 Hz, k tomu obě skupiny dostávaly placebovou medikaci. Poslední skupina pacientů byla léčena klomipraminem a shamovou rTMS. Léčba trvala pouze dva týdny. Jako nejúčinnější se jevílo použití levostranné rTMS o frekvenci 3 Hz, ve které 6 z 11 (tedy 54,5 %) pacientů dosáhlo responze definované jako 50% pokles skóre ve škále HAMD [19]. Ve srovnání

s touto studií jsme dosáhli výsledku srovnatelného s nejúčinnější levostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz, ovšem v obou skupinách – u pacientů léčených rTMS i antidepressivy, léčba však v našem případě trvala o týden déle.

Třetí a rovněž starší studie, mající vztah k problematice srovnávání účinnosti rTMS a antidepressiv, byla publikována v roce 2004. Zkoumala efekt rTMS o frekvenci 15 Hz doplněné placeboovou medikací s efektem fluoxetinu doplněného shamovou rTMS u depresivních pacientů s Parkinsonovou chorobou. Výsledky léčby byly hodnoceny po dvou a osmi týdnech (přičemž rTMS byla aplikována po dobu prvních dvou týdnů). Po dvou týdnech kleslo skóre škály HAMD o 38 % u pacientů léčených aktivní rTMS a o 41 % u pacientů léčených fluoxetinem. V obou skupinách bylo možné po dvou týdnech léčby charakterizovat 43 % pacientů jako respondéry. Po osmi týdnech antidepressivní efekt přetrvával, byla však patrně horší snášenlivost antidepressiva než rTMS [20]. Tato studie, byť u odlišného souboru pacientů – pacientů s depresí u Parkinsonovy choroby, ukázala stejně jako naše studie srovnatelný efekt rTMS a antidepressiv. V případě naší studie byl počet respondérů vyšší, což může být dáno delším trváním léčby (tři týdny ve srovnání se dvěma týdny).

Není možné opominout ani limitující faktory naší studie. Patří mezi ně především relativně malý soubor pacientů, závěry by bylo potřeba ověřit na větším počtu subjektů. K limitujícím faktorům určitě náleží poměrně krátké trvání studie – a to tři týdny, což může být příliš krátké na plný rozvoj terapeutického účinku antidepressiv, ale i rTMS. Na druhou stranu pouze studie Bareš et al trvala déle, a to o týden, avšak zařazení do ní byli pouze rezistentní pacienti [18].

Naše studie ukázala, že rTMS je účinná v akutní léčbě lehké nebo středně těžké deprese a tato účinnost není nižší než účinnost běžně užívaných antidepressiv, což potvrzuje výsledky několika dosud publikovaných studií srovnávajících efekt rTMS s efektem antidepressiv. Neznačená to samozřejmě, že by rTMS nahradila ve větší míře terapii antidepressivy vzhledem k její menší dostupnosti, ale mohla by představovat přijatelnou alternativu pro pacienty, kteří jsou farmakorezistentní či z nějakého důvodu nemohou

nebo nechtějí užívat léky (např. pro nežádoucí účinky). Výhodou rTMS je totiž minimum nežádoucích účinků, což potvrdila i naše studie, během níž se žádné závažnější nevyskytly, a všichni pacienti léčbu dokončili. Předmětem dalšího výzkumu ale zůstává, jak optimalizovat stimulační parametry, dále vytipování subpopulací pacientů, kteří mohou mít z rTMS největší prospěch, a také zjištění, jakou zvolit nejhodnější pokračovací a udržovací léčbu vzhledem k tomu, že účinek akutní terapie pomocí rTMS je obvykle pouze přechodný.

Literatura

1. Loo C. TMS in the treatment of major depressive disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U (eds). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press 2008: 633–660.
2. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(2): 205–215.
3. Post A, Müller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999; 11(9): 3247–3254.
4. Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, Ueno S. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci Lett* 2005; 383(1–2): 77–81.
5. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12): 1603–1613.
6. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella J, Willis MW, Herscovitch P et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(12): 1133–1141.
7. Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. *Psychiatr Prax* 2010; 11(5–6): 173–177.
8. Dell'Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi et al. Meta-review of meta-analytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7: 167–177. doi: 10.2174/1745017901107010167.
9. Chen R, Classen J, Geisloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5): 1398–1403.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Ps* 1960; 23: 56–62.
11. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
12. Lam RW, Mok H. *Depression*. New York: Oxford University Press 2008.
13. Keller MB. Issues in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 8): 5–12.
14. Schutter DLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65–75. doi: 10.1017/S0033291708003462.
15. Daskalakis ZJ, Levinsón AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 555–566.
16. Loo CK, Sachdev PS, Haindl W, Wen W, Mitchell PB, Croker VM et al. High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 2003; 33(6): 997–1006.
17. Fregni F, Maccolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(6): 641–654.
18. Bares M, Kopeček M, Novák T, Stopkova P, Sos P, Kozery J et al. 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. *J Affect Disord* 2009; 118(1–3): 94–100. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.032.
19. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Krénin I, Koren D, Feinsod M et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8(2): 223–233.
20. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1171–1174.

Nabídka pro partnery

Česká neurologická společnost nabízí farmaceutickým firmám, výrobcům lékařské techniky i dalším subjektům partnerství založené na dlouhodobém vztahu mezi lékaři, odborníky v oblasti neurologie tak, aby byla zajištěna kontinuita spolupráce v dlouhodobém horizontu. Nabízíme tak možnost oslovit cílovou skupinu odborníků pro vybudování trvalého vztahu mezi lékaři a farmaceutickými firmami vedoucí k zlepšení péče o naše pacienty.

Co Vám můžeme nabídnout?

- Uveřejnění loga partnera na webové stránce České neurologické společnosti s prolinkem na vlastní webové stránky (možno včetně profilu partnera).
- Uveřejnění loga partnera v tiskovinách vydávaných ČNS ČLS JEP – časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
- Uveřejnění loga partnera v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) rozesílaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
 - Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) v rozsahu 1800 znaků.
 - Vlastní článek/reklama na webových stránkách společnosti po dobu jednoho měsíce.

V případě zájmu, prosíme, kontaktujte sekretariát neurologické společnosti, slečnu Denisu Hejdukovou, sekretariat@czech-neuro.cz.

6.3 Léčba negativních příznaků schizofrenie s využitím repetitivní transkraniální magnetické stimulace ve dvojitě slepé, randomizované, kontrolované studii

Komentář:

Tato studie si kladla za cíl ověřit, zda vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast levého DLPFC může u pacientů s dominujícími negativními příznaky schizofrenie snížit jejich závažnost. Jednalo se o jednu z prvních studií s dvojitě slepým designem zaměřených na tuto otázku. Zařazeno do ní bylo celkem 22 pacientů se schizofrenií stabilizovaných na antipsychotické medikaci a s přetrvávajícími negativními příznaky; stimulace byla tedy použita jako augmentace. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou stejně velkých skupin. První z nich byla léčena aktivní (účinnou) rTMS, druhá pak tzv. shamovou (placebovou) stimulací. Jak se později ukázalo, důležité byly stimulační parametry, které jsme zvolili. Stimulace byla aplikována celkem v patnácti sezeních v průběhu patnácti po sobě následujících pracovních dnů. Cílem stimulace byla již zmíněná oblast levého DLPFC, konkrétní stimulační frekvence byla 10 Hz a její intenzita 110% individuálního RMT, délka trainu byla 10 sekund a délka intertrainu 30 sekund. Během každého sezení bylo aplikováno 1500 pulsů. Efekt stimulace byl měřen pomocí škály PANSS a škálou SANS.

Na konci studie došlo k signifikantnímu snížení závažnosti negativních příznaků ve skupině stimulované aktivní rTMS (o 29% v negativní subškále PANSS a o 50% ve škále SANS). K mírnému snížení závažnosti negativních příznaků došlo i ve skupině léčené shamovou stimulací (o 7% v negativní subškále PANSS a o 13% ve škále SANS; snížení ve škále SANS bylo statisticky významné). Vzájemné porovnání výsledků v obou skupinách ukázalo, že pokles závažnosti negativní symptomatiky byl ve skupině léčené aktivní rTMS významnější. Pacienti v obou skupinách tolerovali léčbu bez podstatnějších nežádoucích účinků, docházelo jen k mírným bolestem hlavy po stimulaci.

Výsledky této naší studie byly zahrnuty do několika metaanalýz, které zpracovávaly výsledky z dostupných dat. První z těchto metaanalýz byla publikována Freitasovou a jejími spolupracovníky v roce 2009. Zahrnuto do ní bylo celkem osm dvojitě slepých studií. Effect size rTMS v terapii negativních příznaků byl mírný až střední ($d = 0,58$), při zařazení pouze studií kontrolovaných shamovou stimulací se však snížil na 0,27 (Freitas et al., 2009). Druhá metaanalýza byla publikována Dlabac-de Langeovou a jejími spolupracovníky o rok později.

Autoři do ní zařadili celkem devět studií. Effect size stimulace byl nízký ($d = 0,43$). Když však spočítali effect size jen pro studie, které zvolili stimulační frekvenci 10 Hz (včetně té naší), byl effect size rTMS střední ($d = 0,63$) (Dlabac-de Lange et al., 2010). Třetí metaanalýzu publikoval Shi se svými spolupracovníky v roce 2014. Autoři do ní celkem zařadili šestnáct studií (včetně naší). Effect size rTMS byl 0,41, pokud byl výsledek měřen škálou PANSS, a 0,80, pokud byl měřen škálou SANS. Za moderátory účinku rTMS na negativní příznaky označili její autoři délku poruchy, stimulační frekvenci, stimulační intenzitu a také způsob měření výsledku (škálou PANSS vs. škálou SANS). Na základě výsledků učinili i některá doporučení, jakou stimulaci u této subpopulace pacientů zvolit. Doporučují delší dobu stimulace (tři týdny a déle), frekvenci 10 Hz a intenzitu 110% individuálního MT (což jsou přesně parametry, které byly zvoleny v naší úspěšné studii). Rovněž také doporučují vyšší počet pulsů (Shi et al., 2014).

Na základě výše uvedených poznatků doporučuje kolektiv autorů vedených Lefauchurem v doporučeních k terapeutickému využívání rTMS z roku 2014 užívat v léčbě negativních příznaků schizofrenie vysokofrekvenční rTMS o frekvenci 10 Hz a cílenou na oblast levého DLPFC s tím, že důkazy podporující toto doporučení lze hodnotit na úrovni B (tedy takto prováděná léčba je pravděpodobně účinná) (Lefaucheur et al., 2014). Nutno ovšem dodat, že od té doby byla publikována jedna velká multicentrická studie (počet zařazených pacientů 175) s negativními výsledky, ačkoli zvolila ke stimulaci levý DLPFC, frekvenci 10 Hz, intenzitu 110% individuálního MT a počet stimulačních sezení 15 ve třech týdnech (Wobrock et al., 2015). Celkový počet aplikovaných pulsů byl však příliš nízký – pouze 15000 (v naší studii byl 22500 a co nejvyšší doporučuje i výše uvedená metaanalýza). Jiná velká studie (počet zařazených pacientů 117) však byla pozitivní – užila rovněž vysokofrekvenční rTMS o frekvenci 10 Hz, intenzita stimulace však byla nižší – 80% individuálního MT, doba léčby delší – 20 sezení během šesti týdnů (deset sezení, poté dva týdny pauza a dalších deset sezení), celkový počet pulsů o něco vyšší (nižší však než v naší studii) – 16000 (Quan et al., 2015).

Příkryl, Radovan – Kašpárek, Tomáš – Venclíková, Simona – **Ustohal, Libor** – Kučerová, Hana – Češková, Eva. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophrenia Research* 2007; 95: 151-157.

IF=4,240

Autorský podíl: 20%

Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study

Radovan Prikryl*, Tomas Kasparek, Simona Skotakova, Libor Ustohal,
Hana Kucerova, Eva Ceskova

Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Received 8 April 2007; received in revised form 20 June 2007; accepted 25 June 2007
Available online 8 August 2007

Abstract

Objective: To verify whether high-frequency rTMS applied above the area of the left prefrontal cortex in 15 stimulation sessions with maximum stimulation intensity is able to modify negative symptoms of schizophrenia in a double-blind, randomized controlled study.

Methods: Twenty-two patients with schizophrenia stabilized on antipsychotic medication with prominent negative symptoms were included in the trial. They were divided into two groups: eleven were treated with effective rTMS and eleven with ineffective “sham” rTMS. The ineffectiveness of the sham rTMS was achieved through the stimulation coil position. Stimulation was applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. The stimulation frequency was 10 Hz. Stimulation intensity was 110% of the motor threshold intensity. Each patient received 15 rTMS sessions on 15 consecutive working days. Each daily session consisted of 15 applications of 10-second duration and 30-second intervals between sequences. There were 1500 stimuli per session.

Results: During real rTMS treatment a statistically significant decrease of negative symptoms was found (approximately 29% reduction in the PANSS negative symptom subscale and 50% reduction in the SANS). No adverse events occurred during therapy except for a mild headache. In sham rTMS treatment a decrease of negative symptoms was also identified, but to a lesser extent than in real rTMS (about 7% in negative subscale PANSS and 13% in SANS). The change in SANS achieved statistical significance. Mutual comparison revealed a greater decrease of negative symptoms in favor of real rTMS in contrast to sham rTMS.

Conclusion: The augmentation of rTMS enabled patients to experience a significant decrease in the severity of the negative symptoms. Our results support the therapeutic potential of rTMS at higher frequency for negative symptoms of schizophrenia.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Negative symptoms; rTMS; Schizophrenia; Therapy

1. Introduction

Positive psychotic symptoms are more easily recognizable and are also more easily influenced by antipsychotics than the negative symptoms of schizophrenia.

However, compared to positive symptoms, negative symptoms have a greater impact on the social and working lives of patients as well as their overall quality of life. Although the modification of negative symptoms using second-generation antipsychotics is more significant than for first-generation of antipsychotics, it is still clinically unsatisfactory. Insufficiently effective therapy for negative symptoms is currently considered to be one

* Corresponding author. Tel.: +420 532232055; fax: +420 532233706.
E-mail address: radovan.prikryl@post.cz (R. Prikryl).

of the most relevant problems of schizophrenia treatment (Kirkpatrick, 2006).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) provides the possibility of direct and, using a transsynaptic transmission, also indirect modulation of the neuronal activity of cortical brain areas and relevant neuronal circuits. The efficacy of rTMS in the treatment of negative symptoms of schizophrenia may be due to activation of frontal cortical neurons by high-frequency rTMS (Post et al., 1997). A negative correlation between the activity of the frontal cortex and severity of the negative symptoms has been identified repeatedly (Potkin et al., 2002). Another no less significant factor is the effect on the release of dopamine from the mesolimbic and mesostriatal cerebral system using high-frequency stimulation of the frontal cortex. The mesolimbic brain structures play an important role in the pathogenesis of negative symptoms of schizophrenia, such as anhedonia or loss of interest (Heimer et al., 1997). Tests with rat brains showed that a selective increase of dopamine concentration in the dorsal striate and nucleus accumbens occurred after high-frequency stimulation of the frontal lobe (Keck et al., 2002). Using functional imaging methods made it possible to determine the same effect in humans. Strafella, who used ^{11}C PET (Positron Emission Tomography), found that high-frequency rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex induced a release of endogenous dopamine in the ipsilateral nucleus caudatus in healthy volunteers (Strafella et al., 2001). These facts form the basis of the theoretical reasons for the efficacy of rTMS in negative symptoms of schizophrenia. Improvement of negative symptoms after rTMS is possibly caused by the activation of mesolimbic and mesostriatal dopaminergic systems (Strafella et al., 2001).

Current experience with the treatment of the negative symptoms using rTMS is relatively limited. The listed studies are difficult to compare, because except for the heterogeneity of the patients' clinical symptoms, they differ in terms of both stimulation frequency and localization of stimulation. So far, eleven studies have been performed in total including 172 enrolled patients. Six of them were blind and the five remaining were open. Except for the initial low-frequency attempts, exclusively high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex was used. Patients with a majority of negative symptoms using a stable medication including antipsychotics were enrolled in the studies. The pharmacological therapy remained unchanged during the rTMS stimulation. Six studies found a statistically significant reduction in the severity of the negative symptoms (Cohen et al., 1999; Rollnik et al., 2000; Hajak et al., 2004; Jandl et al., 2005; Jin et al., 2006; Sachdev et al., 2005); however, the reduction was assessed as clinically insignificant in two cases (Cohen et al., 1999;

Jandl et al., 2005). A clinically and statistically significant reduction of the negative symptoms was therefore found in four studies (Rollnik et al., 2000; Hajak et al., 2004; Jin et al., 2006; Sachdev et al., 2005). All cases were double-blind studies with high-frequency stimulation within the frequency range of 8–20 Hz applied above the area of the left prefrontal cortex during ten stimulation sessions. The pilot study performed by Sachdev, which represents an exception, used a double number of stimulation sessions (Sachdev et al., 2005). Ten stimulation sessions were the maximum in all the studies performed. Since we know from the depression treatment studies using rTMS that the therapeutic effect of stimulation increases with the number of applied impulses, which can be best achieved by an increase of the number of stimulation sessions, the question is whether the treatment of the negative symptoms using rTMS would benefit from the application of a higher number of stimulation impulses (Gershon et al., 2003).

The aim of this work was to verify whether high-frequency rTMS applied above the area of the left prefrontal cortex including in total 15 stimulation sessions with maximum stimulation intensity is able to modify the negative symptoms of schizophrenia in the double-blinded, randomized study settings.

2. Methods

2.1. Subject characteristics

Subjects included 22 male patients who were admitted to the Psychiatric clinic of the Faculty of Medicine of Masaryk University and Faculty Hospital in Brno, Czech Republic with a diagnosis of schizophrenia. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia according to the International Classification of Diseases, revision 10 (ICD-10) and diagnostic research criteria and who were stabilized long-term (for at least 6 weeks) on antipsychotics, who had significant negative symptoms without other psychiatric comorbidity such as mood, anxiety or personal disorders were included in the study. The diagnosis was verified by two independent experienced psychiatrists. The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years. Patients who had a neurological disease (including epilepsy or abnormal EEG record), cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, systemic autoimmune disease, psychoactive drug abuse including alcohol or acute risk of suicide at screening or who had such condition in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was confirmed by urine screens for cannabis, amphetamines and opioids. All subjects had no experience with rTMS treatment in the past. Only those patients who signed informed consent and who had no contraindication for rTMS were included in the

study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

2.2. Study procedures and treatment design

The evaluated group was divided in two subgroups using a random number generator. The first subgroup (11 patients) received the real rTMS and the second subgroup (11 patients) received the sham rTMS. Both forms of rTMS treatment were performed on workdays, i.e. 5 times a week, until completion of 15 procedures. During the stimulation therapy the patients remained on their prescribed antipsychotic medication. The severity of psychopathological symptoms before and after the treatment was evaluated using the positive, negative and general symptoms scale (PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms), the Montgomery and Åsberg Depression Scale (MADRS) and the Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS) (MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CDSS: The Calgary Depression Scale for Schizophrenia) (Kay et al., 1987; Addington et al., 1994; Filip et al., 1997). The clinical status of the patients was evaluated by an experienced and trained psychiatrist who had 8 years of practice in application of the schizophrenia scales. Evaluation of the severity of the clinical status and performance of rTMS was mutually blinded. It means that the assessor of the clinical status did not know whether the patients were treated with the real or sham stimulation. When the patients finished the treatment they were asked to estimate whether they were treated with the real or sham stimulation.

2.3. Method of performance of rTMS

The rTMS treatment commenced with determination of the patient's motor threshold (MP) and localization of the site of stimulation. Motor threshold is determined using the electromyograph (EMG) in musculus abductor pollicis brevis l. dx. Determination of MP is defined as the lowest stimulation activity that causes at least 5 motor potentials with an amplitude at least 50 mV in 10 single impulses. The actual performance of rTMS is defined by the location of application (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in % of MP (110% of MP), stimulation frequency (10 Hz), duration of impulse series (10 s), interval between sequences (30 s) and the total number of applied stimuli (1500). The clinical status and technical data of the application including temperature of the stimulation coil were observed over the whole application. The Magstim

Super Rapid stimulation device was used for the rTMS, and EMG Medelec Synergy was used for evaluation of the motor threshold. The ineffectiveness of the sham rTMS was ensured by adjusting the location of the stimulation coil. It formed an angle of 90° against the surface of the head, which was sufficient to prevent stimulation of the brain cortex. Blinding of patients was also ensured using a background sound that occurs during the real stimulation.

2.4. Data analysis

The statistical software "Statistica" (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA Cz [Software for data analysis], version 7.1) was used for data analysis. The data were described as descriptive and processed using non-parametrical statistics. The normality of data was tested by means of Kolmogorov–Smirnov test; because the prerequisites of parametric tests were not fulfilled, the nonparametric tests were adopted. The size of ongoing changes in the MADRS, CDSS, SANS, SAPS and PANSS scales and their relationships to the type of stimulation therapy were evaluated.

3. Results

3.1. Demographic data of the real rTMS group

The real rTMS group included 11 patients (mean age 31.36 years; SD=8.43) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 11.72 years; SD=0.91) and mean duration of disease (5.27 years; SD=5.87). All 11 patients stated they had been stimulated by real rTMS. The mean daily dose of antipsychotics was 217.73 mg (SD=216.92) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

3.2. Demographic data of the sham rTMS group

The sham rTMS group included 11 patients (mean age 36.46 years; SD=10.74) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 12.46 years; SD=2.34) and mean duration of disease (8.18 years; SD=8.88). Only one patient assumed he had been treated with the sham rTMS while all other patients stated their stimulation had been real. The mean daily dose of antipsychotics was 247.73 mg (SD=164.11) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

3.3. Comparison of demographic data of the real and sham rTMS groups

No statistically significant differences between the observed demographic data of the groups of patients

who were treated with real or sham rTMS were found (see Table 1).

3.4. Characteristics of the clinical status of the real rTMS group

Table 2 shows the mean scores of the MADRS, CDSS, PANSS, SANS and SAPS scales before and after rTMS. Statistically significant reduction of severity of the negative, common, affective and general symptoms of schizophrenia occurred in the real rTMS group which was indicated by reduction in the MADRS and CDSS scale, the PANSS general score including the negative and general subscales and the SANS scale. The rate of positive symptoms of schizophrenia was unchanged (see Table 2).

3.5. Characteristics of the clinical status of the sham rTMS group

Table 3 shows the mean scores of the MADRS, CDSS, PANSS, SANS and SAPS scales before and after rTMS. A statistically significant reduction of severity of the common and general symptoms of schizophrenia occurred in the sham rTMS group, which was indicated by reduction in the PANSS general subscale and PANSS general score. The intensity of the negative symptoms of schizophrenia was statistically significantly reduced only in the SANS scale. However, it was unchanged in the PANSS subscale. The rate of affective and positive symptoms of schizophrenia was unchanged (see Table 3).

3.6. Comparison of the size of ongoing changes of the clinical status between the real and sham rTMS groups

Compared to the sham rTMS, the real rTMS caused a statistically significantly higher reduction of severity of the negative, affective and total symptoms of schizophrenia. On the contrary, no difference was found with respect to the positive and common symptoms of schizophrenia (see Table 4).

4. Discussion

It is clear from our results that augmentation of antipsychotics with a high-frequency rTMS applied above the area of the left prefrontal cortex causes a significant reduction in the intensity of the negative symptoms of schizophrenia.

A marked reduction of the severity of negative symptoms occurred during the real rTMS by 29% in the PANSS negative symptom subscale and by 50% in the

SANS scale. Both these methods achieve a statistical significance. A higher reduction in the SANS subscale can be explained by the higher sensitivity, the specificity and more detailed evaluation of the negative symptoms using this scale. In addition to the negative symptoms, there was also a statistically significant improvement in affective and other symptoms of schizophrenia and general psychopathology that was subject to alleviation of the negative and common symptoms of schizophrenia. Because the positive symptoms were not affected by the stimulation. All the included patients underwent the whole therapy without complications except for a mild headache that occurred in two patients, which disappeared quickly after administration of the common salicylate analgesics.

Reduction of the severity of negative symptoms also occurred in patients treated with the sham stimulation but the reduction was markedly lower than for the real rTMS. The intensity of the negative symptoms was reduced in the negative PANSS and the SANS scale by 7% and 13%, respectively. Only the SANS scale variation achieved a statistical significance. Sham stimulation led to a statistically significant reduction of the rate of common symptoms of schizophrenia and contingent general psychopathology. However, no statistically significant changes have been identified. The reasons why sham stimulation caused a reduction of the negative symptoms, and in particular common symptoms of schizophrenia, can be found in the presence of the placebo effect associated with this method and is probably caused by the greater interest paid to the patient as a result of the daily procedures associated with rTMS.

Comparison of the effects of the real and sham stimulation shows that compared to sham stimulation the real rTMS produces a statistically significant reduction in the severity of negative symptoms. Except for the negative symptoms in which this effect is the most prominent, the real rTMS is more effective in modification of the affective symptoms and overall symptomatology of schizophrenia compared to the sham stimulation. Alleviation of the general symptomatology is subject to the effect of rTMS, especially on negative and affective symptoms. Current alleviation of depressive symptoms is logical and results from the activation effects of the high-frequency rTMS on the prefrontal cortex. (Holtzheimer et al., 2001; McNamara et al., 2001; Kozel and George, 2002; Aarre et al., 2003; Martin et al., 2004; Couturier, 2005).

Current experience with the treatment of negative symptoms using rTMS is still relatively low. Disappearance of the negative symptoms of schizophrenia after application of the high-frequency rTMS above the area of the left prefrontal cortex was found in three

previous double-blinded studies (Rollnik et al., 2000; Hajak et al., 2004; Jin et al., 2006).

In 2000, Rollnik et al. published a work that focused on the evaluation of efficacy of rTMS in 12 patients with schizophrenia. The real rTMS led to a statistically significant reduction of severity of the symptoms of schizophrenia and no change occurred in the sham stimulation (Rollnik et al., 2000).

Despite the positive conclusion of Rollnik's study, Hajak published another study in 2003. In total, twenty patients with schizophrenia or schizoaffective disorders with predominant pharmacoresistant negative symptoms were enrolled in the study. Patients treated with real rTMS experienced a significant reduction of severity of negative symptoms compared to the sham stimulated patients (Hajak et al., 2003).

The third study that demonstrated the effectiveness of rTMS in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia is the work of Jin from 2005. The study included 27 patients with marked negative schizophrenic symptoms and the stimulation was performed daily for two weeks bilaterally above the area of the dorsolateral prefrontal cortex using various stimulation frequencies: 8–13 Hz (alpha frequency), 3 Hz, 20 Hz or ineffective "sham" stimulation. The theoretical basis of his study was the hypothesis that cerebral alpha frequency (8–13 Hz), which can be detected using an EEG (electroencephalogram), is associated with the occurrence and severity of the negative symptoms of schizophrenia. The results confirmed this hypothesis since rTMS of "alpha" frequency (8–13 Hz) led to more a marked regression of the negative symptoms compared to other therapeutic modalities (Jin et al., 2006).

However, two other double-blind studies using high-frequency rTMS above the area of the left prefrontal cortex did not prove its effectiveness in reducing negative symptoms of schizophrenia (Holi et al., 2004; Novak et al., 2006).

The first is the work of Holi et al. (2004). This study included 22 patients with chronic schizophrenia. It concerned patients with a high intensity of schizophrenic symptoms. Based on the results the authors concluded that the high-frequency rTMS above the left prefrontal cortex has a rather non-specific therapeutic effect rather than a direct antipsychotic effect in chronic patients with schizophrenia.

The second is the Czech work of Novak in which 16 patients completed the study and were included in the final evaluation. No significant change of psychopathology occurred in the real rTMS group during the follow-up compared to the sham rTMS group, in which

there was a significant reduction of the positive and affective symptoms and a non-significant reduction of the negative symptoms (Novak et al., 2006).

Apart from these studies, the effectiveness of the stimulation of the prefrontal cortex using a high-frequency rTMS has only been verified in open studies, which were considered by their authors to be pilot projects (Cohen et al., 1999; Jandl et al., 2005; Sachdev et al., 2005). Moreover, the number of included patients was low, which further reduced their statistical significance.

The results of our study confirm the previously published conclusions that a high-frequency rTMS applied above the area of the left prefrontal cortex has the potential to alleviate the severity of the negative symptoms of schizophrenia. The marked reduction of negative symptoms found in our study is attributed in particular to the fact that the patients underwent 15 stimulation sessions, with the exception of the pilot study of Sachdev (Sachdev et al., 2005), the highest number of all the performed studies. It appears that a combination of high-frequency (min. 10 Hz), maximum intensity of the stimulation according to the recommended safety procedures (i.e. 110% of motor threshold) and a sufficient number of stimulation sessions (we consider at least 15 stimulations as optimal) are factors, which may ensure the efficacy of rTMS in this indication. Studies that used lower stimulation values in any parameter did not achieve such a significant effect in lessening the negative symptoms of schizophrenia (Geller et al., 1997; Feinsod et al., 1998; Klein et al., 1999). Studies with a high-frequency stimulations including up to the total of 10 stimulations achieve also alleviation of negative symptoms, which is in some cases statistically significant, however, the change rate is lower than in the case of our study including 15 stimulations (Cohen et al., 1999; Hajak et al., 2003; Jin et al., 2006; Rollnik et al., 2000; Sachdev et al., 2005). The selected stimulation intensity will possibly be another critical parameter. The motor threshold of 110% that we selected was the highest of all published studies. Although the study was performed only with males and the experience with a possible different effect of rTMS on males and females is small, we still assume that the results of this study can, with some caution, be generalized to the general population regardless of the sex.

Of course, our results must be viewed in the light of a double-blind, placebo stimulation controlled study. However, the number of patients included in the study must also be considered and the resulting statistical validity of the conclusions. Of the studies that evaluated the effect of rTMS in neuropsychiatry and, in particular, modification of the negative symptoms of

schizophrenia, the number of patients in our study is one of the highest. However, it is relatively low with regard to statistical power. Due to the double-blind design of the study, we minimized the possible influence of the placebo effect, which is a part of any treatment therapy including rTMS. More difficult to evaluate is the fact that all patients were hospitalized during the stimulation therapy and were also subject to psychotherapeutic and ergotherapeutic procedures associated with their stay in the psychiatry clinic, which would contribute to a higher activation of patients and subsequent possible disappearance of the negative symptoms. However, it must be stated that hospitalization including participation in all department activities alone does not lead to alleviation of the negative symptoms of schizophrenia in our patients, or this possible alleviation is not as high as during the concomitant application of rTMS. In addition, if we admit that psychotherapeutic and ergotherapeutic activities modified all patients alike, its influence was minimized again by the double-blind nature of our study. The fact that the real rTMS caused a higher reduction in the intensity of negative symptoms compared to the sham rTMS, which was statistically significant, warrants us to state that high-frequency rTMS applied above the left prefrontal cortex has the direct potential to influence the severity of the negative symptoms of schizophrenia which cannot be attributed to a placebo effect or other activities associated with the performance of this stimulation technique.

It can be concluded that augmentation of antipsychotics with a high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex with 15 stimulation sessions was effective in reducing the severity of the negative symptoms in patients with schizophrenia.

Role of the funding source

Funding for this study was provided by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 7986-3) and by the Ministry of Education Czech Republic (Project MSM 0021622404); they had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Radovan Prikryl, M.D., Ph.D.

Contributors

Authors Prikryl and Ceskova designed the study and wrote the protocol. Author Kucerova managed the literature searches and analyses. Authors Kaspárek undertook the statistical analysis, authors Skotakova and Ustohal did clinical examinations and rTMS treatment. All authors participated on the preparation of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 7986-3) and by the Ministry of Education Czech Republic (Project MSM 0021622404).

References

- Aare, T.F., Dahl, A.A., Hohansen, J.B., Kjoniksen, I., Neckelmann, D., 2003. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of evidence. *Nord. Psykiat. Tidsskr.* 57, 227–232.
- Addington, D., et al., 1994. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia Research 11, 239–244.
- Cohen, E., Bernardo, M., Misara, J., Arnufat, F.J., Navarro, V., Valls, S., 1999. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 129–130.
- Couturier, J.L., 2005. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 83–90.
- Feinsod, M., Kreamin, B., Chistyakov, A., Klein, E., 1998. Preliminary evidence for beneficial effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress. Anxiety* 7, 65–68.
- Filip, V., et al., 1997. *Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic*. Psychiatrické centrum, Praha.
- Geller, V., Grisaru, N., Abarbanel, J.M., Lemberg, T., Belmaker, R.H., 1997. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 21, 105–110.
- Gershon, A.A., Dannon, P.N., Ginnhaas, L., 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 835–845.
- Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., Werner, S., Binder, H., Eichhammer, P., 2004. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. In schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol. Med.* 34, 1157–1163.
- Heimer, L., Harlan, R.E., Alheid, G.F., Garcia, M.M., de Olmos, J., 1997. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 76, 957–1006.
- Holi, M.M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., Nauckainen, H., 2004. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30, 429–434.
- Holtzheimer, P.E., Russo, J., Avery, D.H., 2001. A meta analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol. Bull.* 35, 149–169.
- Jandl, M., Bettner, R., Sack, A., Weber, B., 2005. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J. Neural Transm.* 112, 955.
- Jin, Y., Połcin, S.G., Kemp, A.S., Huerta, S.T., Alva, G., Thai, T.M., Carreon, D., Bunney, W.E., 2006. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 556–561.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.

- Keck, M., Well, T., Muller, M., Ehardt, A., Ohl, F., Toschi, N., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropsychopharmacology* 43, 101.
- Kirkpatrick, B., 2006. Editor's introduction: theme issue on negative symptoms. *Schizophr. Bull.* 32, 214–219.
- Klein, E., Kolsky, Y., Puyevsky, M., Koen, D., Chistyakov, A., Femsod, M., 1999. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double blind sham-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry* 46, 1451–1454.
- Kozel, F.A., George, M.S., 2002. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J. Psychiatr. Pract.* 8, 270–275.
- Martín, J.L.R., Barbanoj, M.J., Schläpfer, T.E., Clos, S., Perez, V., Kulisevsky, J., et al., 2004. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1.
- McNamara, B., Ray, J.L., Arthurs, O.J., Boniface, S., 2001. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol. Med.* 31, 1141–1146.
- Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Klírova, M., Rodriguez, M., Spaniel, F., Dockery, C., Hoschl, C., 2006. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia, negative results. *Neuro Endocrinol. Lett.* 25, 209–213.
- Post, R.M., Kimbrell, T.A., Frye, M., 1997. Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectr.* 2, 54–60.
- Potkin, S.G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu, J.C., Fallon, J.H., 2002. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 159, 227–237.
- Rollnik, J.D., Huber, T.J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R., 2000. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *NeuroReport* 11, 4013–4015.
- Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., Malhi, G., 2005. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 354–357.
- Srafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 21, 1–4.

Erratum

Erratum to “Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study”
[Schizophrenia Research 95 (1–3) (2007) 151–157]

Radovan Prikryl*, Tomas Kasparek, Simona Skotakova, Libor Ustohal,
Hana Kucerova, Eva Ceskova

Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Available online 22 October 2007

The author regrets that Tables 1, 2, 3 and 4 were omitted in the above printed article. Tables 1, 2, 3 and 4 appear below.

Table 1
Comparison of demographic data of the groups treated with real and sham rTMS

	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	P
Age (years)	31.36	8.43	36.46	10.74	1.15	0.25
Education (number of years)	11.72	0.91	12.46	2.34	0.42	0.67
Duration of schizophrenia (years)	5.27	5.87	8.18	8.88	1.31	0.19
Daily dose of antipsychotics (in mg CHLO BQ.)	217.73	216.92	247.73	164.11	0.95	0.34

^a Mann-Whitney U Test.

DOI of original article: [10.1016/j.schres.2007.06.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.019).

* Corresponding author. Tel.: +420 532232055; fax: +420 532233706.

E-mail address: radovan.prikryl@post.cz (R. Prikryl).

0920-9964/\$ - see front matter © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:[10.1016/j.schres.2007.09.014](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.014)

Table 2
Mean scores of the MADRS, CDSS, PANSS, SANS and SAPS scales before and after rTMS

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	P
MADRS	11.55	4.76	4.64	3.61	2.70	0.01
CDSS	0.91	1.38	0.00	0.00	2.02	0.05
Positive subscale PANSS	8.09	1.45	7.82	1.33	1.40	0.19
Negative subscale PANSS	21.00	3.69	15.00	4.82	2.80	0.01
General subscale PANSS	28.64	5.18	23.00	3.44	2.45	0.01
Total PANSS	57.73	8.40	45.82	8.51	2.85	0.01
SANS	64.27	13.54	31.91	14.78	2.93	0.01
SAPS	2.18	3.01	1.73	2.87	1.07	0.29

MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), CDSS (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia); PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms).

^a Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS.

Table 3
Mean scores of the MADRS, CDSS, PANSS, SANS and SAPS scales before and after rTMS in the group treated with sham rTMS

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	P
MADRS	11.09	5.17	9.00	2.76	1.78	0.08
CDSS	1.36	1.96	0.73	1.19	1.35	0.18
Positive subscale PANSS	8.82	1.99	8.36	1.75	0.74	0.46
Negative subscale PANSS	21.82	5.83	20.18	5.83	1.56	0.12
Total subscale PANSS	33.36	6.33	28.64	4.50	2.85	0.01
Total PANSS	64.00	13.10	57.00	10.26	2.58	0.01
SANS	59.55	19.12	52.18	21.24	2.09	0.04
SAPS	2.27	3.26	2.00	2.72	0.18	0.86

MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), CDSS (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia); PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms).

^a Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS.

Table 4
Comparison of changes of the mean scores (in percentage reduction) of the MADRS, CDSS, PANSS, SANS and SAPS scales between the groups treated with real and sham rTMS

Scale	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.	Z	P
MADRS	56	0.36	11	0.26	2.79	0.01
CDSS	46	0.52	22	0.40	0.69	0.49
Positive subscale PANSS	3	0.07	3	0.20	0.22	0.82
Negative subscale PANSS	29	0.17	7	0.15	2.86	0.01
General subscale PANSS	18	0.17	13	0.09	0.66	0.51
Total PANSS	20	0.13	10	0.09	2.07	0.04
SANS	50	0.22	13	0.17	3.25	0.01
SAPS	11	0.35	7	0.23	0.03	0.97

MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), CDSS (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia); PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms).

^a Mann-Whitney U Test.

6.4 Detailní analýza účinku repetitivní transkraniální magnetické stimulace na negativní příznaky schizofrenie: dvojité slepé studie

Komentář:

Tato studie navazuje na předchozí úspěšnou studii. Za použití obdobných stimulačních parametrů byl rozšířen soubor pacientů (celkem jich bylo zařazeno 40), což umožnilo provést i detailní analýzu účinku rTMS na negativní příznaky schizofrenie, jak už napovídá název studie. Využito při tom bylo škály SANS. I zde vedla aktivní rTMS k signifikantní redukci závažnosti negativních příznaků měřeno celkovým skóre škály SANS. V rámci detailnější analýzy umožněné jednotlivými doménami negativních příznaků rozlišovaných škálou SANS bylo zjištěno, že aktivní rTMS dokázala ve srovnání se shamovou stimulací signifikantně redukovat negativní příznaky v doméně Oploštělý afekt (Affective flattening/blunting), Abulie/apatie (Avolition/apathy), Anhedonie (Anhedonia) i Narušená pozornost (Impaired attention). Jediná doména, u které nedošlo k významnému ovlivnění, byla Alogie (Alogia).

Přikryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Přikrylová Kučerová, Hana – Kašpárek, Tomáš – Venclíková, Simona – Mayerová, Michaela – Češková, Eva. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. Schizophrenia Research 2013; 149(1-3): 167-173.

IF=4,426

Autorský podíl: 30%



A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial



Radovan Prikryl^{a,b,c,*}, Libor Ustohal^{a,b,c}, Hana Prikrylova Kucerova^{a,b,c}, Tomas Kasparek^{a,b,c},
Simona Vendlikova^{b,c}, Michaela Vrzalova^{a,b,c}, Eva Ceskova^{a,b,c}

^a CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic

^b Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

^c Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 February 2013

Received in revised form 9 May 2013

Accepted 2 June 2013

Available online 25 June 2013

Keywords:

High-frequency

Negative symptoms

Prefrontal cortex

Repetitive transcranial magnetic stimulation

rTMS

SANS

SUMMARY

Objective: The aim of the study was to assess the effect of rTMS not only on the general severity of negative schizophrenia symptoms, but also particularly on their individual domains, such as affective flattening or blunting, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention.

Methods: Forty schizophrenic male patients on stable antipsychotic medication with prominent negative symptoms were included in the study. They were divided into two groups: 23 were treated with active and 17 with placebo rTMS. Both treatments were similar, but placebo rTMS was administered using a purpose-built sham coil. Stimulation was applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). The stimulation frequency was 10 Hz; stimulation intensity was 110% of the individual motor threshold intensity. Each patient received 15 rTMS sessions on 15 consecutive working days (five working days “on” and two weekend days “off” design). Each daily session consisted of 20 applications of 10-second duration with 30-second intervals between sequences. The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment.

Results: The active rTMS led to a statistically significantly higher reduction of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) total score and of all domains of negative symptoms of schizophrenia. After Bonferroni adjustments for multiple testing, the statistical significance disappeared in avolition only.

Conclusion: High-frequency rTMS stimulation over the left DLPFC at a high stimulation intensity with a sufficient number of applied stimulating pulses may represent an efficient augmentation of antipsychotics in alleviating the negative symptoms of schizophrenia.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Negative symptoms and cognitive deficits are regarded as a part of the core symptoms of schizophrenia. In some cases, especially in the secondary negative symptoms, their severity may be in some extent improved by antipsychotics (Lecrubier et al., 2006). In most cases, however, the negative symptoms remain resistant to the current options of psychopharmacology (Erhart et al., 2006). The absence of a really efficient treatment for negative symptoms appears therefore to be a major problem of schizophrenia treatment today. The presence of negative schizophrenia symptoms is closely linked to the bad prognosis and represents a potential source of significant stress factors for the patients' family and caregivers (Bow-Thomas et al., 1999; Dickerson et al., 1999; Milev et al., 2005). The severity of the negative symptoms of schizophrenia generally predicts a worse quality of life (Bow-Thomas et al., 1999), worsened social functioning (Dickerson et al., 1999),

disruptions in interpersonal relations, reduced work performance, and a generally worse effect of treatment in schizophrenia patients (Milev et al., 2005).

Brain stimulation techniques like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation and/or transcranial random noise stimulation have been proved in schizophrenia neurostimulation research. However there is only sufficient experience with rTMS application in the treatment of auditory hallucinations or negative symptoms of schizophrenia. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a neurostimulation method enabling brain neuronal metabolism modulation in a non-invasive way. Although the specific effect of rTMS on neurotransmission is not entirely clear, it has been proven repeatedly that high-frequency rTMS (10 to 20 Hz) increases brain excitability and low-frequency rTMS (1 Hz and low) decreases it. It has also been found that high-frequency rTMS applied over the left prefrontal cortex (PFC) increases brain perfusion, and thus the metabolism of this region, whereas low-frequency rTMS has the opposite effect (Nahas et al., 1999). Animal models showed that rTMS increases the density of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors as early as after a single stimulation (Ragert et al., 2003). It can

* Corresponding author at: CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic. Tel: +420 5 3223 2055; fax: +420 5 3223 3706.
E-mail address: radovan.prikryl@post.cz (R. Prikryl).

therefore be speculated that high-frequency rTMS over PFC may act as a potential agonist of NMDA receptors (Kole et al., 1999). Following high-frequency stimulation, up-regulation of serotonin receptors (5-HT1A and 5-HT2 subtypes) also occurs (Ben-Shachar et al., 1999). Animal and human studies have shown that high-frequency rTMS applied over the left PFC modulates the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal brain pathways. A selective elevation in the dopamine levels in the dorsal striatum and the nucleus accumbens was found in animal studies (Taber and Fibiger, 1995), and in the caudate nucleus and the left putamen in humans as well (Strafella et al., 2001; Jin et al., 2006).

Prefrontal hypometabolism, altered NMDA and serotonin receptor functions are considered to be involved in the pathophysiology of negative symptoms of schizophrenia. There is a strong correlation between prefrontal hypometabolism and severity of negative symptoms of schizophrenia (Andreasen et al., 1992). The positive impact of rTMS on negative symptoms can be therefore seen in the ability to restore prefrontal hypometabolism and affect glutamate and serotonin brain neurotransmission in a positive way (Kole et al., 1999; Dlabac-de Lange et al., 2010). Improvement of negative symptoms after rTMS is also possibly caused by the activation of mesolimbic and mesostriatal dopaminergic systems (Strafella et al., 2001).

Although a number of double-blind studies proved a statistically significant decrease in the intensity of the negative schizophrenia symptoms when current antipsychotic treatment was augmented with rTMS, the actual clinical significance of this procedure is disputed by a number of authors (Matheson et al., 2010). The same conclusion was also essentially reached by two meta-analyses. The first meta-analysis reviewed eight double-blind studies and found that rTMS had a mild to moderate ($d = 0.58$) effect size on alleviating the negative symptoms of schizophrenia (Freitas et al., 2009). The other meta-analysis evaluated nine double-blind studies with more than two hundred enrolled patients (Dlabac-de Lange et al., 2010). When studies with any high-frequency stimulation of the left PFC were evaluated, the effect size of the treatment was low ($d = 0.43$); when the analysis included only studies with a 10 Hz frequency, the effect size of the treatment was intermediate ($d = 0.63$).

Published studies of the rTMS application in the treatment of negative symptoms of schizophrenia are burdened with a number of methodological issues and drawbacks, in both the stimulation parameters (the accuracy of the focus of the stimulating coil, the number of stimulating pulses administered, the total number of stimulation sessions, the conditions for blinding, etc.) and the own evaluation of the character of the negative symptoms. No study has presented a detailed analysis of which domains of the negative symptoms are actually influenced by rTMS. The main clusters of negative symptoms include affective flattening or blunting, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention (Andreasen, 1982). The results of the studies conducted only indicate a change in the general severity of negative symptoms, without any detailed analysis of the influence of rTMS on the particular items of negative symptoms. Only Barr's study directly reported no therapeutic effect of bilateral high-frequency rTMS on negative schizophrenia symptoms subclassified as primary or deficit (e.g. anhedonia and blunted affect) and secondary or nondeficit (e.g. avolition) symptoms (Barr et al., 2012). This is surprising, especially since antipsychotics can also influence the individual domains of negative symptoms in different ways. Clozapine, for instance, has been proven to be most effective in anhedonia (Buchanan et al., 1998), while olanzapine influences all the negative symptoms except anhedonia and social withdrawal (Tollefson et al., 1997).

The lack of a factor analysis of the effect of rTMS on the particular clusters of negative schizophrenia symptoms led us to design a double-blind, sham stimulation-controlled study. The main aim of the study was to assess the efficacy of rTMS not only on the general severity of the negative symptoms but also especially on their individual domains, such as affective flattening or blunting, avolition or

apathy, anhedonia, and impaired attention. We tested the hypothesis of whether the active rTMS treatment is more effective in the reduction of overall severity including particular clusters of the negative symptoms of schizophrenia compared to the placebo stimulation.

2. Methods

2.1. Participants

The evaluated group included male patients who were admitted for schizophrenia to the Department of Psychiatry of the Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of Diseases, revision 10 (ICD-10), and diagnostic research criteria, who were stabilized for at least last 6 weeks on the same antipsychotics, and who had significant negative symptoms without other psychiatric comorbidities such as mood, anxiety, or personality disorders were included in the study. Diagnosis was ascertained by two independent experienced psychiatrists from the medical chart review and with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998). The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years. Patients who had a neurological disease (including epilepsy or abnormal EEG record), a cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, or systemic autoimmune disease, psychoactive drug abuse including alcohol, or acute risk of suicide at screening, or who had such a condition in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified using the toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines, and opioids. Only those patients who signed an informed consent form and who had no contraindication for rTMS were included in the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

2.2. Study design

All patients were randomly assigned to the active and/or placebo rTMS groups based on a software randomly determining type of stimulation treatment (active to placebo relation was 5:4). Both forms of rTMS treatment were performed on workdays, i.e. five times a week, until fifteen procedures were completed (three weeks in total). The patients remained on their prescribed antipsychotic medication during the stimulation therapy. The severity of negative symptoms before and after the stimulation treatment was evaluated using the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1982). The SANS contains 30 particular items divided into 5 symptomatological domains: 1) affective flattening and/or blunting, 2) avolition and/or apathy, 3) anhedonia, and 4) impaired attention. The severity of the individual SANS items was assessed using six grades of intensity: 0 – absence, 1 – questionable, 2 – mild but definitely present, 3 – moderate, 4 – marked, and 5 – severe. The severity of positive symptoms of schizophrenia before and after the treatment was evaluated using the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984). Potential affective symptomatology was evaluated before and after the treatment using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Montgomery and Asberg, 1979; Addington et al., 1990). The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment. The rTMS treatments were administered by experienced staff who were aware of the patients' stimulation conditions. The patients were advised that they would receive either active or the placebo-controlled sham rTMS; however, the specifics regarding the difference between the stimulations were not described. After stimulation course patients were asked about their best guess of the treatment they received.

2.3. Active and placebo rTMS treatments

The rTMS procedure was commenced with the determination of the individual patient's motor threshold (MT) and the localization of the stimulation site. The MT was registered using an electromyography (EMG) attached to the abductor pollicis brevis lat. dx muscle. The MT was defined as the lowest stimulation activity that caused at least five motor potentials with an amplitude of at least 50 mV in ten subsequent single impulses. The proper stimulation was performed with the figure eight stimulation coil over the left PFC (tangential to the midline) at a point 5 cm anterior to the scalp position at which the MT had been determined. The actual performance of rTMS was defined by the application location (left dorsolateral prefrontal cortex: DLPPFC), intensity of magnetic stimulation in % of MT (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), intertrain interval (30 s), and total number of stimulation sessions (15). Thus in each stimulation session 2000 TMS pulses were given, with a total of 30,000 pulses per treatment course. Placebo rTMS stimulation was similarly administered but using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus (Magstim Co. Ltd., UK). The clinical status and technical data of the application including temperature of the stimulation coil were observed throughout the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for the rTMS treatments, and EMG MedelecSynergy was used to evaluate the MT.

2.4. Statistical analysis

Statistical software from StatSoft, Inc. (2011), the STATISTICA (data analysis software system) version 10, was used for data analysis. Owing to the normal distribution of scores (the Shapiro–Wilk W test was used in testing for normality), the data were described and processed using parametrical statistics. To compare the overall effect of treatment over time for the 2 groups, we employed a set of multivariate repeat measures of analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor. Independent t-test was used to compare the demographic and clinical characteristics of the two groups, and the paired t-test was used to evaluate

ongoing changes in the scales. A post-hoc analysis was also performed and the level of significance for all correlations was adjusted using the Bonferroni adjustment.

3. Results

3.1. Characteristics of the evaluated group

The evaluated group included 45 right-handed male patients. Total number of 86 patients was assessed for the eligibility of the study. Excluded patients (N = 41) did not meet the inclusion criteria (N = 27) or refused to participate (N = 14). Three patients dropped out before the beginning of the rTMS series because they refused to participate. Two more patients (one patient from each group) were excluded after randomization during rTMS treatments for the loss of cooperation. No adverse events were observed during both forms of stimulation. For an overview of the clinical trial – see Fig. 1. Both groups did not differ with respect to demographic and clinical characteristics – see Table 1. The antipsychotic and mood stabilizing drug profile for the active and the placebo stimulation groups (23/17), respectively, were as follows: amisulprid 1/2, clozapine 0/1, clozapine + lamotrigine 1/1, olanzapine 8/4, olanzapine + amisulpride 2/1, olanzapine + haloperidol 1/0, olanzapine + risperidone 0/1, paliperidone 0/1, quetiapine 1/1, risperidone 6/3, long acting injectable risperidone 1/0, risperidone + aripiprazole 1/0 and ziprasidone 0/2. There was a higher but statistically nonsignificant chlorpromazine equivalent dose in the placebo compared to active stimulation group (387 ± 272 mg versus 282 ± 231 mg, $Z = 1.24$, $p = 0.21$). No difference in medication of benzodiazepines was found.

3.2. Characteristics of the clinical status of the active rTMS group

Table 2 shows the mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after active rTMS. A statistically significant reduction of severity of the negative and affective symptoms of schizophrenia occurred in the active rTMS group, indicated by reductions in the SANS, MADRS, and CDSS scores. A statistically significant reduction was also found in all five symptom

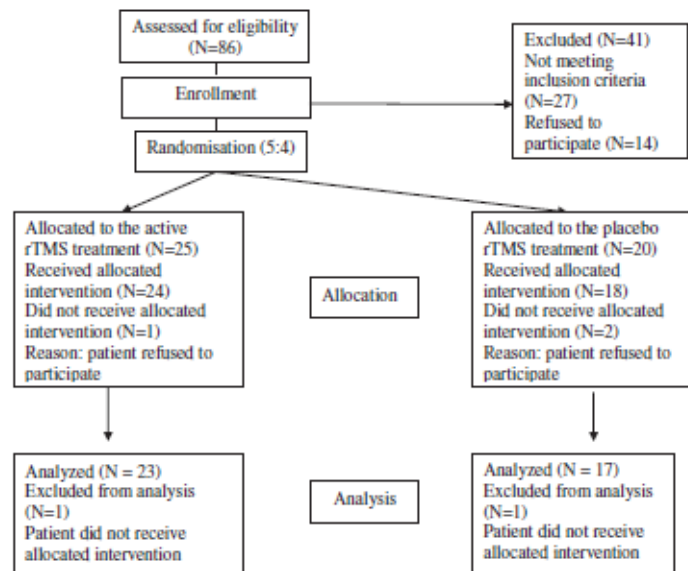


Fig. 1. Flowchart.

Table 1
Comparison of demographic and clinical data of the groups treated with active and placebo rTMS.

	Active rTMS		Statistical analysis
	Group	Placebo rTMS	
N	23	17	
<i>Demographic data</i>			
Age (years, mean, std. dev.)	31.60 ± 8.04	33.94 ± 9.98	N.S. ^a
Education (years, mean, std. dev.)	12.43 ± 2.06	12.44 ± 1.97	N.S. ^a
Duration of schizophrenia (years, mean, std. dev.)	4.91 ± 5.09	5.89 ± 7.91	N.S. ^a
<i>Diagnoses (ICD-10)</i>			
Paranoid schizophrenia	20	15	N.S. ^b
Hebephrenic schizophrenia	1	1	N.S. ^b
Simplex schizophrenia	2	1	N.S. ^b
<i>Concomitant medication</i>			
First generation antipsychotics (yes/no)	1/23	0/16	N.S. ^b
Second generation antipsychotics (yes/no)	22/1	16/0	N.S. ^b
Anticholinergics (yes/no)	0/23	0/17	N.S. ^b
Mood stabilizers (yes/no)	1/22	1/16	N.S. ^b
Combinations (yes/no)	5/18	3/14	N.S. ^b
Chlorpromazine equivalent dose (mean, std. dev.)	282.96 ± 231.38	387.19 ± 272.51	N.S. ^a
<i>Baseline psychopathology</i>			
SANS total (mean, std. dev.)	68.35 ± 14.18	59.06 ± 15.82	N.S. ^a
SANS affective flattening/blunting (mean, std. dev.)	23.91 ± 5.24	18.35 ± 8.51	N.S. ^a
SANS alogia (mean, std. dev.)	8.22 ± 4.01	5.65 ± 4.39	N.S. ^a
SANS avolition/apathy (mean, std. dev.)	11.83 ± 3.42	10.24 ± 4.06	N.S. ^a
SANS anhedonia (mean, std. dev.)	15.22 ± 4.33	15.71 ± 3.37	N.S. ^a
SANS impaired attention (mean, std. dev.)	9.17 ± 2.57	9.12 ± 2.71	N.S. ^a
SAPS total (mean, std. dev.)	8.65 ± 2.47	9.13 ± 2.98	N.S. ^a
MADRS total (mean, std. dev.)	12.17 ± 4.09	11.00 ± 4.58	N.S. ^a
CDSS total (mean, std. dev.)	0.87 ± 1.29	1.18 ± 1.94	N.S. ^a

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

^a Independent t-test.

^b Chi-square test.

domains of the SANS score. With the exception of CDSS scores differences remained statistically significant even after Bonferroni adjustments for multiple testing (see Table 2). With the exception of one all patients determined the right type of stimulation treatment.

Table 2
Mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after active rTMS.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
SANS (total score)	68.35	14.18	59.22	21.11	7.48	<0.01 ^b
SANS (affective flattening/blunting)	23.91	5.24	13.83	8.23	6.35	<0.01 ^b
SANS (alogia)	8.22	4.01	4.87	3.36	4.73	<0.01 ^b
SANS (avolition/apathy)	11.83	3.42	6.52	3.77	6.18	<0.01 ^b
SANS (anhedonia)	15.22	4.33	8.96	6.09	5.48	<0.01 ^b
SANS (impaired attention)	9.17	2.57	5.04	3.35	5.94	<0.01 ^b
SAPS (total score)	8.65	2.47	9.11	2.54	1.89	0.28
MADRS (total score)	12.17	4.09	5.44	3.27	6.31	<0.01 ^a
CDSS (total score)	0.87	1.29	0.04	0.21	3.12	<0.01

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

^a Paired t-test.

^b Statistical significance observed after Bonferroni adjustments for multiple testing.

3.3. Characteristics of the clinical status of the placebo rTMS group

Table 3 shows the mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after placebo rTMS. A statistically significant reduction of severity of affective symptoms occurred in the placebo rTMS group, indicated by a reduction in the MADRS total score. No change in the SAPS and CDSS total scores was observed. The intensity of the negative symptoms of schizophrenia did not statistically significantly change in the SANS total score nor in its five symptom dimensions (see Table 3). Only two patients were persuaded to be treated with placebo stimulation, the rest of them thought to be really stimulated.

3.4. Direct comparison of efficacy between active and placebo rTMS treatments on negative symptoms of schizophrenia in total and on particular symptom domains

Compared to the placebo rTMS, the active rTMS caused a statistically significantly higher reduction of the total SANS score and of all the domains of negative symptoms of schizophrenia. Multivariate repeat measures analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor revealed significant main effect on total SANS score ($F = 20.94$; $p < 0.01$), affective flattening/blunting SANS subscore ($F = 18.10$; $p < 0.01$), alogia SANS subscore ($F = 5.63$; $p = 0.02$), avolition/apathy SANS subscore ($F = 14.17$; $p < 0.01$), anhedonia SANS subscore ($F = 8.18$; $p < 0.01$) and impaired attention SANS subscore ($F = 9.59$; $p < 0.01$). However after Bonferroni adjustments ($p < 0.08$) for multiple testing, the statistical significance disappeared in alogia (see Table 4).

3.5. Associations between the reduction of negative symptoms of schizophrenia and clinical and demographic variables

There were no statistically significant correlations between the reduction of negative symptoms and clinical (baseline severity of negative and affective symptoms) and demographic (age, education, duration of schizophrenia, daily dosage of antipsychotics in chlorpromazine equivalents) variables in the active and placebo rTMS groups (Pearson correlation).

4. Discussion

There are two aspects that we regard as the main contributions of this trial: 1) with the exception of Barr's study (Barr et al., 2012), this is the first study to focus on the change in the severity of the negative symptoms of schizophrenia during rTMS treatment as well as on the specific impact of high-frequency stimulation over the region of the left PFC on the individual dimensions of negative schizophrenia symptoms; 2) patients under the conditions of a double-blind trial, controlled using a sham coil, received 30,000 stimulating pulses in the course of the stimulation treatment, which is the highest number of pulses administered over one brain hemisphere in rTMS treatment of negative symptoms of schizophrenia.

In planning the study, we drew on findings from published papers, including our previous study, which was the first to use 15 stimulation sessions in three weeks at a high stimulation intensity defined as 110% of individual MT (Prikryl et al., 2007). It is apparent from Jin's study in particular, that the stimulation frequency should move within the alpha frequency range of 8–13 Hz, as patients with schizophrenia show reduced alpha activity (both spectral performance and coherence) under resting conditions and during sensory or cognitive stimulation (Hoffman et al., 1991; Jin et al., 2006). This finding is closely related to the conclusion of the meta-analysis that when studies with any high-frequency stimulation of the left PFC were assessed, the effect size of the treatment was low ($d = 0.43$), and when the analysis included only studies with a 10-Hz frequency, the effect size of the treatment

Table 3
Mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after placebo rTMS.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
SANS (total score)	59.06	15.82	53.53	18.60	1.94	0.07
SANS (affective flattening/blunting)	18.35	8.51	17.42	8.40	0.74	0.47
SANS (alogia)	5.65	4.39	4.77	3.17	1.20	0.25
SANS (avolition/apathy)	10.24	4.06	9.35	3.94	1.23	0.24
SANS (anhedonia)	15.71	3.37	13.94	4.83	1.82	0.09
SANS (impaired attention)	9.12	2.71	8.06	3.11	1.59	0.13
SAPS (total score)	9.13	2.98	9.02	2.86	1.73	0.29
MADRS (total score)	11.00	4.58	9.12	3.53	2.57	0.02
CDSS (total score)	1.18	1.94	0.76	1.48	1.33	0.20

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

^a Paired t-test.

increased to an intermediate range ($d = 0.63$) (Dlabac-de Lange et al., 2010).

For blinding conditions sham coil was used. In studies of the rTMS application in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, this manner of blinding occurs in a minority of cases. Most studies lean a real coil so that it forms a 90 degree angle with the head surface, thus precluding actual stimulation. It cannot be ruled out that the manner of blinding caused the varied results of the previous trials. Although the use of a sham coil does resolve some of the aspects of blinding, it still cannot be regarded as optimal, particularly due to the lack of tactile accompaniment during stimulation using the sham coil. Under the conditions of our trial, the physician operating the rTMS machine did not meet the physician who assessed the negative and affective symptoms of schizophrenia in the enrolled patients. The study coordinator was present throughout the study procedures, including the assessment of psychopathology, where the coordinator directly supervised the evaluating physician to ensure that the patients were not asked how they felt about the rTMS treatment. We believe that due to the relatively strict blinding method including the use of sham coil, our study meets the conditions defined in 2009 with the support of the National Institute of Mental Health (NIMH), regarding the optimization of rTMS for the treatment of depression. These conditions are quite exceptional as they include a new blinding method in which the person who is acquainted with the method of stimulation does not come into contact with the patient or the evaluator of the clinical condition (Arana et al., 2008; Borckardt et al., 2008).

It is quite clear from the results of our study that high-frequency 10 Hz stimulation over the left DLPFC results in a statistically significantly higher reduction in the negative symptoms of schizophrenia than the placebo stimulation. The course analyses, moreover, show that while active rTMS leads to a statistically significant drop in the negative symptoms, no statistical difference was found in the placebo

stimulation. These results are in accordance with trials that found a positive impact of rTMS on the negative symptoms of schizophrenia (Rollnik et al., 2000; Hajak et al., 2004; Sachdev et al., 2005; Jin et al., 2006; Goyal et al., 2007; Prikryl et al., 2007; Schneider et al., 2008) and with the conclusions of published meta-analyses (Freitas et al., 2009; Dlabac-de Lange et al., 2010). A common connecting feature of these works is the selected 10 Hz stimulating frequency, a high stimulation intensity (110 to 120% of individual MT), and a high number of applied stimulating pulses.

Our paper is the first rTMS trial ever to not only focus on changes in the general severity of the negative symptoms of schizophrenia, but also analyze in detail the impact of stimulation on the individual symptomatological domains of the negative symptoms of schizophrenia. We used the SANS scale (Andreasen, 1982) to define the symptomatological domains of negative schizophrenia symptoms, as its proven validity and reliability define symptoms such as affective flattening or blunting, alogia, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention. The results showed that while active rTMS leads to a statistically significant drop in all these items, placebo rTMS had no significant impact on any of them. A mutual comparison of active and placebo rTMS treatments proved a statistically significant impact of high-frequency stimulation on all the symptom dimensions of the negative symptoms with the exception of alogia, which lost statistical significance after a Bonferroni adjustment for multiple testing. The results imply that high-frequency rTMS over the left DLPFC has a relatively wide effect on a number of negative symptoms, which can perhaps be attributed to the mechanism of the action of stimulation on the restoration of neuronal activity and on the action at the level of neurotransmitters or receptors. The strong effect of rTMS on emotional functioning like affective flattening/blunting was found. They are considered as primary or deficit symptoms that specifically refer to those negative symptoms that are present as enduring traits. Stimulation over the left DLPFC can perhaps boost connectivity between PFC and amygdala that is tenuous in schizophrenia (Salzman and Fusi, 2010). The lower effect of rTMS on alogia corresponds with the position held by speech disorders in the pathophysiology of schizophrenia. Impairment of communication (alogia) represents a poverty of speech; the patient speaks little or the speech is poor in terms of content. This feature was included among first-rank schizophrenia symptoms by Bleuler (Andreasen, 1997).

Our trial, using progressive stimulation parameters, proved that high-frequency 10 Hz rTMS over the left DLPFC may lead to a relatively significant drop in the negative symptoms of schizophrenia. While active rTMS led to an approximately 40% reduction in the negative schizophrenia symptoms on average, the effect of the placebo rTMS was only a single digit. Although it is relatively difficult to express oneself on the clinical significance of these results, the detected difference can be regarded as remarkable. Even though the effect of rTMS on the negative symptoms is assessed as mild to moderate ($d = 0.43$ to 0.68) in the meta-analyses, it should be borne in mind in this context that

Table 4
Comparison of changes (in percentage reduction) of the mean SANS score and its five symptom domains between the groups treated with real and sham rTMS.

Scale	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison ^a	
	Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.	F	p
SANS (total score)	43.36%	25.84	9.66%	17.41	20.94	<0.01 ^b
SANS (affective flattening/blunting)	42.07%	29.35	5.06%	22.34	18.10	<0.01 ^b
SANS (alogia)	37.59%	41.61	9.06%	42.63	5.63	0.02
SANS (avolition/apathy)	44.46%	33.81	8.62%	37.86	14.17	<0.01 ^b
SANS (anhedonia)	41.52%	37.75	7.97%	23.84	8.18	<0.01 ^b
SANS (impaired attention)	45.57%	32.29	10%	32.12	9.59	<0.01 ^b

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

^a Multivariate repeat measures analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor.

^b Statistical significance observed after Bonferroni adjustments for multiple testing.

the effect of antipsychotics on the negative symptoms is even lower when compared to rTMS, moving within the range from 0.17 to 0.21 (Leucht et al., 2009).

Our trial also evaluated the presence and change of the affective symptoms. The low CDSS score shows evidence of the absence of the depressive syndrome within the framework of the negative symptoms of schizophrenia. Whereas only active rTMS led to a statistically significant change in the CDSS score, both of them decreased the MADRS score in a statistically significant way. The MADRS score, in combination with the low CDSS score, reflects the presence of non-specific, very probably secondary depressive symptomatology. Its nature is also evidenced by the fact that it was relieved by the placebo stimulation as well.

Despite the efforts for a rigorous trial design, we are aware of drawbacks in our work. These include in our opinion especially the focus of the stimulating coil over the head surface. While rTMS studies aimed at the treatment of auditory hallucinations or tinnitus have mostly used frameless stereotactic navigation in order to accurately focus on the target stimulation area, treatment of negative symptoms has used the classic method for positioning the stimulation coil. However, Herwig showed that this method is inaccurate for PFC localization. Comparing the classic positioning and positioning controlled by magnetic resonance, in only 7 out of 22 patients stimulation coil was in the right position over the area of the PFC (Herwig et al., 2001). Furthermore, the distance between the stimulation coil and surface of the cerebral cortex can also play an important role in rTMS efficacy (Spicer et al., 2001). Actually, in a study on patients over 55 years old where the stimulation dose was adjusted by the distance between the coil and the cortex, a better therapeutic effect was reached (Nahas et al., 1999). This is especially important for studies involving patients with negative symptoms because, particularly, lower volumes of the frontal lobes are repeatedly found in those patients in contrast to healthy volunteers (Sanfilippo et al., 2000). Even if our study did not compare the efficacy of low versus high frequency rTMS, evaluating such comparison would provide a stronger evidence in favor of using high frequency rTMS in the treatment of negative schizophrenia symptoms in the future. However the major limitation of our study is an absence of follow-up data.

In conclusion, we can summarize that high-frequency 10 Hz rTMS stimulation over the left DLPFC at a high stimulation intensity and a sufficient number of applied stimulating pulses may represent an efficient augmentation of antipsychotics in the effort to alleviate the negative symptoms of schizophrenia. With the exception of alogia, the therapeutic effect of rTMS appears to be effective on the majority of the symptoms of the negative syndrome of schizophrenia.

Role of funding source

Funding for this study was provided by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.0/02.0/08) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic); they had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Radovan Příkrý, M.D., Ph.D.

Contributors

Author Příkrý designed the study, wrote the study protocol, interpreted results and wrote manuscript. Authors Ustohal and Vencikova provided own repetitive transcranial magnetic stimulation. Author Kaspárek provided clinical evaluations of patients – SANS, MADRS, SAPS and CDSS scales. Příkrýlova Kucerova was a study coordinator, who was responsible for blinding of the patients, the operators of rTMS (Ustohal, Vencikova) and the clinical rater (Kaspárek). Author Vrzalova was responsible for screening and enrollment of patients to the study. Author Ceskova checked the manuscript and was responsible for the manuscript revision.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.0/02.0/08) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic).

References

- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 3, 247–251.
- Andreasen, N.C., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 784–788.
- Andreasen, N.C., 1984. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA.
- Andreasen, N.C., 1997. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr. Res.* 28, 105–109.
- Andreasen, N.C., Kezal, K., Alliger, R., et al., 1992. Hypofrontality in neuroleptic naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 26, 14–16.
- Arana, A.B., Borckardt, J.J., Ricci, R., et al., 2008. Electrical Stimulation as a sham control for rTMS: does it truly mimic the cutaneous sensation and pain of active prefrontal rTMS? *Brain Stimul.* 1, 4–51.
- Barr, M.S., Tarzan, E., Tran, L.C., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2012. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul.* 5, 337–346.
- Ben-Shachar, D., Gazawi, H., Ribopad-Levin, J., et al., 1999. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters β -adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 816, 78–83.
- Borckardt, J., Walker, J., Branham, R.K., et al., 2008. Development and evaluation of a portable sham rTMS system. *Brain Stimul.* 1, 52–59.
- Bow-Thomas, C.C., Velligan, D.L., Miller, A.L., et al., 1999. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res.* 86, 131–142.
- Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., et al., 1998. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry* 155, 751–760.
- Dickenson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., et al., 1999. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2 year follow-up. *Schizophr. Res.* 37, 13–20.
- Dlábac-de Lange, J.J., Kneegter, R., Aleman, A., 2010. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 71, 411–419.
- Ehrt, S.M., Marder, S.R., Carpenter, W.M., 2006. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr. Bull.* 32, 234–237.
- Freitag, C., Fregni, F., Pascual-Leon, A., 2009. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 11–24.
- Goyal, N., Nizami, S.H., Desarkar, P., 2007. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double blind sham-controlled study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 19, 464–467.
- Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., et al., 2004. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol. Med.* 34, 1157–1163.
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., et al., 2001. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol. Psychiatry* 50, 58–61.
- Hoffman, R., Buchsbaum, M., Escobar, M., et al., 1991. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenia males during perceptual activation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3, 169–175.
- Jin, Y., Potkin, S.G., Kemp, A.S., et al., 2006. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 556–561.
- Kole, M.H., Fuchs, E., Ziemann, U., et al., 1999. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res.* 826, 309–312.
- Lecrubier, Y., Quintin, P., Bouhassira, M., et al., 2006. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6 month double blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 319–327.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 3, 31–41.
- Matheson, S.L., Green, M.J., Loo, C., Carr, V.J., 2010. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr. Res.* 118, 201–210.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., et al., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162, 495–506.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389.
- Nahas, Z., Teneback, C.C., Kozel, A., et al., 1999. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 45 (Suppl. 1), 37.

- Příkrýl, R., Kaspárek, T., Skotáková, S., et al., 2007. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr. Res.* 95, 151–157.
- Ragert, P., Dinse, H.R., Pleger, B., et al., 2003. Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci. Lett.* 348, 105–108.
- Rollnik, J.D., Huber, T.J., Mogg, H., et al., 2000. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11, 4013–4015.
- Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., et al., 2005. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 354–357.
- Salzman, C.D., Fusi, S., 2010. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 173–202.
- Sarfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., et al., 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 471–480.
- Schneider, A.L., Schneider, T.L., Stark, H., 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul.* 1, 106–111.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., et al., 1998. The Mini-International Neuro-psychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Spicer, K.M., Arana, G., Bohning, D.E., et al., 2001. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13, 459–470.
- StatSoft, Inc., 2011. STATISTIKA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com.
- Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., et al., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 21, RC157.
- Taber, M.T., Hbiger, H.C., 1995. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J. Neurosci.* 15, 3896–3904.
- Tollefson, G., Beasley, C., Tran, P., et al., 1997. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry* 154, 457–474.

6.5 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace redukuje konzumaci cigaret u schizofrenních pacientů

Komentář:

Tato studie se zabývá ovlivněním velmi časté komorbidity u pacientů se schizofrenií pomocí rTMS. Touto komorbiditou je kouření, respektive poruchy vznikající užíváním tabáku (škodlivé užívání a syndrom závislosti). Zhruba 60 až 90% pacientů se schizofrenií jsou kuřáci, což je přibližně dvakrát až třikrát více než v běžné populaci (de Leon et Diaz, 2005; Aubin et al., 2012). Není divu, že se u pacientů se schizofrenií vyskytují signifikantně častěji i fatální následky kouření (Ruther et al., 2014). Je rovněž známo, že u pacientů se schizofrenií je předpokládaná doba dožití zhruba o 15 až 20 let kratší než v běžné populaci, přičemž se na tomto faktu podílejí zejména kardiovaskulární a respirační poruchy (Ustohal et Ustohal, in press). Významným rizikovým faktorem je právě kouření (Ruther et al., 2014). Navíc se jedná o faktor, který je ovlivnitelný (Jeon et al., 2016). Kromě farmakoterapie (konkrétně bupropionu, vareniklinu či nikotinové substituce) a psychoterapie lze užít i rTMS. Její použití je založeno na poznacích, že tato metoda ovlivňuje DLPFC, což je oblast důležitá při rozhodování (decision making) a také inhibiční kontrole (inhibitory control), navíc stimulace působí uvolnění dopaminu, což napodobuje efekt kouření; kromě toho moduluje neuronální excitabilitu a může působit neuroadaptivně a měnit synaptickou plasticitu v systému odměny (Fecteau et al., 2010; Feil et Zangen, 2010; Brody et Cook, 2011).

Naše studie se stala druhou publikovanou prací (po pilotní práci Winga et al. z roku 2012 na patnácti pacientech), která se toto snažila dokázat u schizofrenních pacientů-kuřáků. Zařazeno do ní bylo celkem 35 pacientů se schizofrenií na stabilní antipsychotické medikaci, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První absolvovala aktivní rTMS cílenou na oblast levého DLPFC, druhá prodělala shamovou stimulaci. Stimulační parametry byly následující: frekvence 10 Hz, intenzita 110% individuálního RMT, počet stimulačních sezení 21, délka trainu 10 sekund, délka intertrainu 30 sekund, počet aplikovaných pulsů během sezení 2000, celkový počet pulsů během léčebné kúry 42000. Pacienti v obou skupinách si vedli deník, do kterého zaznamenávali počet vykouřených cigaret. Na konci léčby došlo k signifikantnímu poklesu počtu vykouřených cigaret u pacientů v aktivní skupině o 12,93%, kdežto v shamové se signifikantně nezměnil (došlo k jeho mírnému nárůstu o 1,03%). Rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací byl statisticky signifikantní a zůstal i po třech týdnech od ukončení

stimulace (v aktivní skupině byl oproti baseline dokonce ještě větší než bezprostředně po ukončení stimulace, počet cigaret byl redukován o 21,45%, kdežto v shamové skupině byl zvýšen o 0,17%).

Přikryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Přikrylová Kučerová, Hana – Kašpárek, Tomáš – Jarkovský, Jiří – Hublová, Veronika – Mayerová, Michaela – Češková, Eva. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014; 49(Mar): 30-35.

IF=3,689

Autorský podíl: 30%



Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients



Radovan Prikryl^{a,b,c,*}, Libor Ustohal^{a,b,c}, Hana Prikrylova Kucerova^{a,b,c}, Tomas Kasparek^{a,b,c}, Jiri Jarkovsky^d, Veronika Hublova^{a,b}, Michaela Vrzalova^{a,b,c}, Eva Ceskova^{a,b,c}

^a CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic

^b Department of Psychiatry Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^c Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Czech Republic

^d Institute for Biostatistics and Analyses of the Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 August 2013

Received in revised form 28 October 2013

Accepted 29 October 2013

Available online 6 November 2013

Keywords:

Consumption

Dorsolateral prefrontal cortex

Schizophrenia

Smoking

Stimulation

ABSTRACT

Introduction: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) seemed to decrease tobacco consumption and craving in nicotine-dependent people without psychiatric disorder or otherwise healthy people. Even if the prevalence of cigarette smoking in schizophrenia patients is high and estimated to be between 45% and 88%, this technique has not been systematically studied in this indication in schizophrenia yet.

The aim of the study: The aim of this study was to test the ability of high-frequency (10 Hz) rTMS over the left DLPFC to decrease cigarette consumption in schizophrenia patients.

Methods: The study included 35 male schizophrenia patients on stable antipsychotic medication. The patients were divided into two groups: the first (18 patients) were actively stimulated and the second (17 patients) underwent sham (placebo) stimulation. The sham rTMS was administered using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus. The rTMS was administered at the stimulation parameters: location (left dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC), intensity of magnetic stimulation in % of motor threshold (110%), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), inter-train interval (30 s), and total number of stimulation sessions (21). In each stimulation session, 2000 TMS pulses were given, with a total of 42,000 pulses per treatment course. Patients noted the number of cigarettes smoked in the 7 days before treatment, during the whole stimulation treatment (21 days), and again for a 7-day period after treatment.

Results: Cigarette consumption was statistically significantly lower in the actively stimulated patients than in the sham rTMS group as early as the first week of stimulation. No statistically relevant correlations were found in the changes of ongoing negative or depressive schizophrenia symptoms and the number of cigarettes smoked.

Conclusion: High-frequency rTMS over the left DLPFC has the ability to decrease the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The prevalence of cigarette smoking in schizophrenia patients is estimated between 45% and 88%, exceeding almost four times that of the normal healthy population (Wing et al., 2012a,b). The explanation

may be seen in neurotransmitter alterations (nicotinic, dopaminergic, and perhaps even glutamatergic) of the brain systems in schizophrenia and social risk factors. Smoking may be also a form of self-medication to reduce the intensity of extrapyramidal adverse symptoms induced by antipsychotic medication, such as neuroleptic dysphoria, to alleviate negative symptoms of schizophrenia, or to improve some parameters of cognitive impairment, such as attention or short-term memory (Levander et al., 2007; Olincy et al., 1997; Wing et al., 2012a,b). Furthermore, schizophrenia patients extract a higher amount of nicotine per cigarette, have higher blood nicotine metabolite levels, and become more easily addicted to nicotine (Olincy et al., 1997). A plausible explanation may be found in the genetic abnormalities of nicotine receptor structures in schizophrenia (Wing et al., 2012a,b). Smoking in schizophrenia could also be due to a shared genetic vulnerability

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; CDSS, Calgary Depression Scale for schizophrenia; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; EEG, electroencephalography; EMG, electromyography; ICD-10, International Classification of Diseases, revision 10; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Scale; MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview; MT, motor threshold; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 602 00 Brno, Czech Republic. Tel.: +420 532232055; fax: +420 532233706.

E-mail address: radovan.prikryl@pau.cz (R. Prikryl).

0278-5846/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpnp.2013.10.019>

between nicotine dependence and schizophrenia (Chambers et al., 2001). Therefore, there is a lower rate of successful smoking cessation in schizophrenia patients than in the non-psychiatric population. While up to 42% of the healthy population succeeds in smoking cessation, in schizophrenia patients from 10.0% to 27.2% only are successful quitters (Lo et al., 2011; Wing et al., 2012a,b).

Current options for the treatment of nicotine addiction rely on the combination of several modalities. These include nicotine replacement therapy (nicotine patches or gums), varenicline (a nicotinic receptor partial agonist), bupropion (an antidepressant), and psychotherapeutic approaches. However, the treatment options for nicotine addiction can hardly be considered optimal. Schizophrenia patients have even fewer treatment options for quitting smoking due to the possible exacerbation of psychotic symptoms when non-nicotine pharmacotherapy is applied. Surprisingly some recent studies have showed that varenicline is not only effective for smoking cessation in schizophrenia and does not produce exacerbations in psychotic symptoms (Williams et al., 2012), but that psychotic, depressive, and nicotine withdrawal symptoms can be improved during varenicline treatment (Pachas et al., 2012). Despite this promising fact new innovative approaches are needed for treatment of nicotine addiction. Neuromodulation techniques may be the most promising potential treatment options, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) in particular (Fitzgerald and Daskalakis, 2008; Wing et al., 2013).

However application of rTMS in the treatment of nicotine addiction still represents an innovative research experience in comparison to its use in the treatment of depression, auditory hallucinations, or negative symptoms of schizophrenia. High-frequency rTMS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) reduced both nicotine craving and consumption in nicotine-dependent people (Amiaz et al., 2009; Brody and Cook, 2011; Eichhammer et al., 2003; Johann et al., 2003; Li et al., 2013). It has been postulated that rTMS delivered to the DLPFC affects craving/addiction through its influence on decision making (Fecteau et al., 2010) and inhibitory control (Feil and Zangen, 2010) because risky decision making and difficulty with inhibitory control are traits common to people who suffer from addiction. In addition, a possible mechanism for the effects in addiction of rTMS on frontal brain regions is that this method enhances dopamine release in mesocorticolimbic brain circuitry (Feil and Zangen, 2010), which could alleviate substance use urges by mimicking the dopamine release associated with substance use and withdrawal, thereby diminishing the need to take additional substances. Furthermore, given the ability of brain stimulation to modulate cortical excitability, it has been hypothesized that these stimulations result in neuroadaptations and changes in synaptic plasticity in the brain reward system (Fecteau et al., 2010), which could be relevant for the treatment of addiction (Brody and Cook, 2011). To date one published study also found a positive effect of rTMS on the tobacco craving reduction in schizophrenia (Wing et al., 2012a,b).

Lack of experience of rTMS application in the treatment of nicotine addiction in schizophrenia led us to design and perform the current study. The main aim was to evaluate the ability of high-frequency (10 Hz) rTMS applied over the left DLPFC to reduce the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients. A secondary aim was focused on the possible relationship between the reduction of cigarette consumption and the change of negative or depressive symptoms of schizophrenia.

2. Methods and materials

2.1. Participants

The evaluated group included male patients who were admitted for schizophrenia to the Department of Psychiatry of the Faculty of Medicine of Masaryk University and the University Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of

Diseases, revision 10 (ICD-10) and who were stabilized for at least 6 weeks on the same antipsychotics, and without other psychiatric comorbidities, such as mood, anxiety, or personality disorders, were included in the study. Diagnosis was ascertained by two independent experienced psychiatrists from the medical chart review and with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998). Only mild intensity of positive symptoms of schizophrenia were allowed: a score of 22 or less on the sum of the 8 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) positive symptom factor items (P1–P7 and G9 items) and no more than 2 of the items of P1 (delusions), P3 (hallucinatory behavior), P6 (suspiciousness) and G9 (unusual thought content) had a score of 4 or higher. The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years and all of them smoked at least 10 cigarettes a day for the last 2 years. Patients who had cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, systemic autoimmune, or neurological disease (including epilepsy or abnormal EEG record), or who abused a psychoactive drug, including alcohol, who had an acute risk of suicide at screening, or had such a condition in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified by a toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines, and opioids. Only those patients who signed an informed consent form and who had no contraindication for rTMS were admitted to the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

2.2. Study design

This study was a double-blind, randomized placebo-controlled study. All patients were assigned to the active or sham (placebo) rTMS groups by software randomly determining the type of stimulation treatment (active to placebo ratio was 1:1). Both forms of rTMS treatment were performed during three consecutive weeks to total number of 15 completed procedures. The patients remained on their prescribed antipsychotic medication during the stimulation therapy. The severity of negative and depressive symptoms before and after the stimulation treatment was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1994; Kay et al., 1987; Montgomery and Asberg, 1979). Patients filled out forms prepared in advance to record the number of cigarettes smoked during the 7 days before the treatment started, throughout the stimulation treatment (i.e. 21 days), and again for 7 days after the treatment as a follow-up observation, especially from the 14th to 21st day after the end of the stimulation treatment. They were instructed not to restrict themselves and to smoke as they were inclined in terms of their habits and urges. The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment. The rTMS treatments were administered by experienced staff who were aware of the patients' stimulation conditions. The evaluations of the number of cigarettes smoked, clinical status, and rTMS treatment type (i.e. active versus placebo) were carried out in a double-blind design.

2.3. Active and sham rTMS treatments

The rTMS procedure commenced with the determination of the individual patient's resting motor threshold (MT) and the localization of the stimulation site. The MT was registered using electromyography (EMG) attached to the abductor pollicis brevis lat. dx muscle. The resting MT was defined as the lowest stimulation activity that caused at least 5 motor potentials with an amplitude of at least 50 mV in 10 subsequent single impulses. The proper stimulation was performed with a figure-eight stimulation coil over the left DLPFC (tangential to the midline) at a point 5 cm anterior to the scalp position at which the resting MT had been determined. The same type of stimulation coil was used for resting MT detection and stimulation treatment. The rTMS was administered at the stimulation parameters: location (left DLPFC),

intensity of magnetic stimulation in % of MT (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), inter-train interval (30 s), and total number of stimulation sessions (21). Thus, in each stimulation session, 2000 TMS pulses were given, with a total of 42,000 pulses per treatment course. Sham rTMS was similarly administered using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus (Magstim Co. Ltd., UK). The clinical status and technical data of the application, including the temperature of the stimulation coil, were observed throughout the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for the rTMS treatments, and EMG Medelec Synergy was used to evaluate the MT.

2.4. Statistical analysis

Statistical software from StatSoft, Inc. (2011), the STATISTICA (data analysis software system) version 10, was used for data analysis. Owing to the normal distribution of scores (the Shapiro–Wilk W test was used to test for normality), the data were described and processed using parametric statistics. To compare the overall effect of treatment over time for the 2 groups, repeated measures analysis of variance (ANOVA) were performed on the number of cigarettes smoked with group (active versus sham) as the between subject factor and time as the within-subject factor, significance level set at $p < 0.05$. An independent t-test was used to compare the demographics, the number of nicotine cigarettes consumed, and the clinical characteristics of the two groups, and a paired t-test was used to evaluate ongoing changes in the scales and number of nicotine cigarettes smoked. The potential relationship between the ongoing changes in the consumption of cigarettes and negative and depressive symptoms was assessed using the Pearson correlation.

3. Results

3.1. Characteristics of the evaluated group

A total of 102 patients were assessed for eligibility. The group selected for evaluation included 40 right-handed male patients. The excluded patients ($N = 62$) did not meet inclusion criteria ($N = 45$) or refused to participate ($N = 17$). Of the 40 selected patients, 3 patients dropped out before beginning the rTMS series because they refused to participate and 2 patients (one patient from each group) were excluded after randomization during rTMS treatments: 1 for headache (active rTMS) and 1 for failure to cooperate (sham rTMS). With the exception of 1 case of headache (completely recovered with common analgesics), no adverse events were observed during either form of stimulation. For an overview of the clinical trial, see Fig. 1. There was no difference in number of cigarettes smoked per day between the active and sham groups at baseline. The groups also did not differ in terms of demographic or clinical characteristics; see Table 1. The antipsychotic and mood-stabilizing drug profile for the active and the placebo stimulation groups (18/17), respectively, were as follows: amisulpride 1/1, aripiprazole 1/2, clozapine 1/1, clozapine + lamotrigine 1/0, haloperidol 1/0, olanzapine 4/3, olanzapine + amisulpride 1/1, olanzapine + risperidone 1/1, quetiapine 1/3, risperidone 3/2, risperidone + aripiprazole 1/0, ziprasidone 0/2 and zotepine 2/1. No difference in medication of benzodiazepines was found.

3.2. Nicotine cigarette consumption: a comparison between active and sham rTMS groups

The decrease of cigarette usage was statistically significant with significant interaction between treatment type and cigarette usage

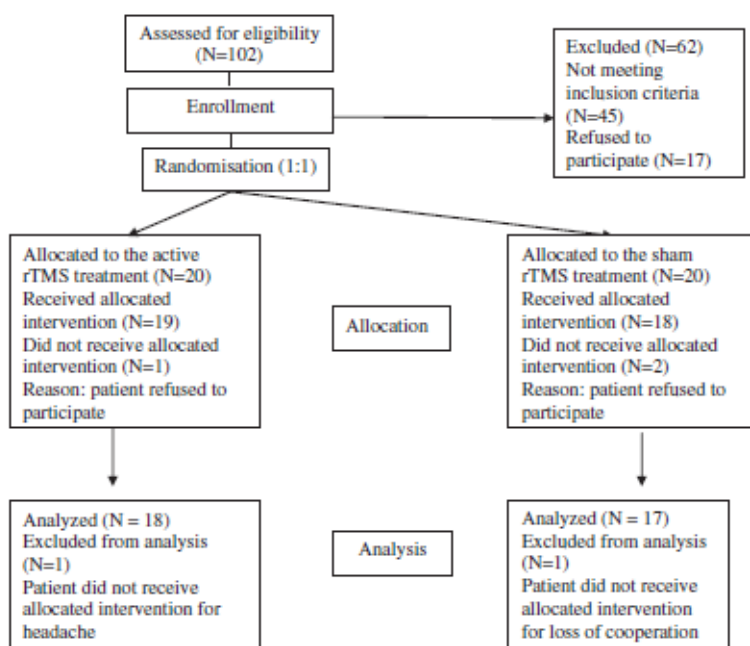


Fig. 1. Flowchart.

Table 1
Comparison of demographic and clinical data of the groups treated with active and sham rTMS.

	Active rTMS group		Sham rTMS group		Statistical analysis
	N	18	17		
Demographic data					
Age (years, mean, std. dev.)		30.40 ± 6.56	34.58 ± 10.66		NS*
Education (years, mean, std. dev.)		12.00 ± 1.59	12.17 ± 1.80		NS*
Duration of schizophrenia (years, mean, std. dev.)		3.81 ± 3.35	4.13 ± 5.71		NS*
Diagnoses (ICD-10)					
Disorganized schizophrenia	1		2		NS**
Simplex schizophrenia	3		2		NS**
Concomitant medication					
First generation antipsychotics (yes/no)	1/17		0/17		NS**
Second generation antipsychotics (yes/no)	17/1		17/0		NS**
Anticholinergics (yes/no)	0/18		0/17		NS**
Mood stabilizers (yes/no)	1/17		0/17		NS**
Combinations (yes/no)	3/15		1/16		NS**
Chlorpromazine equivalent dose (mean, std. dev.)		214.16 ± 177.29	264.00 ± 148.52		NS*
Number of nicotine cigarettes smoked per day (mean, std. dev.)		18.56 ± 6.68	19.06 ± 8.64		NS*
Duration of nicotine cigarette smoking in years (mean, std. dev.)		13.42 ± 1.51	15.34 ± 2.14		NS*
Baseline psychopathology					
Positive subscale PANSS score (mean, std. dev.)		8.33 ± 2.14	8.31 ± 1.89		NS*
Negative subscale PANSS score (mean, std. dev.)		23.61 ± 4.72	20.69 ± 4.54		NS*
General subscale PANSS score (mean, std. dev.)		31.72 ± 6.06	31.92 ± 5.33		NS*
Total PANSS score (mean, std. dev.)		63.67 ± 10.84	60.92 ± 9.96		NS*
MADRS total (mean, std. dev.)		12.72 ± 4.36	10.62 ± 3.53		NS*
CDSS total (mean, std. dev.)		1.03 ± 0.82	1.14 ± 1.56		NS*
Post-stimulation psychopathology					
Positive subscale PANSS score (mean, std. dev.)		7.61 ± 1.15	8.00 ± 2.08		NS* active rTMS; NS*** placebo rTMS; NS***
Negative subscale PANSS score (mean, std. dev.)		16.61 ± 5.72	18.92 ± 2.72		NS* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; NS***
General subscale PANSS score (mean, std. dev.)		24.06 ± 3.81	28.69 ± 4.63		p < 0.01* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; NS***
Total PANSS score (mean, std. dev.)		48.28 ± 9.55	55.61 ± 7.76		p = 0.03* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; NS***
MADRS total (mean, std. dev.)		4.78 ± 2.88	8.46 ± 3.50		p < 0.01* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; NS***
CDSS total (mean, std. dev.)		0.92 ± 0.78	1.09 ± 1.51		NS* active rTMS; NS*** placebo rTMS; NS***

PANSS: the Positive and Negative Syndrome Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CDSS: the Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

* Independent t-test.

** Chi-square-test; paired t-test.

*** Comparison of ongoing changes in scales (post-stimulation vs. baseline psychopathology).

in time ($p < 0.001$ both for within subject changes in smoking and smoking \times treatment interaction); overall statistical significance of between subjects' effect of treatment was $p = 0.067$.

3.3. Nicotine cigarette consumption in active rTMS group

Patients who underwent active rTMS smoked statistically significantly fewer cigarettes as early as the second week of the stimulation. In the course of active rTMS, the total number of cigarettes smoked decreased by 12.93% of the original number; see Table 2.

3.4. Nicotine cigarette consumption in sham rTMS group

No statistically significant change in the number of cigarettes smoked was found in the patients who underwent sham rTMS.

Throughout sham rTMS, the total number of cigarettes smoked increased by 1.03% compared to the initial state; see Table 3.

3.5. Impact of changes in psychopathology on cigarette consumption during rTMS treatment

Neither the active nor sham rTMS group of schizophrenia patients showed a statistically significant correlation between the change (i.e., the initial score minus the final score divided by the initial score of a particular subscale) in schizophrenic (i.e. PANSS total score, PANSS subscales of positive, negative, and general psychopathology) or depressive symptoms (total scores in MADRS and CDSS) and the change in the number of cigarettes smoked throughout three weeks of stimulation treatment.

Table 2
Total number of cigarettes smoked and their percentage change in active rTMS group.

	Total number of cigarettes smoked		Percentage change compared to the state before rTMS (day-7 to 0)		Statistical comparison* to the state before rTMS (day-7 to 0)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
Before rTMS (day-7 to 0)	18.56	6.68	–	–	–	–
After rTMS (days 1 to 7 of active stimulation)	17.51	6.14	–4.92%	8.92	2.49	0.02
After rTMS (days 8 to 14 of active stimulation)	15.94	5.33	–12.50%	16.13	3.83	<0.01
After rTMS (days 15 to 21 of active stimulation)	14.41	5.24	–21.36%	19.37	5.11	<0.01
After rTMS (days 1 to 21 of active stimulation)	15.95	5.48	–12.93%	13.80	4.28	<0.01
Follow-up (days 14 to 21 after the end of stimulation)	14.58	5.17	–21.45%	20.24	4.80	<0.01

S.D.: standard deviation.

* Paired t-test.

Table 3

Total number of cigarettes smoked and their percentage change in sham rTMS group.

	Total number of cigarettes smoked		Percentage change compared to the state before rTMS (day-7 to 0)		Statistical comparison* to the state before rTMS (day-7 to 0)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
Before rTMS (day-7 to 0)	19.06	8.64	–	–	–	–
After rTMS (days 1 to 7 of sham stimulation)	19.77	11.10	+ 1.83%	22.37	–0.47	0.64
After rTMS (days 8 to 14 of sham stimulation)	19.83	10.65	+ 2.28%	18.96	–0.60	0.56
After rTMS (days 15 to 21 of sham stimulation)	19.25	9.64	+ 1.00%	9.52	–0.35	0.73
After rTMS (days 1 to 21 of sham stimulation)	19.61	10.35	+ 1.03%	16.31	–0.51	0.62
Follow-up (days 14 to 21 after the end of stimulation)	19.35	9.58	+ 0.17%	0.09	–0.56	0.59

S.D.: standard deviation.

* Paired t-test.

4. Discussion

The primary aim of our study was to determine the potential of high-frequency (10 Hz) rTMS applied over the left DLPFC to reduce the consumption of cigarettes in schizophrenia patients. Our results show that active rTMS had a trend to reduce the consumption of cigarettes in schizophrenia patients compared to sham rTMS. The number of cigarettes smoked decreased by almost 13% in patients treated with active rTMS during a three-week stimulation therapy and this reduction reached a statistical significance level. In contrast, the consumption of cigarettes remained practically unchanged in patients treated with sham rTMS. Furthermore, the effect of rTMS on the reduction of the number of cigarettes smoked was already observed after the first week of stimulation. This corresponds to a recent finding that the anti-craving effect of rTMS appears after only one stimulation session (Li et al., 2013). The follow-up observation after the end of rTMS treatment proved that the positive effect of rTMS on the reduction of the number of cigarettes smoked lasts at least three weeks after the end of rTMS.

The results are similar to the conclusions of previous study which reported the positive effect of high-frequency rTMS on tobacco craving in schizophrenic patients (Wing et al., 2012a,b). Our study however measured nicotine consumption and had larger sample size (35 versus 15). The rTMS parameters were also different. While we stimulated the left DLPFC at 10 Hz frequency, Wing's study used bilateral prefrontal stimulation at 20 Hz (Wing et al., 2012a,b).

High-frequency rTMS over the left DLPFC has a repeatedly confirmed antidepressant effect (Dell'Osso et al., 2011) and also probably, with some caution regarding to the last published schizophrenia trials conclusions, especially 10 Hz frequency stimulation directed on the left DLPFC, alleviates the severity of negative symptoms of schizophrenia (Dlabac-de Lange et al., 2010; Freitas et al., 2009). While the effect of rTMS on negative schizophrenia symptoms is independent of its effect on the depressive symptoms in schizophrenia patients (Hajak et al., 2009), the anti-craving effect of rTMS has not yet been researched in this sense. Our findings suggest the rTMS efficacy in reducing the number of cigarettes smoked is independent of its effect on the change in either depressive or negative symptoms of schizophrenia. Therefore, we may conclude that the anti-craving and anti-consumption effect of high-frequency rTMS may be relatively specific and not only secondary to rTMS efficacy on schizophrenic symptoms. This corresponds well with the positive effect of rTMS on nicotine craving in healthy persons (Amiaz et al., 2009; Brody and Cook, 2011; Eichhammer et al., 2003; Johann et al., 2003; Li et al., 2013). Similarly, the concordant decrease in the number of cigarettes smoked in patients with schizophrenia stimulated at various frequencies (10 Hz and 20 Hz) may suggest other neurobiological impacts of rTMS than that in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, in which the stimulation at 20 Hz is considered to be less effective than 10 Hz (Dlabac-de Lange et al., 2010).

Our study has two main limitations. The first it is difficult to generalize our findings to the whole population as only men were included in

the study. However, no sex differences in the effects of rTMS have been described before (Matheson et al., 2010). Then we used only self-evaluated questionnaires to record the number of cigarettes smoked, however no objective scales to measure tobacco craving nor measures of breath carbon monoxide (CO) were employed. While craving is often not assessed in clinical trials, the participants in our study were non-treatment seeking, so these scales would have been good to have in addition to the number of cigarettes that were being smoked.

In spite of the deficiencies, this is the first study trying to evaluate the anti-nicotine cigarette consumption effect of rTMS and its relation to the change in negative or depressive symptoms in schizophrenia patients. We may conclude that high-frequency rTMS applied over the left DLPFC has the potential to decrease the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients, an effect that lasts at least three weeks after the end of rTMS treatment. The effect is independent of change in negative or depressive symptoms of schizophrenia.

Acknowledgments

This work was supported by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic).

References

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;11:239–44.
- Amiaz R, Levy D, Vainger D, Grynhaus I, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009;104(4):653–60.
- Brody A, Cook I. Manipulation of cigarette craving with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2011;70(8):702–3.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:71–83.
- Dell'Osso R, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Borlotoussi S, et al. Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:167–77.
- Dlabac-de Lange J, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411–9.
- Eichhammer P, Kharraz JM, Binder H, Pittrow D, Wodatz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):951–3.
- Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Campodon JA, Pascual-Leone A. Neuro-modulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse* 2010;45:1766–86.
- Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:559–74.
- Fitzgerald P, Daskalakis Z. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2008;53(9):567–76.
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11–24.
- Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2009;34:1157–63.

- Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in nicotine dependence. *Psychiatry Prax* 2003;30:129–31.
- Kay SR, Huzbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:27–32.
- Li X, Hartwell KJ, Owens M, LeMatty T, Borkardt JJ, Halon CA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry* 2013;73:714–20.
- Lo S, Heishman S, Raley H, Wright K, Wehning H, Moolchan E, et al. Tobacco craving in smokers with and without schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;127(1–3):241–5.
- Matheson SI, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr Res* 2010;118:201–10.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Olinic A, Young D, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997;42(1):1–5.
- Pachas GN, Cather C, Pratt SA, Hoepfner B, Nino J, Carlini SV, et al. Varenicline for smoking cessation in schizophrenia: safety and effectiveness in a 12-week, open-label trial. *J Dual Diagnosis* 2012;8:117–25.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 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. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22–33.
- Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:554–60.
- Wing VC, Wass C, Soh D, George TP. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Addict Rev* 2012;1248:89–106.
- Wing VC, Bacher I, Wu B, Daskalakis Z, George T. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012b;139(1–3):264–6.
- Wing VC, Barr MS, Wass CE, Lipsman N, Lozano AM, Daskalakis Z, et al. Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimul* 2013;6(3):221–30.

6.6 Má repetitivní transkraniální magnetická stimulace pozitivní efekt na pracovní paměť a neuronální aktivaci při léčbě negativních příznaků schizofrenie?

Komentář:

Tato studie se zabývá efektem vysokofrekvenční rTMS na kognitivní funkce, konkrétně na pracovní paměť, u pacientů se schizofrenií a také její schopností působit neuronální aktivaci zaznamatelnou zobrazovacími metodami (konkrétně fMRI).

Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů se schizofrenií na stabilní antipsychotické medikaci, kteří byli rozděleni do dvou skupin. První z nich (N=19) absolvovala aktivní rTMS, druhá (N=11) pak shamovou stimulaci. Stimulační parametry byly následující: stimulovali jsme oblast levého DLPFC stimulační frekvencí 10 Hz a intenzitou 110% individuálního RMT, délka trainu byla 10 sekund, délka intertrainu 30 sekund, celkový počet pulsů během sezení 1500, stimulačních sezení bylo celkem 15 ve třech týdnech (každý pracovní den jedno). Kromě hodnocení psychopatologie pomocí škály PANSS bylo u pacientů před stimulací a po ní provedeno neuropsychologické vyšetření s použitím Testu slovní plynulosti (Verbal fluency task – VFT) a také provedeno vyšetření fMRI.

Na konci studie došlo v aktivní skupině k signifikantnímu zlepšení výkonu ve VFT, signifikantnímu poklesu závažnosti psychopatologie v celkovém skóre PANSS, negativní subškále PANSS i všeobecné subškále PANSS. V shamové skupině došlo rovněž k signifikantnímu zlepšení výkonu ve VFT, dále k signifikantnímu poklesu závažnosti psychopatologie v celkovém skóre PANSS (byť nižšímu než u aktivního rTMS) a všeobecné subškále PANSS, nikoli však negativní subškále PANSS. Při vzájemném porovnání obou skupin nebyl rozdíl ve zlepšení výkonu ve VFT, oproti tomu byl signifikantní rozdíl ve snížení závažnosti psychopatologie v celkovém skóre PANSS a negativní subškále PANSS ve prospěch aktivní rTMS. Během kognitivního úkolu ve fMRI došlo k aktivaci v oblasti frontálního cingula (Brodmanova oblast 24) a v levém DLPFC (Brodmanova oblast 9 a 46). Nebyl však rozdíl v její aktivaci před rTMS a po ní ani mezi skupinami.

Podařilo se tedy potvrdit, že vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC snižuje závažnost negativních příznaků, neovlivňuje však dle našich výsledků zásadně pracovní paměť (změny ve VFT lze přikládat nejspíše efektu zácvičku vzhledem k tomu, že byl stejný v aktivní i

shamové skupině). Zároveň také rTMS dle našich výsledků významně neovlivňuje úroveň aktivace neuronálních sítí. Toto je v souladu s převažující literaturou, i když byla publikována metaanalýza čtyř studií využívajících jiného způsobu testování pracovní paměti, která ukázala prokognitivní efekt rTMS u pacientů se schizofrenií (Brunoni et Vanderhasselt, 2014). Velká recentně publikovaná studie, do níž bylo zařazeno 156 pacientů se schizofrenií, však neprokázala prokognitivní efekt aktivní rTMS ve srovnání se shamovou stimulací, i když byly testovány různé kognitivní domény, nejen pracovní paměť (Hasan et al., 2016a). Zmiňovaná doporučení k terapeutickému využití rTMS neuvádějí žádný komentář ohledně případné léčby kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií pomocí této metody, stejně jako doporučení česká (Lefaucheur et al., 2014; Češková et al. in Raboch et al., 2014).

Přikryl, Radovan – Mikl, Michal – Přikrylová Kučerová, Hana – **Ustohal, Libor** – Kašpárek, Tomáš – Mareček, Radek – Vrzalová, Michaela – Češková, Eva – Vaníček, Jiří. Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia? *Neuroendocrinology Letters* 2012; 33(1): 101-108.

IF=0,932

Autorský podíl: 20%

Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia?

Radovan PŘIKRYL^{1,2,5}, Michal MIKL^{1,3,6}, Hana PŘIKRYLOVÁ KUČEROVÁ^{1,2,5},
Libor USTOHAL^{1,2,5}, Tomáš KAŠPÁREK^{1,2,5}, Radek MAREČEK^{1,3,6},
Michaela VRZALOVÁ^{2,5}, Eva ČEŠKOVÁ^{1,2,5}, Jiří VANÍČEK^{4,6}

¹ Ceitec-Masaryk University Brno, Czech Republic

² Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

³ Department of Neurology, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

⁴ Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

⁵ University Hospital Brno, Czech Republic

⁶ St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

Correspondence to: Radovan Prikryl
Department of Psychiatry University Hospital Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic.
TEL: +420 5 3223 2055; FAX: +420 5 3223 3706; E-MAIL: radovan.prikryl@post.cz

Submitted: 2011-11-16 *Accepted:* 2011-12-06 *Published online:* 2012-00-00

Key words: **cognitive functions; fMRI; neuronal activation; negative symptoms; repetitive transcranial magnetic stimulation; schizophrenia; working memory**

Neuroendocrinol Lett 2012;33(1):101-108 PMID: ----- NEL330112AXX © 2012 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

OBJECTIVE: The objective of the study was to find out whether, under the conditions of a double-blind, placebo coil controlled study, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) over the left prefrontal cortex will show positive effects on working memory with simultaneous assessment of respective changes in neuronal activation.

RESULTS: Stimulation treatment led to a reduction of seriousness of negative schizophrenia symptoms in both comparative groups. However, mutual comparison of real (n=19) and sham (n=11) rTMS, respectively, has shown that the effect of real rTMS was statistically significantly higher compared with placebo stimulation. During stimulation treatment an improvement in working memory performance was also found. No statistically significant difference between the real and placebo sham rTMS, respectively, was established. The rate of neuronal activation did not change at all during rTMS treatment.

CONCLUSIONS: From clinical point of view rTMS seems to be a well-tolerated neurostimulation method for treatment of negative schizophrenia symptoms with favourable of impact on cognitive functions.

To cite this article: Neuroendocrinol Lett 2012;33(1):101-108

ORIGINAL ARTICLE

INTRODUCTION

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) represents a promising therapeutic method for influencing negative symptoms of schizophrenia, thanks to its unique ability to modulate the neuronal activity of the cortical cerebral areas and neuronal spheres that are included in the pathophysiology of schizophrenia, both directly and indirectly by means of trans-synaptic transfer (Prikryl *et al.* 2011a;b). During treatment of negative schizophrenia symptoms the high-frequency (10Hz) rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) area has been proven to be particularly useful (Dlabac *et al.* 2010). The hypofunction of the left DLPFC is simultaneously considered a neuronal correlate of several cognitive deficit domains in schizophrenia, e.g. working memory, verbal fluency and executive functions (Lui *et al.* 2010; Dusek *et al.* 2011). While it is known that high frequency rTMS over the left DLPFC area is able to modify hypofrontality, its effect on cognitive functions remains ambiguous (Guse *et al.* 2010).

Therefore, during treatment of negative schizophrenia symptoms by means of high-frequency rTMS over the left DLPFC area, a question arises if, in addition to the influence on negative symptoms, rTMS also shows an effect on certain parameters of cognitive schizophrenia deficit. The theoretical justification of such efficacy may be particularly seen in the fact that the negative symptoms and cognitive deficit share a series of common characteristics. The relevance of negative symptoms correlates positively with cognitive deficit rate in patients with schizophrenia. Negative symptoms are considered by some authors to be a result of the basic cognitive deficit, manifested on the level of behavior (Carpenter *et al.* 1988; Andreasen *et al.* 1997). In addition, it seems that they may have a common or at least similar pathogenesis. Actually, most of the functional neuroimaging studies ascribe the etiopathogenesis of negative symptoms and cognitive schizophrenia deficit, especially working memory, executive functions or verbal fluency, to a disturbed left DLPFC function (Callicott *et al.* 2000), and possibly that of the medial prefrontal cortex (Delamilliere *et al.* 2000). Also, a deficit of dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex, which results in disruption of signal transfer due to dysfunctional, up-regulated dopamine D₁ receptors, is considered a probable etiopathogenetic base of negative symptoms and cognitive schizophrenia symptoms (Weinberger *et al.* 1988; Abi-Dargham 2002).

It is therefore relatively surprising that there is very little experience with the rTMS effect on cognitive functions compared with negative schizophrenia symptoms treatment. With the exception of the work of Mittrach, who is the only one who primarily focused on cognitive functions within the scope of rTMS tolerance assessment during schizophrenia treatment (Mittrach *et al.* 2010), it is only possible to arise from partial results of five studies whose principal objective was, however, to

verify rTMS efficacy in negative schizophrenia treatment and in which cognitive functions were assessed only within the scope of secondary tasks of those studies (Cohen *et al.* 1999; Rollnik *et al.* 2000; Holi *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Novak *et al.* 2006). In addition, the principal objective of the research did not involve procognitive rTMS effects but rather in an answer to a question whether rTMS disrupts cognitive functions. The only study dealing with the direct impact of rTMS on cognitive schizophrenia deficit was a study of Mohr who, despite previous studies, did not primarily concentrate on the impact on schizophrenia symptoms but only compared possible procognitive effects of rTMS compared with efficacy of computer rehabilitation of cognitive schizophrenia deficit (Mohr *et al.* 2006). Studies aimed at the impact of high-frequency rTMS, administered over the left DLPFC, on cognitive schizophrenia deficits did not show a positive effect on cognitive functions in most cases (Holi *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Mohr *et al.* 2006; Novak *et al.* 2006). An open, pilot study found improvement of cognitive functions during stimulation treatment, however, statistical significance was only reached by delayed visual reproduction (Cohen *et al.* 1999). On the other hand, a single blind, placebo "sham" controlled study found only a trend toward reduction of cognitive deficit in cases of real stimulation, but without any statistical difference between real and inefficient sham stimulation (Rollnik *et al.* 2000). A similar conclusion was also found by a double blind study assessing primarily the effect of high frequency rTMS over the left DLPFC area on cognitive functions. It did not detect any statistically significant deterioration of cognitive performance during rTMS treatment, on the contrary, in the patients treated with real rTMS a trend toward improvement in performance in executive functions, correlating with psychopathology, was found (Mittrach *et al.* 2010).

During treatment of negative schizophrenia symptoms by means of high frequency rTMS over the left DLPFC area, positive effects of stimulation on disturbed prefrontal cortex metabolism is considered to be one of the possible mechanisms of action. However, the performed studies have not found any such evidence. Actually, a combination of functional neuroimaging methods with rTMS treatment of negative symptoms has only been used in two studies. The first of them was a small open study with six patients in whom cerebral perfusion tested with the activation cognitive paradigm using the Wisconsin card sorting test (WCST) and one-photon emission computer tomography (SPECT) was measured. Even if a statistically significant decrease in seriousness of negative symptoms occurred, the clinical effect of such a change was assessed as small and hypofrontality, demonstrated by means of SPECT, did not change at all during treatment (Cohen *et al.* 1999). The other work was a double blind study with a sham coil, in which cerebral perfusion was also measured by means of SPECT in order to be able to establish whether rTMS

influences regional blood flow through the brain. In patients treated with real rTMS more sizable decrease in negative schizophrenia symptoms occurred in comparison with placebo stimulation, however, the SPECT data analysis did not reveal any significant changes in the regional cerebral perfusion connected with real or placebo stimulation (Hajak *et al.* 2004).

As far as the authors know, no double blind study aimed at evaluation of high frequency rTMS over the left DLPFC on cognitive schizophrenia deficit in combination with functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been carried out. The principal objective of the study was to find out whether, under conditions of a double-blind, placebo coil controlled study, high frequency rTMS over the left DLPFC would have a positive effect on working memory, as assessed by means of the Verbal Fluency Test (VFT), an important parameter of cognitive schizophrenia deficit with simultaneous examination of the respective changes of neuronal activation by means of fMRI.

METHODS

Group parameters

The evaluated group included 30 patients (males) who were admitted to hospital, due to schizophrenia, at the Psychiatric clinic of the Faculty of Medicine of Masaryk University and Faculty Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of Diseases, revision 10 (ICD-10) and diagnostic research criteria and who were stabilized long-term (for at least 6 weeks) on antipsychotics, with significant negative symptoms without other psychiatric comorbidity such as mood, anxiety or personality disorders and had no contraindications to magnetic resonance examination were included in the study. The diagnosis was verified by two independent experienced psychiatrists. The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years. Patients who had a neurological disease (including epilepsy or an abnormal EEG record), cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, systemic autoimmune disease, psychoactive drug abuse including alcohol or acute risk of suicide at screening or in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified using a toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines and opioids. Only those patients who signed an informed consent document and who had no contraindication for rTMS were included in the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

Study procedures and treatment design

The evaluated group was divided in two subgroups using a random number generator. The first subgroup (19 patients) received real rTMS and the second sub-

group (11 patients) received sham rTMS. Both forms of rTMS treatment were performed on workdays, i.e. 5 times a week, until completion of 15 procedures. During the stimulation therapy, patients remained on their prescribed antipsychotic medication. The working memory performance was assessed by an experienced neuropsychologist before and after rTMS treatment using the VFT (letters N, K, P) (Prescott *et al.* 2006). The severity of psychopathological symptoms before and after treatment was evaluated using the PANSS scale (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay *et al.* 1987). At the same times (before and after rTMS treatment) patients underwent a fMRI investigation. The evaluation of the psychopathology, working memory, fMRI data processing and performance of rTMS were mutually blinded.

Method of performance of rTMS

The rTMS treatment commenced with determination of the patient's motor threshold (MT) and localization of the site of stimulation. Motor threshold is determined using the electromyograph (EMG) in the musculus abductor pollicis brevis l. dx. Determination of MP is defined as the lowest stimulation activity that causes at least 5 motor potentials with an amplitude at least 50 mV in 10 single impulses. The actual performance of rTMS is defined by the location of application (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in % of MP (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), duration of impulse series (10 s), interval between sequences (30 s) and the total number of applied stimuli (1500). The clinical status and technical data of the application including temperature of the stimulation coil were observed over the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for rTMS, and EMG MedelecSynergy was used for evaluation of the motor threshold. Sham stimulation was carried out in a similar manner by using a sham coil system without induction of a magnetic field. The sham procedure elicited no tactile sensation at the site of stimulation and guaranteed that no substantial cortical stimulation occurred.

Method of fMRI investigation: VFT activation task

A silent phonemic verbal fluency task (VFT) was used as a language paradigm. We used a block design, with active tasks alternating with periods of rest. Active as well as control blocks lasted 32 seconds. Five blocks of each condition were performed. In the active block, subjects silently generated as many words as possible, beginning with one of the following letters, O, K, P, N, I, that had been presented to them visually through a data projector during the whole active period. During the rest periods (indicated by three asterisks '***') subjects simply relaxed. After scanning, subjects were asked whether they had performed the task successfully. All subjects reported that they generated words for all presented letters.

Method of fMRI investigation: acquisition parameters

Imaging was performed on a 1.5 T MR scanner (Siemens Symphony – Erlangen, Germany) equipped with a Numaris 4 System (MRease). Each subject underwent the same fMRI examination twice – before and after rTMS. The functional images were acquired using a gradient echo, echoplanar (EPI) sequence with the following parameters: TR (scan repeat time) = 4 520 ms, TE=40 ms, FOV=220 mm, flip angle 90°, matrix size 64 × 64, slice thickness 3.5 mm, 32 transversal slices per scan, 71 scans per each functional measurement (7 scans per each block and one dummy scan at the beginning of acquisition). High-resolution anatomical T1-weighted images, which served as a matrix for the functional imaging, were acquired using a 3D sequence with the parameters: TR=1 700 ms, TE=3.96 ms, FOV=246 mm, flip angle 15°, resolution 256 × 256 resampled to 512 × 512, slice thickness 1.17 mm, 160 sagittal slices. The subjects were instructed to remain still while in the scanner.

Method of fMRI data statistical analysis

The data was analyzed using SPM5 software (Functional Imaging Laboratory, the Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology at University College London, UK) running under Matlab 7.6 (Mathworks Inc., USA). The following pre-processing was applied to each subject's time series of fMRI scans: realignment and unwarping of functional scans to correct for head movement; normalization to fit into a standard anatomical space (MNI), and spatial smoothing using a Gaussian filter with a FWHM of 8 mm. The voxel size generated from the above acquisition parameters was resampled to 3 × 3 × 3 mm. To determine the brain regions that showed significant activation with respect to active periods, a General Linear Model (GLM) as implemented in the SPM5 was used. The experimental stimulation time-course was convolved with a canonical hemodynamic response function. A high-pass filter with a cut-off at 128 s and an autoregressive model to estimate serial correlations were used within the GLM. The movement parameters obtained during realignment were used as nuisance variables (regressors of no interest) in the design matrix. Statistical parametric maps with t-statistics were computed to assess the effects of activation (BOLD signal increase) with respect to the active condition. Corresponding contrast files were carried out in the second-level analyses. We used a random-effect analysis as implemented in the SPM5 to assess the effect of real rTMS. This was performed using a flexible factorial design (ANOVA) with three factors – subject, group, and condition. The group factor indicated the presence to group with real or sham rTMS. The condition factor indicated whether the functional measurement was performed before or after rTMS. These factors, interaction group × condition, and the covariate (behavioral VFT) were used in the design matrix. We were interested in the effect of interaction.

The results were assessed using cluster-level inference at the $p < 0.05$ level of significance, FWE corrected.

RESULTS

Characteristics of the evaluated group

The evaluated group included in total 30 patients (males). Toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines and opioids was negative in all patients. All patients fulfilled the inclusion criteria for the study and no contraindications for rTMS and fMRI were found. All participants signed an informed consent document for the study.

Demographic data of the real rTMS group

The real rTMS group included 19 patients (mean age 30.47 years; SD=9.19) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 10.63 years; SD=2.52) and mean duration of disease (4.05 years; SD=1.51). The mean daily dose of antipsychotics was 328.95 mg (SD=143.44) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

Demographic data of the sham rTMS group

The sham rTMS group included 11 patients (mean age 34.55 years; SD=10.57) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 11.09 years; SD=1.51) and mean duration of disease (4.18 years; SD=1.89). The mean daily dose of antipsychotics was 304.55 mg (SD=140.01) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

Comparison of demographic data of real and sham rTMS groups

No statistically significant differences were found between the demographic data of the two groups of patients (see Table 1).

Characteristics of the working memory performance and the clinical status of the real rTMS group

Table 2 shows the mean scores on the VFT and PANSS before and after rTMS in the real rTMS group. A statistically significant increase in the mean VFT score and statistically significant reduction of severity of the negative, general and total symptoms of schizophrenia occurred in the real rTMS group. The rate of positive symptoms of schizophrenia remained unchanged (see Table 2).

Characteristics of the working memory and the clinical status of the sham rTMS group

Table 3 shows the mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the sham rTMS group. A statistically significant increase in the mean VFT score and statistically significant reduction of severity of general and total symptoms of schizophrenia occurred in the sham rTMS group. The intensity of the negative symptoms of schizophrenia was not statistically significantly

reduced. The rate of positive symptoms of schizophrenia remained unchanged (see Table 3).

Comparison of the size of ongoing changes of the working memory and the clinical status between the real and sham rTMS groups

Compared to sham rTMS, real rTMS caused a statistically significantly higher reduction in the severity of negative and total symptoms of schizophrenia. On the other hand, no difference was found with respect to the VFT; positive and common symptoms of schizophrenia (see Table 4).

Comparison of the size of ongoing changes of the neuronal activations between the real and sham rTMS groups

Figure 1 shows patterns of neuronal activations before and after stimulation treatment in the real and sham rTMS group. When VFT was burdened by the cogni-

tive paradigm, the neuronal areas of the frontal cingulum were activated (Brodmann area 24) and the left DLPFC cortex (Brodmann area 9 and 46). No statistically significant differences in the neuronal activation size during rTMS treatment neither in real nor in sham rTMS groups were found.

DISCUSSION

The objective of the study was to establish whether high frequency rTMS, applied over the left DLPFC area, shows, in addition to reduction in seriousness of negative schizophrenia symptoms, a potential to positively modulate working memory capacity. Its advantage lies in the fact that it does not concentrate on behavioral data only, but also on possible changes in the neuronal activation detected by means of fMRI using VFT as a cognitive paradigm.

Tab. 1. Comparison of demographic data of the groups treated with real and sham rTMS.

	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
Age (years)	30.47	9.19	34.55	10.57	0.97	0.33
Education (number of years)	10.63	2.52	11.09	1.51	1.21	0.23
Duration of schizophrenia (years)	4.05	1.51	4.18	1.89	0.09	0.93
Daily dose of antipsychotics (in mg CHLO EQ.)	328.95	143.44	304.55	140.01	0.37	0.72

* Mann-Whitney U Test

Tab. 2. Mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the real rTMS group.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
VFT	37.95	14.54	44.68	14.78	2.96	0.01
Positive subscale PANSS	8.16	1.80	7.79	1.27	1.35	0.18
Negative subscale PANSS	23.16	5.11	16.26	5.79	3.72	0.01
General subscale PANSS	33.05	6.09	26.84	5.69	3.29	0.01
Total PANSS	64.37	9.70	50.89	14.78	3.70	0.01

* Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS
VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Tab. 3. Mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the sham rTMS group.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
VFT	37.82	9.68	43.82	11.39	2.27	0.02
Positive subscale PANSS	8.09	1.92	8.27	2.28	0.27	0.79
Negative subscale PANSS	22.09	4.18	21.36	4.08	0.94	0.34
General subscale PANSS	33.27	4.65	30.00	4.31	2.60	0.01
Total PANSS	63.45	9.22	59.63	8.10	1.99	0.05

* Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS
VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Tab. 4. Comparison of changes of the mean scores (in percentage reduction) of the VFT and PANSS between the groups treated with real and sham rTMS.

	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison*	
	Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.	Z	p-value
VFT	21.80%	24.66	16.89%	19.44	0.26	0.80
Positive subscale PANSS	-3.09%	11.54	2.58%	16.01	-0.90	0.36
Negative subscale PANSS	-30.25%	17.41	-2.66%	11.20	-3.83	0.01
General subscale PANSS	-17.49%	16.48	-9.47%	9.15	-1.68	0.09
Total PANSS	-20.32%	12.91	-5.56%	8.86	-3.06	0.01

* Mann-Whitney U Test

VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

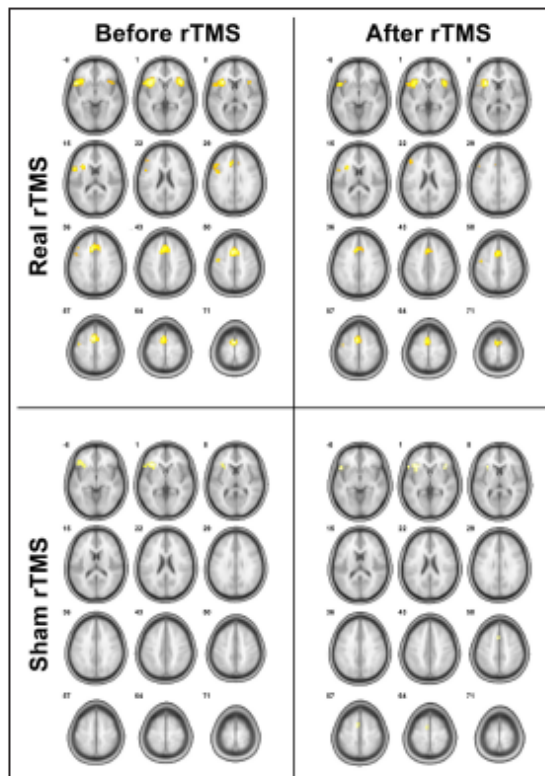


Fig. 1. Patterns of neuronal activations before and after stimulation treatment in the real and sham rTMS group.

Stimulation treatment led to a decrease in negative schizophrenia symptoms in both groups. However, comparison of real and sham rTMS revealed that the effect of real rTMS was statically more significant in comparison to the placebo one. This result indicates a placebo effect which accompanies rTMS in treatment of negative symptoms. Therefore the results of open studies dealing with impact on negative schizophrenia symptoms should be assessed having this fact in mind. Our finding also fully corresponds with conclusions of published

meta-analyses which, based on placebo sham stimulation controlled studies carried out so far, demonstrated a moderate effect of rTMS in treatment of negative schizophrenia symptoms (Freitas *et al.* 2009; Dlabac *et al.* 2010).

Also, from the point of view of cognitive functions in both groups, an improvement of working memory performance, expressed by a statistically significant increase in the average VFT score, occurred during stimulation treatment. However, no statistically important difference between real and placebo sham rTMS was demonstrated during mutual comparison. The results indicate that the improvement of working memory in both real and placebo sham rTMS may be ascribed to the internship effect, which has been repetitively described for the VFT test (Cunje *et al.* 2007). That is, mutual comparisons have shown that high frequency rTMS over the left DLPFC area does not have any potential to significantly improve working memory performance. This finding also corresponds with the conclusions of other published studies which have not demonstrated a clear procognitive effect in schizophrenia (Holi *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Mohr *et al.* 2006; Novak *et al.* 2006). Despite the previous works, we focused exclusively on working memory because its neuronal correlate was exactly the left DLPFC, which was the primary target of stimulation treatment.

The studies on healthy volunteers indicate an interesting finding. Actually, the action of high frequency rTMS over the left DLPFC led to a disruption of cognitive performance in most studies. Exceptions are found only in studies including young volunteers (Evers *et al.* 2001; Huang *et al.* 2005). It is interesting that the age factor also plays an important role in the intensity of the anti-depressive effect of rTMS (Figiel *et al.* 1998; Kozel *et al.* 2000; Janicak *et al.* 2002). The generally higher effect of rTMS is probably induced by higher flexibility and adaptability of the neuronal network in young individuals. Since only young patients were included in our population (the average age of the patients treated with real rTMS was 30 and that of the patients treated with placebo sham rTMS was 34), it can be expected that this fact contributed to the positive impact of rTMS on working memory.

Conclusions from studies dealing with rTMS impact on cognitive functions in treatment of the depressive disorder have mainly observed that high frequency rTMS, administered over the left DLPFC area, does not lead to any disruption of cognitive functions. On the contrary, a series of studies have shown improvement of cognitive deficits during stimulation treatment. The most considerable effect was reached mainly in parameters of memory/executive functions, which means in cognitive domains whose important neurobiological correlate is exactly dysfunction of the prefrontal cortex. The rate of change of cognitive functions in most studies has been connected with the extent of the antidepressive effects of rTMS (Little *et al.* 2000; O'Connor *et al.* 2005), but this is not a rule (Speer *et al.* 2001). It may be rather expected that the improvement of cognitive deficit in depressive disorder is more linked to remission of depressive symptomatology than to possible specific procognitive effects of rTMS.

Unlike the cognitive deficit, it seems that in cases of depression, rTMS does not have sufficient potential to influence cognitive schizophrenia deficits. An explanation is probably seen in the different causes of cognitive deficits in depressive disorder and in schizophrenia. While in case of depressive disorder, cognitive deficit is rather secondary and is, to a large extent, conditioned by the basic symptoms of depressive syndrome, which is particularly supported by its marked improvement after depression subsides (Kuceroová *et al.* 2006). In schizophrenia cognitive deficit is a basic, core manifestation of the disease which does not subside with subsidence of other schizophrenia symptoms (Green *et al.* 1999; Keefe *et al.* 2000; Gold *et al.* 2004).

Our findings in the area of functional neuroimaging are also in accordance with those conclusions, which have been mainly drawn on the basis of neuropsychological testing and respective clinical data. Even when, the VFT was burdened by the cognitive paradigm, the expected cerebral areas were activated (frontal cingulum and the left DLPFC), neither real nor placebo sham rTMS treatment led to significant changes of neuronal activation. This finding supports our behavioral results in the sense that the changes in working memory performance are only caused by the internship effect and that rTMS probably does not have real procognitive potential for working memory parameters. Despite the fact that it was not the area of our research, it may be still expected that rTMS does not show the procognitive effect on other parameters of cognitive schizophrenia deficit either (Mittrach *et al.* 2010).

CONCLUSION

It can be concluded that we have not demonstrated any positive impact of high frequency rTMS, administered over the left DLPFC area, on working memory parameters and the respective changes of neuronal activation detected by means of fMRI. However, we have con-

firmed conclusions of previous works that considered our selected stimulation parameters of rTMS effective for treatment of negative schizophrenia symptoms (Freitas *et al.* 2009; Dlabac *et al.* 2010). From the clinical position, rTMS seems to be a very well tolerated neurostimulation method for treatment of negative schizophrenia symptoms from the point of view of the effect on cognitive functions.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Project MSM 0021622404).

REFERENCES

- 1 Abi-Dargham A, Malawi O, Lombardo I (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci.* **22**: 3708–3719.
- 2 Andreasen NC (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res.* **28**: 105–109.
- 3 Callicott JH, Bertolino A, Matysy VS (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* **10**: 1078–1092.
- 4 Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* **145**: 578–583.
- 5 Cohen E, Bernardo M, Misana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls S (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **67**: 129–130.
- 6 Cunje A, Molloy W, Standish TI, Lewis DI (2007). Alternate forms of logical memory and verbal fluency tasks for repeated testing in early cognitive changes. *International Psychogeriatrics.* **19**: 65–75.
- 7 Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of the media prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry.* **157**: 641–643.
- 8 Dlabac-de Lange JJ, Knegetering R, Aleman A (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* **71**: 411–419.
- 9 Dusek P, Jech R, Havrankova P, Vymazal J, Wackermann J (2011). Theta-burst transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor area decreases variability of temporal estimates. *Neuro Endocrinol Lett.* **32**: 481–486.
- 10 Evers S, Bockermann I, Nyhuis PW (2001). The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport.* **17**: 2915–2918.
- 11 Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S (1988). The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rMS) in refractory depressed patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience.* **10**: 20–25.
- 12 Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* **108**: 11–24.
- 13 Gold JM (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* **72**: 21–28.
- 14 Green MF (1999). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry.* **153**: 321–330.

- 15 Guse B, Falkai P, Wobrock R (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* **117**: 105–122.
- 16 Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P (2004). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med.* **34**: 1157–1163.
- 17 Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukarinen H (2004). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull.* **30**: 429–34.
- 18 Huang CC, Su TP, Shan IK, Wei IH (2004). Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *Journal of Psychiatric Research.* **38**: 513–520.
- 19 Janicak PG, Down SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, Strong MJ, Sharma R, Rosen C, Viana M (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trials. *Biological Psychiatry.* **51**: 659–667.
- 20 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* **13**: 261–276.
- 21 Keefe RS (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds). *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press: 16–50.
- 22 Kozel FA, Nahas Z, deBruux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS (2000). How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **12**: 376–384.
- 23 Kučerová H (2006). Prokognitivní vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) u depresivní poruchy. Rigorózní práce, Praha: 40–69.
- 24 Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, Danielson A, Repella A, Huggins T, George MS, Post RM (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* **13**: 119–124.
- 25 Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu O, Tang H, Yue O, Huang X, Chan RC, Collier DA, Meda SA, Pearson G, Mechelli A, Sweeney JA, Gong Q (2010). Short-term Effects of Antipsychotic Treatment on Cerebral Function in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Revealed by „Resting State“ Functional Magnetic Resonance Imaging. *Arch Gen Psychiatry.* **67**: 783–792.
- 26 Mittrach M, Thünker J, Winterer G, Agelink W, Regenbrecht G, Arends M, Mobascer A, Kim SJ, Wölwer W, Brinkmeyer J, Gaebel W, Cordes J (2010). The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry.* **43**: 110–117.
- 27 Mohr P, Rodriguez M, Novák T, Kopeček M, Horáček J, Hedrychová Y, Záleský R, Kawaciuková R, Preiss M, Seifertová D (2006). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie.* **10**: 7–15.
- 28 Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klirva M, Rodriguez M, Spaniel F, Dockery C, Hoschl C (2006). The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol Lett.* **25**: 209–213.
- 29 O'Connor MG, Jerskey BA, Robertson EM, Brennkemeyer C, Ozdemir E, Leone AP (2005). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cogn. Behav. Neurol.* **18**: 223–227.
- 30 Prescott TJ, Newton LD, Mir NU, Woodruff P, Parks RW (2006). A new dissimilarity measure for finding semantic structure in category fluency data with implications for understanding memory organization in schizophrenia. *Neuropsychology.* **20**: 685–699.
- 31 Prikryl R (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.* **32**: 121–6.
- 32 Prikryl R (2011). Současný pohled na léčbu negativních příznaků schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací. *Čes a slov Psychiatr.* **107**: 160–166
- 33 Rollnik JD, Huber TJ, Mogg H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R (2000). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.* **11**: 4013–4015.
- 34 Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G (2005). Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci.* **29**: 354–357.
- 35 Speer AM, Repella JD, Figueras S (2001). Lack of adverse cognitive effects of 1Hz and 20Hz rTMS at 100% of motor threshold over LPC in depression. *J of ECT.* **17**: 259–263.
- 36 Weinberger DR, Berman KF, Chase TN (1988). Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann NY Acad Sci.* **537**: 330–338.

6.7 Kazuistika pacientky s obsedantně-kompulzivní poruchou a komorbidní depresivní poruchou léčených pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace

Komentář:

Následující pilotní studie z roku 2008 prezentuje snahu o léčbu pacientky s OCD a komorbidní depresivní poruchou pomocí nízkofrekvenční rTMS aplikované na oblast pravého DLPFC. U této oblasti bylo předpokládáno, že může být ideální právě pro léčbu pacientů jak s OCD, tak i depresivní poruchou (byť v indikaci depresivní poruchy byla a dosud je častěji využívána vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC). U naší pacientky došlo po čtyřtýdenní léčbě (celkem 20 sezení) k významnému zmírnění depresivní poruchy, zatímco obsedantně kompulzivní symptomatika byla zmírněna jen nepatrně. Tento výsledek posléze potvrdily i velké kontrolované studie, takže v doporučeních ke klinickému užívání rTMS je uvedeno, že v léčbě depresivní poruchy lze využívat nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC (síla důkazů na úrovni B, tedy pravděpodobně účinná), kdežto pro léčbu OCD nelze prozatím učinit žádný závěr. Autoři doporučení našli devět placebem kontrolovaných studií, do nichž bylo zařazeno alespoň deset pacientů s OCD, kterým byl aktivně stimulován DLPFC. Čtyři z nich mělo pozitivní výsledky, pět negativní. Autoři se na základě těchto rozporuplných výsledků přiklánějí k názoru, že rTMS cílená na oblast DLPFC se v případě OCD neosvědčila, jako nadějnější se dle nich jeví stimulace orbitofrontálního kortexu nebo suplementární motorické arei (SMA) (Lefaucheur et al., 2014). Pro SMA (respektive pre-SMA) svědčila zejména dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie publikovaná v roce 2010 Mantovanim a jeho spolupracovníky. Autoři do ní zařadili 21 pacientů s rezistentní OCD, které léčili nízkofrekvenční rTMS aplikovanou po dobu čtyř týdnů. Na konci studie byl jasný trend favorizující vyšší účinnost aktivní stimulace oproti shamové, byť statisticky nesignifikantní (pokles ve škále Y-BOCS o 25,4% vs. 12,0%) (Mantovani et al., 2010). Recentní studie, která použila obdobné stimulační parametry, avšak zařadila vyšší počet na léčbu rezistentních pacientů – celkem 40, však byla jednoznačně negativní. Počet respondérů v aktivní skupině byl 10,5%, v shamové 20% (Pelissolo et al., 2016). Lze tedy uzavřít, že zatímco se rTMS osvědčila v léčbě depresivní poruchy, v léčbě OCD je její místo stále nejisté.

Ustohal, Libor – Příkryl, Radovan. Kazuistika pacientky s obsedantně-kompulzivní poruchou a komorbidní depresivní poruchou léčených pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace. *Psychiatrie pro praxi* 2008; 9(6): 290-291.

Autorský podíl: 70%

KAZUISTIKA PACIENTKY S OBSEDANTNĚ-KOMPULZIVNÍ PORUCHOU A KOMORBIDNÍ DEPRESIVNÍ PORUCHOU LÉČENÝCH POMOCÍ REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE

MUDr. Libor Ustohal, doc. MUDr. Radovan Příkrýl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je závažné psychické onemocnění, které je mnohdy terapeuticky obtížně ovlivnitelné. Navíc poměrně vysoký počet pacientů s touto poruchou zároveň trpí komorbidní depresí. V posledních letech se v léčbě OCD zkouší i repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Výsledky těchto pokusů jsou zatím rozporuplné a bylo jich provedeno příliš málo k posouzení efektivity rTMS v této indikaci. Naše kazuistika popisuje aplikaci nízkofrekvenční rTMS u pacientky dlouhodobě neúspěšně léčené pro OCD, u které byla zjištěna komorbidní deprese. Stimulaci jsme aplikovali na oblast pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu tak, aby došlo k současnému ovlivnění OCD i depresivní symptomatiky. Na konci léčby došlo k nesignifikantnímu snížení závažnosti příznaků OCD, u komorbidní deprese však bylo dosaženo remise.

Psychiat. pro Praxi 2008; 9(6): 290–291

Úvod

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) patří mezi závažná psychická onemocnění, jež mnohdy výrazně narušují kvalitu života pacientů, kteří jimi trpí. Navíc v literatuře se udává, že nejméně čtyřicet procent pacientů s OCD trpí komorbidní depresivní poruchou, která dále jejich kvalitu života zhoršuje (8).

V léčbě se obvykle doporučuje kombinace farmakoterapie (především vyšších dávek antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu) a psychoterapie (zejména psychoterapie kognitivně-behaviorální). Přesto zůstává nezanecháváne procento pacientů, u nichž tato terapie nepřinese dostatečné zlepšení stavu, proto se hledají i další možnosti léčby. Jednu z nich představuje i repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), která se obvykle dělí na vysokofrekvenční (s frekvencí vyšší než 1 Hz, zpravidla mezi 10 a 20 Hz) a nízkofrekvenční (s frekvencí 1 Hz a méně). Mechanismus účinku této metody je spatřován především v ovlivnění glukózového metabolismu neuronů a neuronální excitability, přičemž vysokofrekvenční stimulace glukózový metabolismus a neuronální excitabilitu zvyšuje, kdežto nízkofrekvenční je snižuje, což bylo prokázáno studiemi se zobrazovacími metodami (9). U duševních poruch, kde byla zjištěna neuronální hypoexcitabilita, se tedy nabízí použití vysokofrekvenční rTMS, naopak u těch, kde byla prokázána hyperexcitabilita, je logické užít nízkofrekvenční stimulaci. Největší zkušenosti v uplatnění rTMS jsou prozatím v léčbě deprese, kde tato metoda prokázala svou účinnost (2, 14).

U léčby OCD pomocí rTMS jsou prozatím výsledky studií méně slibné, i když je z zároveň nutné poznamenat, že jich je také výrazně méně. Greenberg v ro-

ce 1997 poukázal na určitý efekt vysokofrekvenční stimulace pravého (nikoli však levého) prefrontálního kortexu v pilotní studii se dvanácti pacienty trpícími OCD. Toto zlepšení přetrvávalo po jednorázové stimulaci osm hodin (3). Sachdev o čtyři roky později popsal účinnost pravostranné ilevostranné stimulace prefrontálního kortexu u dvanácti pacientů s farmakoresistentní OCD (13). Ve stejném roce však Alonso ve své dvojitě slepé, placebem kontrolované studii neprokázal signifikantní účinnost aktivní stimulace oproti neaktivní (shamové) větvi (1). O dva roky později se Martín pokusil o metaanalýzu do té doby provedených studií. Nalezl však pouze tři studie, z nichž pro účely kvantitativní analýzy mohl využít jen dvě. Na jejich základě nebyl schopn učinit závěr o účinnosti rTMS v léčbě OCD (7). V roce 2006 uveřejnil Mantovani výsledky studie, v jejím průběhu byli pacienti s OCD nebo Tourettovým syndromem stimulováni nízkofrekvenční rTMS zaměřenou tentokrát na suplementární motorickou kůru po dobu dvou týdnů (absolvovali tedy 10 sezení). Na jejím konci bylo prokázáno, že tato léčba přinesla signifikantní klinické zlepšení a normalizaci hyperexcitability v pravé hemisféře (6). O rok později Sachdev ve dvojitě slepé, placebem kontrolované studii s celkem osmnácti pacienty neprokázal, že by rTMS cílená na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu byla účinná v léčbě rezistentní OCD (12).

Uplatněním transkraniální magnetické stimulace v léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy se zabývali i čeští výzkumníci. V roce 2003 popsal Horáček účinnost této metody u pacienta s farmakoresistentní OCD, který podstoupil patnáct aplikací nízkofrekvenční stimulace levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu. Na konci léčby došlo u pacienta k poklesu závaž-

nosti příznaků ve škále Y-BOCS o 32%, die škály CGI byl nemocný hodnocen jako značně zlepšený (4). O rok později pak Příkrýl uveřejnil kazuistiku jiného pacienta s OCD, který k vyloučení případného placebo efektu nejprve podstoupil po dobu dvou týdnů neaktivní (shamovou) stimulaci, aby posléze absolvoval stejný počet sezení aktivní nízkofrekvenční (1 Hz) stimulace o intenzitě 110% motorického prahu trvající vždy 20 minut a cílená na oblast levého prefrontálního kortexu. Ke zlepšení psychopatologie (o 36% ve škále Y-BOCS) došlo až po aktivní stimulaci (11). Po těchto slibných kazuistických sděleních však v roce 2007 Praško zveřejnil dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii, ve které bylo 33 pacientů (z nichž tři na počátku studie odstoupili) rozděleno do dvou skupin. První z nich byla aplikována aktivní rTMS o frekvenci 1 Hz, intenzitě 110% motorického prahu a počtu deseti sezení, cílená na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu, zatímco druhá podstoupila neaktivní (shamovou) stimulaci. Na konci bylo zjištěno, že výsledky mezi oběma skupinami se od sebe signifikantně neliší (10).

Jak je vidět z tohoto přehledu, výsledky jsou zatím rozporuplné, dosud provedené placebem kontrolované studie spíše nepodporují tvrzení, že by rTMS byla výrazně úspěšná v léčbě OCD. Je však nutné dodat, že prozatím máme ke konečnému soudu příliš málo údajů.

Vlastní případ

Léčii jsme ženu ve věku 26 let, vysokoškolského vzdělání, která trpěla OCD se smíšeným obsedantním myšlením a jednáním (F42.2 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí) asi osm let. Po

skončení studia nezáskala místo v oboru a pracovala jako brigádnice na středoškolské pozici. V době zahájení léčby nepracovala. Byla čtyřikrát hospitalizovaná na psychoterapeutických odděleních psychiatrických léčeben (naposledy před rokem), v mezidobí se léčila ambulantně. Z psychofarmak užívala kombinaci clomipraminu a sulpiridu (zprvu s částečným úspěchem, později bez efektu), citalopram a escitalopram v monoterapii (bez výraznějšího efektu), venlafaxin v kombinaci se sulpiridem (opět bez výraznějšího efektu) a nakonec sertralín (opět bez výraznějšího efektu). Léky užívala vždy po dostatečně dlouhou dobu a v účinné dávce.

Obsese se u pacientky projevovaly sledováním různých symbolů v běžném denním životě, které měly předznamenávat nějakou katastrofu, již se pacientka musela bránit piněním rituálů. Denně strávila obsesemi a rituály v průměru více než 8 hodin.

Při prvním vyšetření před rTMS byla u pacientky zjištěna kromě OCD i depresivní symptomatika splňující diagnostická kritéria středně těžké depresivní epizody (F32.1 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí), takže jsme provedení stimulace přizpůsobili i této skutečnosti.

Metodika

Ke stimulaci jsem použil přístroj Magstim Super Rapid, kterým jsme se snažili inhibovat oblast pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu: konkrétně místo 5 cm rostrálně od místa motorického kortexu pravé mozkové hemisféry, kde byl registrován motorický práh. Pravou stranu jsme zvolili proto, že dle Sachdevovy studie z roku 2001 není u pacientů s OCD rozdíl mezi nízkofrekvenční stimulací levého či pravého prefrontálního kortexu (12) a protože dle studie Isenberg z roku 2005 je u pacientů s depresivní poruchou tato stimulace stejně účinná jako vysokofrekvenční stimulace levého prefrontálního kortexu (5). Z toho tedy logicky vyplývá, že právě nízkofrekvenční stimulace pravého prefrontálního

Tabulka 1. Výsledky léčby

Škála	Před léčbou	Po 1. týdnu	Po 2. týdnu	Po 3. týdnu	Po léčbě
Y-BOCS	38	36	33	31	31
MADRS	26	23	22	11	9

kortexu může být optimální volbou u pacientů trpících OCD s komorbidní depresí.

Z dalších parametrů stimulace je nutné zmínit, že její intenzita byla 110% motorického prahu, který jsme měřili na m. abductor pollicis brevis lat. dx., počet je jednotlivých sezení dosáhl dvaceti v průběhu čtyř týdnů a jedno sezení trvalo dvacet minut.

Závažnost psychopatologie byla hodnocena pomocí škály Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (s rozsahem 0 až 40 bodů) a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (s rozsahem 0 až 60 bodů) celkem pětkrát – před začátkem a po každém týdnu stimulace.

Medikace, kterou pacientka užívala před zahájením rTMS (sertralín 200 mg pro die), zůstala zachována ve stejné dávce i v jejím průběhu.

Výsledky

Před léčbou byla u pacientky zjištěna velmi závažná (extrémní) OCD symptomatika – dle škály Y-BOCS 38 bodů a také depresivní symptomatika odpovídající středně těžké depresivní epizodě – dle škály MADRS 26 bodů. Změny závažnosti OCD a depresivní symptomatiky v průběhu léčby jsou uvedeny v tabulce. Na závěr čtyřtýdenní terapie došlo ve škále Y-BOCS hodnotící OCD k souhrnnému poklesu na 31 bodů, tedy asi o 18%, což nelze hodnotit jako příliš výrazné. Naproti tomu ve škále MADRS hodnotící komorbidní depresi došlo k poklesu na konečných devět bodů, tedy o celých 65%, a dosažení remise. Subjektivně pocítovala pacientka pouze částečné zlepšení, protože hlavní problém, pro který léčbu absolvovala, a to závažnou OCD symptomatiku, byl pouze o něco zmírněn. Klinicky se však její celkový psychický stav zlepšil výrazně a pacientka začala

mnohem lépe fungovat a zajímat se o své okolí. Tento stav dle pacientky ambulantní psychiatricky přetrvával i po 3 měsících po ukončení rTMS.

Závěr

Předložená kazistika, která je zajímavá tím, že se zabývá stimulační léčbou pacientky trpící současně OCD i depresivní symptomatikou, naznačuje, že nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace cílená na oblast pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu je účinnější v ovlivnění depresivních příznaků než příznaků OCD, i když i na ně může mít jistý pozitivní vliv. Nižší účinek v léčbě OCD může být způsoben tím, že v patofyziologii této poruchy jsou zapojeny i další struktury mozku kromě prefrontálního kortexu, které jsou však obtížněji přístupné stimulaci.

Naše zjištění je v souladu s převažující literaturou, i když je třeba dalšího zkoumání nejlépe ve dvojité zaslepených studiích na větších souborech pacientů, a to i s využitím nových poznatků neurozobrazovacích metod, aby se zjistilo optimální uplatnění rTMS v léčbě psychických poruch.

MUDr. Libor Ustohal
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: lustohal@fnbrno.cz

Literatura

- Alonso R, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Manchon JM, Capdevila A, Vallejo J. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143–1145.
- Brunelin J, Poulet E, Boeuvé C, Zerangue C, d'Amato T, Saoud M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale* 2007; 33(2): 125–134.
- Gonenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Aiken M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867–869.
- Horáček J, Pažková B, Škrdiantová L, Praško J, Kopeček M, Bělohávek O. Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na metabolismus mozku (18FDG PET) u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou. Kazuistické pozorování. *Psychiatrie* 2003; 7(2): 123–125.
- Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Korman TC. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17(3): 153–159.
- Mantovani A, Liszby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(1): 95–100.
- Martin JL, Barbano MJ, Pérez V, Sacristán M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003387.
- Pidrman V. Obsedantně-kompulzivní porucha a deprese. In Příkrý R (ed.): *Deprese z různých úhlů pohledu III*. Praha, Galén, 2008: 59–73.
- Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osoch EA, Speer AM, Welss SR. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT* 1999; 15(1): 39–59.
- Prasko J, Pažková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bares M, Horáček J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27(3): 327–332.
- Příkrý R, Kučerová H, Perna M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a obsedantně-kompulzivní porucha: kazuistické pozorování. *Psychiatrie* 2004; 8(1): 36–38.
- Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Mahi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007; 37(11): 1645–1649.
- Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Mahi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(12): 981–984.
- Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2008; 38: 1–11.

6.8 Emoční nežádoucí účinky po vysokofrekvenční rTMS pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu u dospělého pacienta s ADHD a komorbidní depresí

Komentář:

Velkou výhodou rTMS je, že se jedná o bezpečnou a dobře tolerovanou terapeutickou metodu s minimem nežádoucích účinků, zvláště těch závažných. Jako u každé terapeutické metody se však i u rTMS nějaké nežádoucí účinky vyskytují. Jedná se zejména o bolest v místě stimulace nebo bolest hlavy po stimulaci, která je však většinou mírná a poměrně rychle ustupuje; k jejímu rychlejšímu ústupu lze podat běžné analgetikum. Za závažný nežádoucí účinek bývá považován epileptický paroxysmus, ale při dodržení preventivních opatření k němu dochází jen zcela vyjimečně, navíc nebylo popsáno, že by po něm došlo k rozvoji epilepsie.

Následující práce seznamuje se vzácným psychickým nežádoucím účinkem, který se vyskytl u dospělého pacienta, který podstupoval vysokofrekvenční rTMS pro hyperkinetickou poruchu/poruchu pozornosti (ADHD). Pacient měl v anamnéze rovněž rekurentní depresivní poruchu (celkem prodělal tři epizody), která však byla v době před zahájením stimulace v remisi. Pacient nejprve podstoupil pět sezení vysokofrekvenční rTMS cílené na oblast levého DLPFC, která je, jak bylo výše uvedeno, s úspěchem používána v léčbě depresivní poruchy, ale je u ní předpoklad, že by pozitivně mohla ovlivnit i ADHD. Po týdnu byla zahájena vysokofrekvenční rTMS pravého DLPFC, která byla použita i v úspěšné pilotní studii Blocha a jeho spolupracovníků, zabývající se léčbou dospělých pacientů s ADHD. Důvodem, proč si její autoři vybrali zrovna pravý DLPFC, bylo to, aby výsledný efekt mohl být snadno odlišitelný od efektu na případnou depresivní symptomatiku, která se u pacientů s ADHD může také vyskytovat (Bloch et al., 2010). Vysokofrekvenční rTMS této oblasti se zkoušela využívat v léčbě mánie, naopak v léčbě depresivní poruchy se uplatňuje v tomto místě naopak nízkofrekvenční stimulace (Grisaru et al., 1998; Lefaucheur et al., 2014). Vzhledem k těmto faktům by se skutečně teoreticky nabízelo, že vysokofrekvenční rTMS pravého DLPFC může působit depresogenně, zvláště u disponovaných jedinců, například těch, kteří jsou depresivní nebo kteří mají depresivní poruchu v anamnéze. A to se v našem případě skutečně potvrdilo a to v míře, která překonala teoretická očekávání – již po prvním sezení, kdy byla aplikována vysokofrekvenční pravostranná stimulace. Tento negativní efekt

se začal rozvíjet bezprostředně po stimulaci a kulminoval po dvou hodinách. Druhý den ještě stále přetrvával, byť v mírnější podobě. Skóre ve škále MADRS se zvýšilo ze 7 na 21 (tato škála byla mimo jiné užitá ke kontrole efektu terapie). Druhý den jsme se vrátili i na žádost pacienta k levostranné stimulaci, která probíhala bez komplikací, pacientova nálada se dostala rychle do normy a došlo dokonce i ke zlepšení jeho pozornosti (měřeno Testem pozornosti d2 autorů Brickenkampa a Zillmera) (Brickenkamp et Zillmer, 1998).

Z tohoto našeho pozorování vyplývá, že i s rTMS je třeba zacházet opatrně a mít na paměti, že se jedná o účinnou metodu, která může psychiku zlepšovat, ale případně i zhoršovat, a proto je třeba všechny pacienty v průběhu celé kúry pomocí rTMS pečlivě sledovat.

Ustohal, Libor – Příkryl, Radovan - Příkrylová Kučerová, Hana – Sisrová, Monika – Stehnová, Iva – Venclíková, Simona – Vrzalová Michaela – Češková E. Emotional side effects after high-frequency rTMS of the right dorsolateral prefrontal cortex in an adult patient with ADHD and comorbid depression. *Psychiatria Danubina* 2012; 24(1): 102-103.

IF=0,633

Autorský podíl: 70%

EMOTIONAL SIDE EFFECTS AFTER HIGH-FREQUENCY RTMS OF THE RIGHT DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN AN ADULT PATIENT WITH ADHD AND COMORBID DEPRESSION

Libor Ustohal^{1,2}, Radovan Prikryl^{1,2}, Hana Prikrylova Kucerova^{1,2}, Monika Sisrova¹,
Iva Stehnova¹, Simona Venclikova¹, Michaela Vrzalova¹ & Eva Ceskova^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Medical Faculty and University Hospital, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

* * * * *

Dear Editors,

an article by Michael Rösler on attention deficit in adult patients suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and an article by Yuval Bloch on the possibility of alleviating these problems using high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) awakened our interest (Rösler et al. 2010, Bloch et al. 2010). Although using rTMS in other indications than in depression remains controversial (George et al. 2009), it is important to evaluate its effectivity in other disorders too.

So we decided to try this method in ADHD at our site too. Our patient was a man (36 years old), who had been diagnosed with ADHD in childhood (according to ICD-9 314.0 Attention deficit disorder, later changed to F90.0 Disturbance of activity and attention according to new ICD-10). He has especially long-lasting problems with attention. During childhood he remained without medication, but in adulthood he was unsuccessfully treated with atomoxetine. In adulthood he was also diagnosed with comorbid depressive disorder (F33 according to ICD-10), he had three depressive episodes treated with antidepressants (venlafaxine, milnacipran, mirtazapine and tianeptine). The last depressive episode was in 2009. Symptoms during these episodes were different from his "usual" problems with attention. The patient came to our Department to ask for some treatment of his attention deficit at the beginning of 2011, not for problems with depression.

Stimulation treatment was divided into three parts. During the first part, the patient underwent five sessions of sham rTMS. In the second part there were five sessions using 10 Hz stimulation of the left DLPFC with intensity 120% of individual resting motor threshold (RMT; RMT was measured using EMG) with 1500 stimuli per session (every train lasted 10 seconds, every intertrain lasted 30 seconds). In the third part there were five sessions using 10 Hz stimulation of the right DLPFC with intensity 120% of individual RMT with 1500 stimuli per session (every train lasted 10 seconds, every intertrain lasted 30 seconds). We used Magstim Super Rapid stimulator from The Magstim Company

with an eight coil. For the start, end and changes between individual rTMS settings, a total of four check-ups were evaluated ($V_0 - V_3$), during which depression using Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS; due to patient's comorbidity) and attention using a neuropsychological examination with the d2 Test of Attention by Rolf Brickenkamp and Eric Zillmer (Brickenkamp & Zillmer 1998), were assessed.

Before treatment the patient subjectively complained of impaired attention (his results in d2 test were quite good, he reached 86.4 percentile, but he complained of impaired attention during longer time periods than necessary for testing, for example during 8 hours lasting shift) and mild residual depression was present (MADRS=14). Firstly the patient underwent sham stimulation (MADRS=12, with an improvement of attention from the 86.4 to the 98.2 percentile); then the patient underwent high-frequency stimulation of the left DLPFC (MADRS=7, further improvement of attention to the 98.9 percentile). This type of rTMS was well tolerated and without any side-effects. Lastly, the high-frequency rTMS of the right DLPFC was started (similarly as described in the Bloch's study). However, after the first session the patient reported substantial side-effect, in particular dysphoria, inability to respond emotionally, hypobulia, tension and also impaired attention. This negative effect started to develop immediately after stimulation, culminated about two hours later and persisted in a milder form into the next day; as for the MADRS, worsening went from 7 to 21 points (V_X). No other reason for this worsening than high-frequency stimulation of the right DLPFC was found. The patient refused resumption of right-sided stimulation and instead asked for left-sided rTMS (see Table 1). As early as after the first session of the left-sided rTMS the patient felt better and improvement continued during the other four sessions. At the end of the treatment (V_3) he reached 9 points on the MADRS and improved in attention to the 99.2 percentile.

Such a considerable negative effect on the emotivity, due to a single right-sided high-frequency stimulation of DLPFC, is noteworthy but not fully unexpected. It is known that low-frequency rTMS of the right DLPFC is used in the treatment of depressive disorder (Fitzgerald

et al. 2003) and, on the contrary, high-frequency rTMS of this area has been used in patients with mania (Grisaru et al. 1998). Therefore, we would like to warn

against its use in patients with ADHD and comorbid affective disorder, and to recommend consideration of high-frequency rTMS of the left DLPFC.

Table 1. Design of therapy – expected and real

Design therapy - expected	V ₀ 5 sessions of sham rTMS	V ₁ 5 sessions of rTMS of left DLPFC	V ₂ 5 sessions of HF rTMS of right DLPFC	V ₃	
Design therapy - real	V ₀ 5 sessions of sham rTMS	V ₁ 5 sessions of rTMS of left DLPFC	V ₂ 1 session of HF rTMS of right DLPFC	V _X 5 sessions of HF rTMS of left DLPFC	V ₃

Legend: DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex; HF rTMS – high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; V₀ – V₃, V_X – visit 0 to visit 3, visit X

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (Project MSM 0021622404) and by the project "CEITEC - Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from European Regional Development Fund.

Conflict of interest : None to declare.

REFERENCES

- Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y: Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: A randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:755-758.
- Brickenkamp R, Zillmer E: *d2 - Test of Attention*. Hogrefe and Huber Publishing, Seattle, 1998.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1002-1008.
- George MS, Padberg F, Schlaepfer TE, O'Reardon JP, Fitzgerald PB, Nahas ZH, Marcolin MA: Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, post-traumatic stress disorder). *Brain Stimul* 2009; 2: 14-21.
- Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH: Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1608-1610.
- Rösler M, Casas M, Konofal E, Buitelaar J: Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:684-698.

Correspondence:

Libor Ustohal, MD, PhD
 Department of Psychiatry, Medical Faculty and University Hospital, Masaryk University
 Jihlavska 20, Brno 625 00, Czech Republic
 E-mail: lustohal@fnbrno.cz

6.9 Výskyt robustních psychotických příznaků po iniciálním léčebném sezení rTMS

Komentář:

Při naší práci s rTMS jsme kromě výše popsaného nežádoucího účinku na emotivitu zaznamenali i výskyt výrazného zhoršení psychotických příznaků u pacienta se schizofrenií po provedeném iniciálním sezení vysokofrekvenční stimulace pro negativní příznaky. Jednalo se o farmakorezistentního nemocného stabilizovaného na klozapinu. Do 24 hodin po prvním sezení rTMS u něho došlo k rozvoji epizody schizofrenie, projevující se především sluchovými halucinacemi. V rTMS nebylo pokračováno a dávka klozapinu byla u pacienta zvýšena ze 200 mg postupně až na 500 mg denně. V průběhu měsíce u pacienta došlo k úpravě jeho stavu a návratu na výchozí úroveň, jaká byla před stimulací. Nelze jednoznačně říci, zda rozvoj epizody schizofrenie byl skutečně v příčinné souvislosti s rTMS, každopádně ale platí, co bylo již uvedeno výše – pacienty podstupující rTMS z jakékoli indikace je nutné během celé kúry pečlivě sledovat a zaznamenávat všechny nežádoucí účinky a ty hned aktivně řešit. Vzácnost těchto nežádoucích účinků však potvrzuje to, co již bylo výše také uvedeno – rTMS lze považovat za bezpečnou a dobře tolerovanou terapeutickou metodu.

Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Příkrylová Kučerová, Hana – Češková, Eva. Occurrence of Robust Psychotic Symptoms After Initial rTMS Treatment Session. *Journal of ECT* 2011; 27(3): 265-266.

IF=1,536

Autorský podíl: 30%

Gregory B. Caudill, MD
 Peter Rosenquist, MD
 William Vaughn McCall, MD
 Department of Psychiatry
 and Behavioral Medicine
 Wake Forest University Baptist
 Medical Center
 Winston Salem, NC
 gcaudill@wfbmc.edu

The authors have nothing to disclose.

ACKNOWLEDGMENTS

As Dr McCall is a co-author, review of this submission was overseen by Dr Joan Prudic, Associate Editor.

REFERENCES

- Arias L, Kimball J, O'Brien J. Electroconvulsive therapy- and succinylcholine-related asystole. *J ECT*. 2009;25:144.
- Russ J, Bailine S. Asystole and bradycardia related to anesthetic induction during ECT: a case report. *J ECT*. 2004;20(3):195-197.
- Gonzales-Pinto A, Gutierrez M, Nekane G, et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14(2):206-209.
- McCall WV. Asystole in electroconvulsive therapy: report of four cases. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:199-200.
- Leibowitz NR, El-Mullakh SR. Cardiac arrest during ECT. A cholinergic phenomenon? *J Clin Psychiatry*. 1993;54:279-280.
- Tang WK, Ungvari GS. Asystole during electroconvulsive therapy: a case report. *Aust N Z J Psychiatry*. 35(3):382-385.
- Wulfson HD, Adkanazi J, Finck AD. Propranolol prior to ECT associated with asystole. *Anesthesiology*. 1984;60: 255-256.
- Wells DG, Zelen J, Treadwell C. ECT-induced asystole from a sub-convulsive shock. *Anaesth Intensive Care*. 1988;16:368-373.
- Muller D. Nardil (phenelzine) as a potentiator of electroconvulsive therapy (ECT)—a survey of outpatient ECT. *J Ment Sci*. 1961;107:994-996.
- Monaco JT, Delplaine RP. Tranlycypromine with ECT. *Am J Psychiatry*. 1964;120:1003.
- Naguib M, Koon R. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs*. 2002;16(4): 229-247.
- Dolenc TJ, Hahl SS, Barnes RD, et al. Electroconvulsive therapy in patients taking monoamine oxidase inhibitors. *J ECT*. 2004;20(4):258-261.
- Bodley PO, Halwax K, Potts L. Low serum pseudochoolinesterase levels complicating treatment with phenelzine. *Br Med J*. 1969;3:510-512.
- Rosenwinkel ET, Bloomfield D, Arwady M, et al. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 19:369-387.

Occurrence of Robust Psychotic Symptoms After Initial rTMS Treatment Session

To the Editor:

In the article "Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Dementia: Report of Three Cases" published in the Journal of ECT, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) seems to be effective in the treatment of the clinical entity.¹ This method represents a new therapeutic modality for a number of neuropsychiatric diseases, based on its unique ability to directly and indirectly, by means of the trans-synaptic transmission, modulate neuronal activity of cortical brain areas and neuronal circuits, which are included in the pathophysiological features of respective diseases. It is used especially in the treatment of depressive disorders; schizophrenic symptoms, such as auditory hallucinations or negative symptoms of schizophrenia; or obsessive-compulsive disorder.²

We can say that rTMS was not associated with any relevant undesirable effects. However, it is a method that has not been sufficiently investigated, and we should be aware of possible risks and observe undesirable effects. Epileptiform seizures, which occur during the therapy, can be specified as the most serious undesirable effects. To date, we have observed only 8 seizures, and 6 of them were in healthy volunteers. These seizures occurred during therapy involving several thousands of patients. The risk of triggering a seizure is relatively low. On the contrary, the most common undesirable effect is headache, which occurs in almost one third of patients. It responds very well to common analgesics (paracetamol) and usually disappears before the stimulation therapy is complete. Undesirable effects of rTMS on hearing, immunity, or histotoxicity have not been reliably demonstrated.

Rarely, exacerbation of psychotic symptoms has been described.^{3,4}

Special care is needed during rTMS treatment of schizophrenic patients because of the risk of an exacerbation of psychotic symptoms. The risk of psychotic symptoms is approximately one case per thousands treated, and described cases have always appeared after a series of stimulation sessions using high-frequency rTMS targeted mostly on the left prefrontal cortex. For this reason, we want to present our experience involving induction of an appearance of psychotic episode in a schizophrenic patient after only one stimulation session.

Patient 1, a 32-year-old and otherwise healthy man with a 9-year history of paranoid schizophrenia, was treated with rTMS (left prefrontal dorsolateral cortex, 10 Hz, 110% of the motor threshold, 10 seconds train and 30 seconds intertrain) in monotherapy within the safety guidelines for the presence of negative symptoms of schizophrenia in a clinical setting. No positive symptoms of schizophrenia had occurred in this patient in the year preceding initiation of stimulation therapy. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy was indicated for a series of negative schizophrenic symptoms (apathy, hypobulia, emotional flatness, passivity, and social withdrawal) of moderate intensity in which the antipsychotic medication had failed (clozapine, 200 mg daily). Clozapine was administered at 200 mg daily during the rTMS series. The first stimulation session was without any complications. However, 20 hours after the session, an appearance of psychotic episode associated with imperative auditory hallucinations developed. The rTMS therapy was immediately discontinued, and the dosage of clozapine was increased to 500 mg daily. The psychotic symptoms disappeared within 1 month, and the clinical status returned to baseline level (ie, before initiation of rTMS therapy).

Based on our experience, this was the first case of appearance of psychotic symptoms after one rTMS stimulation session. A theoretical rationale can be seen in the activation of the mesolimbic and mesostriatal dopaminergic system via high-frequency rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex.⁵ We can only speculate why the psychotic symptoms occurred after the first stimulation session. An individual hypersensitivity to rTMS therapy was considered as a possibility. However, it is also possible that clozapine, based on its unique receptor profile, specifically facilitates the dopaminergic mesolimbic cortical pathway that is concurrently activated by rTMS. In addition, it is known that clozapine increases

cortical inhibition.⁵ Certainly, idiopathic recurrence of schizophrenia cannot be cut out, but the rTMS therapy as a trigger factor is more likely.

Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy is generally unburdened by undesirable effects. However, for maximum safety, we should know all the risks associated with stimulation if they are to be avoided.

Radovan Prikryl, MD, PhD

Libor Ustohal, MD

Hana Prikrylova-Kucerova, PhD, PhD

Eva Ceskova, MD

Department of Psychiatry
Medical Faculty, Masaryk University
Brno, Czech Republic
radovan.prikryl@post.cz

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM 0021622404).

REFERENCES

- Odebrecht RM, Guilherme A, Moacyr R. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of dementia: report of three cases. *J ECT*. 2009;25(2):150.
- Kähkönen S, Ilmeniemäki RJ. Transcranial magnetic stimulation: applications for neuropsychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2004;18:257-261.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 5-7 Jun, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1996;108:1-16.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-2039.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21:1-4.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. Increased cortical inhibition in

persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol*. 2008;22:203-209.

Somatization Disorder Treated With Electroconvulsive Therapy

To the Editor:

Electroconvulsive therapy (ECT) is predominantly being recommended for the treatment of severe mood disorders^{1,2} and catatonia. Less evidence is available concerning efficacy in other mental disorders, although ECT has been reported to be effective in severe hypochondriasis.³ Here, we report improvement with ECT in a patient with somatization disorder.

MATERIALS AND METHODS

The patient, a 55-year-old man, had intractable somatization disorder for more than 30 years and, as a consequence, underwent several futile surgical procedures. Three unsuccessful spinal surgeries for low back pain and failed back syndrome were performed. The patient underwent 5 revisions of left inguinal hernia surgery for postoperative pain without identifying the etiology or achieving relevant improvement. Numerous diagnostic procedures, including repeated gastroscopies and colonoscopies, had created a set of somatic diagnoses, such as irritable bowel syndrome and intercostal neuralgia, none of which could explain the somatic complaints. The patient had been using various opioid analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for years without relevant relief. He was unemployed and social withdrawn for 1 year. On admission, there were multiple somatic complaints including recurrent tension-type headache, chronic nausea, painful abdominal distension and bloating, multiple joint and low back pain, as well as irregular paresthesias with feeling of heat in varying skin regions. He also reported urinary retention, urge incontinence, and complete erectile dysfunction. Symptoms were accompanied by some degree of depression and anxiety not fulfilling the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* criteria for an affective or anxiety disorder. Because no sufficient somatic causes could be identified, a diagnosis of somatization disorder was made. The patient reported to have been treated with tricyclic antidepressants (amitriptyline, clomipramine, and trimipramine) without response; selective

serotonin reuptake inhibitors had not been tolerated because of nausea, sweating, and sexual dysfunction. On admission, however, there had been no psychopharmacological therapy for 1 month. Treatment trials with duloxetine (up to 60 mg 2 times a day), mirtazapine (up to 15 mg once a day), and venlafaxine (up to 375 mg 4 once a day) were performed but remained ineffective. Pregabalin (up to 150 mg 2 times a day) led to only a slight amelioration of anxiety and no improvement of pain symptoms. After 3 months of unsuccessful clinical treatment, including pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy, and regularly scheduled interdisciplinary medical consultations, ECT was first considered. After obtaining written informed consent, a trial of right unilateral ECT was initiated. Unfortunately, the course had to be terminated after 5 sessions because of severe ECT-related hypertension with systolic blood pressure higher than 220 mm Hg.

RESULTS

During and after the ECT course, the patient reported rapid and significant improvement of somatic symptoms, and he practically completely stopped complaining about such symptoms. To evaluate the effects of ECT, the patient's condition before and after the ECT trial was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale, the Whiteley Index, the Quantification Inventory for Somatoform Syndromes, Clinician version, and an observer-rated version of the Screening for Somatoform Disorders. Showing only insignificant change in the Hamilton Depression Rating Scale score from 15 to 14, the effects on mood were negligible, in line with our clinical observation. On the Whiteley Index, a self-rating instrument for hypochondria, the patient showed reduction from 8 (pathological) to 5 (normal), indicating an attenuation of physical appearance and somatic concerns. The Quantification Inventory for Somatoform Syndromes, Clinician version score fell from 54 (before the ECT) to 20 (after the ECT) and the Screening for Somatoform Disorders-7 score from 60 to 26, revealing a significant improvement. These effects remained unchanged until discharge one week after the last ECT session. Follow-up examination 4 months later showed no further changes.

DISCUSSION

Although somatic anxiety and hypochondriasis have been described to be negative predictors of successful remission with ECT,⁴ in our patient, ECT has been

6.10 Efekt sekvenční frontotemporální repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) na schizofrenii

Komentář:

Výše uvedené studie doplněné přehledem literatury ukazují, že TMS je užitečným nástrojem ve výzkumu psychických poruch, obzvláště depresivní poruchy a schizofrenie, a mají v těchto indikacích i slibný terapeutický potenciál. Nadále je však na místě hledat postupy, které by optimalizovaly její účinnost použitím co nejefektivnějších stimulačních parametrů a výběrem těch nejvhodnějších pacientů, kteří mohou z této metody nejvíce těžit. Není to jednoduché, protože existuje řada stimulačních parametrů, které můžeme různě nastavit, takže málokteré dvě studie jsou zcela identické. A ze strany vlastních poruch, které se snažíme ovlivnit to také není snadné, protože jak depresivní porucha, tak i schizofrenie jsou značně heterogenní poruchy, projevující se různým klinickým obrazem, který je také jen vzácně identický u dvou různých nemocných.

Jedno z takovýchto nových stimulačních paradigmat jsme navrhli a vyzkoušeli v následující pilotní studii. Nazvali jsme jej sekvenční frontotemporální rTMS a použili jsme je u pacienta s negativními i pozitivními příznaky schizofrenie. Pacient nejprve tři týdny podstupoval shamovou stimulaci, poté tři týdny aktivní stimulaci. Stimulace byla rozdělena do dvou částí. Nejprve byl u pacienta stimulován vysokofrekvenční rTMS levý DLPFC (frekvence 10 Hz, intenzita 110% individuálního RMT, počet pulsů za sezení 1500, počet sezení 15 ve třech týdnech), poté nízkofrekvenční stimulací levý TPC (konkrétně místo uprostřed mezi EEG elektrodami T3 a P3 rozmístěnými dle mezinárodního systému 10/20; frekvence stimulace 0,9 Hz, počet pulsů 1080, intenzita stimulace opět 110% individuálního RMT, počet sezení 15 ve třech týdnech). Pacient tedy každý den podstupoval dvě stimulační sezení – jedno vysokofrekvenční rTMS a druhé nízkofrekvenční rTMS. U pacienta byla před léčbou a po ní rovněž měřena délka CSP.

Po shamové stimulaci nedošlo k žádné významnější změně psychopatologie měřené pomocí škály PANSS, naproti tomu po aktivní rTMS došlo k 50% poklesu závažnosti psychopatologie v pozitivní subškále PANSS – došlo k vymizení sluchových halucinací, ale zmírnila se u něj i závažnost bludů a podezřívavosti (položky P1 a P6 ve škále PANSS). Kromě zmírnění pozitivních příznaků došlo i ke zmírnění negativních příznaků (měřených negativní subškálou PANSS) a všeobecných příznaků (měřených všeobecnou subškálou

PANSS). Klinicky signifikantní zlepšení pacientova stavu bylo doprovázeno prodloužením CSP. Tato naše pilotní práce byla úspěšně ověřena korejskými autory, byť pod jiným názvem stimulačního paradigmatu – bimodální rTMS (Oh et Kim, 2011).

Přikryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Přikrylová Kučerová, Hana – Čermáková, Iva – Češková, Eva. Effect of sequential frontotemporal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on schizophrenia. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2010; 52(1): 37-41.

Autorský podíl: 30%

Effects of Sequential Frontotemporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Schizophrenia

Radovan PRIKRYL, Libor USTOHAL, Hana PRIKRYLOVA-KUCEROVA,
Iva CERMAKOVA, Eva CESKOVA

Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic.

Correspondence to: Radovan Prikryl, Department of Psychiatry, Masaryk University, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic.
PHONE: +420532232055; FAX: +420532233706; EMAIL: radovan.prikryl@post.cz

Submitted: 2010-01-14 *Accepted:* 2010-02-14 *Published online:* 2010-04-20

Key words:

CSP; frontotemporal; rTMS; schizophrenia; stimulation

Act Nerv Super Rediviva 2010; 52(1): -41 ANSR52010A03 © 2010 Act Nerv Super Rediviva

Abstract

The study was designed to investigate the influence of sequential fronto-temporal high frequency rTMS on schizophrenic symptoms in a single blind randomized design. The cortical silent period (CSP), which reflects a deficit of the cortical inhibition as an objective marker of reactivity, was also measured.

The rTMS treatment was divided into two parts. The patient was treated with sham rTMS during the first three weeks and then with actual rTMS during the next three weeks. Both rTMS treatments were applied 5 times per week, up to a total of 15 treatments per three week. The actual rTMS procedure included two subsequent stimulations: a high-frequency rTMS above the left dorsolateral prefrontal cortex followed by a low-frequency rTMS above the left TPC with a 5 minutes delay between treatments. Severity of the psychopathology was rated on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) before and after sham treatment and after actual rTMS treatment. The CSP was measured at the same times.

The stimulation paradigm caused a 50% reduction in positive subscale PANSS. In addition to the complete disappearance of the auditory hallucinations there was also a significant reduction in delusions. A reduction in the severity of schizophrenic symptoms which occurred during rTMS therapy was associated with a prolongation of the CSP interval.

The unipolar left sequential fronto-temporal rTMS caused alleviation of the symptoms of schizophrenia and was well tolerated. Therefore it may represent a new alternative for treatment of schizophrenic patients.

INTRODUCTION

Because the treatment of schizophrenia has not been satisfactory, despite the fact that new antipsychotics have been developed, researches have focus on new treatment methods which improve the prognosis of patients with schizophrenia. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is one of the new treatments which can affect the symptoms of schizophrenia (Zaman *et al* 2008). This method, which has been classified as an up-to-date brain neuro-stimulation techniques, is a non-invasive technique but also influences, via trans-synaptic transmission, indirect modulation of neuronal activity, especially in the cortical regions of the brain as well as relevant neuronal circuits (Dell'osso & Altamura 2009; Klirova *et al* 2008). rTMS has been therapeutically used in the treatment of schizophrenia since the late nineteen nineties and covers the basic symptomatic dimensions of schizophrenia. While the benefit of rTMS with regard to the negative symptoms of schizophrenia remains questionable (Freitas *et al* 2009) there is a consensus regarding the potent therapeutic effect of rTMS in the treatment of isolated auditory hallucinations (Aleman *et al* 2007; Freitas *et al* 2009).

However, few studies refer to the benefit of rTMS in the treatment of delusions. The positive effects on delusions have only been occasionally reported (Pascual-Leone *et al* 1996a). According to a meta-analyses, low-frequency (1Hz) rTMS applied above the left temporoparietal cortex (TPC) is not suitable for treatment of delusions (Aleman *et al* 2007; Freitas *et al* 2009). Delusions, not like the auditory hallucinations, are associated with dysfunction of the orbitofrontal rather than temporoparietal cortex (Premkumar *et al* 2008; Baas *et al* 2008). Impaired gyrification of the orbitofrontal cortex, especially the lower volume of the medial orbital gyrus, is frequently found. They are associated with formal cognition disorders (Nakamura *et al* 2007, 2008). Other findings originated from Diffusion Tensor Imaging (DTI) show a reduction of the white matter of the frontal cortex that correlates with impaired working memory (Schlösser *et al* 2007). On the other hand, the parietal and cerebellar alterations of white matter cause delusions in the early stages of psychosis (Picard *et al* 2008; Kyriakopoulos *et al* 2008). All these findings show that other stimulation paradigms including the stimulation of sites other than the ones used in the previous studies need to be found for treatment of positive symptoms (e.g. delusions) of schizophrenia that go beyond isolated auditory hallucinations.

The stimulation parameters of the studies with rTMS differ mostly with regard to stimulation frequency, frequency of rTMS applications, stimulation intensity, or the overall number of stimulation impulses. There are relatively few studies involving stimulation of two brain regions. Simultaneous stimulation means that two brain regions are stimulated by rTMS at the same time using two stimulation doses. During sequential stimulation, we stimulate with one stimulation coil the first region followed by stimulation of the second region. This method of stimulation has been used in several rTMS studies focused on the treatment of depression and has yielded various results (Daskalakis *et al* 2008). Only one study has been published regarding the treatment of schizophrenia using rTMS. However this work did not find any benefit of bilateral stimulation compared to unilateral stimulation of the left TPC in patients with resistant auditory hallucinations (Vercaemmen *et al* 2009).

The human prefrontal cortex (PFC) is thought to be the brain structure responsible for control and integration of emotions, cognition, and the autoimmune nervous system. Common bilateral neuronal connections link the PFC with other cortical association areas such as the insula, limbic system, thalamus, and basal ganglia (Fuster 1997; Längguth *et al* 2007). The PFC also modulates the activity of dopaminergic neurons in the mesolimbic brain system by means of activation and inhibition pathways (Bertolino *et al* 2000; Laruelle *et al* 2003; Meyer-Lindenberg *et al* 2002). Animal and human studies have shown that high-frequency rTMS applied over the PFC modulates the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system of the brain (Keck *et al* 2002; Taber & Fibiger 1995). The receptor, in vivo SPECT (single photon emission computed tomography) studies, has demonstrated a negative correlation between the density of benzodiazepine receptors and the positive symptoms of schizophrenia (Busatto *et al* 1997). Due to the fact that the density of benzodiazepine receptors corresponds to the functional status of the type A subunit of the gamma butyric acid (GABA_A) inhibitory receptor, we can assume that the inhibitory system of the brain in schizophrenia is impaired. Because GABA neurons play a significant role in inhibition of brain interneurons, it is clear that schizophrenia is characterized by impairment of cortical inhibition. An imbalance of the fronto-temporal dopaminergic neurotransmitter system in the brain is considered to be a possible etiopathogenetic basis of schizophrenic symptoms (Prikryl *et al* 2009). Therefore, we can theoretically assume that modulation of these pathways, using rTMS from two different stimulation sites, can produce more significant affects on these pathways and hence increase the therapeutic effects of rTMS on the basic symptoms of schizophrenia.

The present case report was designed to investigate the influence of sequential fronto-temporal high frequency rTMS on schizophrenic symptoms in a single blind randomized design. To assess the impact of innovative stimulation paradigm on brain, the cortical silent period (CSP), which reflects a deficit of the cortical inhibition as an objective marker of reactivity, was also measured.

METHODS

The study was carried out on a 35-year-old schizophrenic patient (paranoid subtype). He had been suffering from schizophrenia for 6 years and taking paliperidone 9 mg per day as monotherapy for the previous six months. The patient signed the informed consent before inclusion in the trial. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki; the study design was reviewed by the local ethics committee.

The rTMS treatment was divided into two parts. The patient was treated with sham rTMS during the first three weeks and then with actual rTMS during the next three weeks. Both rTMS treatments were applied 5 times per week (Monday through Friday), up to a total of 15 treatments per three weeks. The severity of the psychopathology was rated on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) before and after sham treatment and after actual rTMS treatment (Kay

e t a l 1 9 8 7).

The actual rTMS procedure included two subsequent stimulations: a high-frequency rTMS above the left dorso-lateral prefrontal cortex followed by a low-frequency rTMS above the left TPC with a 5 minutes delay between treatments. Both stimulation intensities were determined to be 110% of the individual motor threshold (MT). The stimulation parameters of high frequency rTMS were as follows: frequency: 10 Hz, duration of the pulse series: 10 s, interval between individual sequences: 30 s, total number of stimuli applied 1,500; the place of the stimulation: left dorso-lateral prefrontal cortex (5 cm dorsally from the site of the motor cortex where the MT was registered). The stimulation parameters of low frequency rTMS were as follows: frequency: 0.9 Hz, duration of the pulse series: 20 minutes, total number of stimuli applied 1,080. Stimulation coil was placed over the left TPC defined as midway between the T3 and P3 EEG electrode sites in the international 10–20 system (Hoffmann *et al* 2003).

The motor threshold was registered using an electromyograph attached to the abductor pollicis brevis lat. dx. The motor threshold was defined as the lowest stimulation activity to produce at least 5 motor potentials of amplitude 50 mV or greater per 10 individual impulses. Stimulation was performed using a Magstim Super Rapid TMS machine equipped with a focal figure 8-shaped coil, which allowed continuous air cooling to prevent overheating during stimulation. Inefficacy of the sham rTMS was achieved by maintaining an angle between the coil and the head surface of 90 degrees. In addition, stimulation was blinded by preserving the sound during both sham and active stimulation.

For the TMS measurements two magnetic stimulators (Magstim 200) were used and they were interconnected using a Bistim module (Magstim, Dyfed, UK) and a figure-eight stimulation coil with a diameter of 70 mm. The stimulation coil was placed on the surface of the patient's head in such a position relative to the motor cortex of the left brain hemisphere, so as it produced motor evoked potentials (MEP) with maximum peak to peak amplitude on the contra-lateral target muscle (musculus abductor digiti minimi). The optimal position of the stimulation coil was defined and fixed using recommended standards (Rossini & Rossi 1998). The stimulation coil attached to the scalp was directed occipitally with its holder and formed an angle of approximately 45 grades to the sagittal axis (i.e. approximately at a right angle to the central sulcus) (Brasil-Neto *et al* 1992). With the stimulation coil in this position the induced electrical current expands in an anteromedial to posteriolateral direction approximately perpendicular to the direction of the central sulcus and preferentially activates the trans-synaptic corticospinal neurons (Werhahn *et al* 1994). The induced cortical silent period was acquired using the application of single TMS pulses over the area of the motor cortex with an intensity of 1994 of the rest MT on the target muscle (musculus abductor digiti minimi) during willful weak tonic contraction. Duration of the CSP was defined as the time between the initiation of the MEP and return of willful EMG activity. This is called the absolute CSP and is concluded by any deviation of the EMG wave. (Wu *et al* 2000). In total ten measurements were performed and then the CSP was acquired using automatic analysis performed by the EMG Medelec

RESULTS

The single PANSS scores, including the subscores basally after sham rTMS and actual rTMS are described in Tab. 1. The mean values of CSP basally after sham rTMS and actual rTMS are described in Tab. 2. No adverse events were observed.

DISCUSSION

Our case study demonstrates the effects of unipolar, left-sided, sequential fronto-temporal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) particularly on the positive but also on negative symptoms as well as the general symptoms of schizophrenia. A possible placebo effect was minimized by inclusion of a sham stimulation period, during which the patient was not informed about which type of rTMS therapy they were receiving. It is the first rTMS study which combines the two most widely used stimulation paradigms in the treatment of schizophrenia: (i) a high-frequency stimulation in the area of the left prefrontal cortex used especially in the treatment of negative symptoms of schizophrenia and (ii) a low-frequency stimulation of the left temporoparietal cortex which has proved to be effective in the treatment of isolated auditory hallucinations. A combination of both approaches may be provided promising clinical outcomes; probably based on enhanced modulation effects of rTMS on dopaminergic mesocortical and mesolimbic brain pathways.

The stimulation paradigm we chose caused a 50% reduction in positive subscale PANSS. In addition to the complete disappearance of the auditory hallucinations (P3) (improvement from 6 to 1) there was also a reduction in delusions (P1) (improvement from 4 to 2) and suspicion (P6) (improvement from 4 to 2). Except for the full disappearance of the auditory hallucinations the sequential fronto-temporal stimulation also caused a reduction in the intensity of delusions and paranoia. While the effect of rTMS on auditory hallucinations is considered demonstrated, the positive effect on delusions has been reported only rarely (Pascual-Leone 1996a, 1996b). The problem of effectiveness of rTMS on delusions may be due to the effects of rTMS on the dopaminergic system. It appears that the high-frequency rTMS antagonizes dopamine blockade by first generation antipsychotics in schizophrenia, which is evidenced by the fact that schizophrenic patients treated with first generation antipsychotics and by rTMS had a 50% reduction in the prolactin levels (Yu *et al* 2002). Even if prolactin levels were not measured throughout stimulation therapy in our study, we may assume that the combination of high-frequency and low-frequency rTMS does not significantly interfere with dopamine blockade by antipsychotics. In addition, our patient was treated by paliperidone which is not a first-generation antipsychotic agent.

Except for positive symptoms, a considerable reduction in negative and general symptoms of schizophrenia occurred as well. This can be explained by activation of the PFC and mesolimbic dopaminergic pathways by high-frequency rTMS (Strafella *et al* 2003). Based on functional imaging studies, we know that hypofrontality in schizophrenia is associated with negative symptoms and cognitive deficits (Hill *et al* 2004; Weinberger *et al* 2001). Moreover, the PFC plays an important role in modulation of the dopaminergic system of the brain by means of activation and inhibitory neuronal pathways (Bertolino *et al* 2000; Laruelle *et al* 2003; Peleman *et al* 2009). Activation pathways from the PFC are mediated by direct and indirect glutamatergic projections into dopaminergic neurons. Inhibitory pathways are modulated by prefrontal glutamatergic efferent terminations on the GABA-ergic (gamma butyric acid) interneurons and striato-mesencephalic GABA neurons of the mid-brain. The dual modulation of the mesolimbic dopaminergic system by the PFC may be supported by studies which showed that the extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens is increased or reduced by high-frequency or low-frequency stimulation of the PFC (Jackson *et al* 2001).

A reduction in the severity of schizophrenic symptoms which occurred during rTMS therapy was associated with a prolongation of the CSP interval, which can be evaluated as an adjustment of cortical inhibition that is impaired in schizophrenia (Daskalakis *et al* 2002). A reduced duration of the CSP is a marker of impaired cortical inhibition. The CSP duration is constantly found to be shortened in patients with schizophrenia, either without or with antipsychotics, compared to controls (Fitzgerald *et al* 2002). The antipsychotic therapy extends the CSP and therefore causes an adjustment of abnormal cortical inhibition processes (Daskalakis *et al* 2002). A deficit of cortical inhibition in schizophrenia reflects the pathology of the cortical and subcortical brain areas. The abnormalities of the motor functions in schizophrenia are caused by the increased activity of the subcortical dopaminergic neurons which leads to disinhibition of cortical inhibitory neurotransmission (Walker 1994). It is assumed that a reduced number of GABA-ergic interneurons in the prefrontal cortex, anterior cingulum, and hippocampus accounts for the deficit of inhibitory functions in schizophrenia (Benes 1999). We speculate that the modulation of dopaminergic neurotransmission by rTMS affects the tone of not only dopaminergic but also associated GABA-ergic neurotransmission. This has been previously described in association with a reduction of auditory delusions together with a prolongation of the CSP (Langguth *et al* 2006). The dynamic change of CSP during rTMS could be an objective marker of reactivity.

Modulation of the symptoms of schizophrenia, with the exception of the auditory hallucinations, by rTMS requires a new stimulation paradigm. Unipolar, left-sided, sequential fronto-temporal rTMS produce a significant reduction in all schizophrenia symptoms, especially the positive ones. A reduction in schizophrenic psychopathology was associated with prolongation of the CSP period, which can be assessed as an objective marker of reactivity. Since dual stimulation was well tolerated, it represents an alternative stimulation paradigm for treatment of schizophrenia. Complete verification will require a larger patient population sample, and preferably a double-blind study protocol.

CONCLUSION

Unipolar, left side, sequential fronto-temporal rTMS caused alleviation of the symptoms of schizophrenia and was well tolerated. Therefore it may represent a new alternative therapy for schizophrenic patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM 0021622404).

REFERENCES

- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. **68**(3): 416–421.
- Baas D, van't Wout M, Aleman A, Kahn RS (2008). Social judgement in clinically stable patients with schizophrenia and healthy relatives: behavioural evidence of social brain dysfunction. *Psychol Med*. **38**(5): 747–754.
- Benes FM (1999). Evidence for altered trisynaptic circuitry in schizophrenic hippocampus. *Biol Psychiatry*. **46**: 589–599.
- Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M *et al* (2000). The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. **22**: 125–132.
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*. **9**: 132–136.
- Bussato GF, Pilowsky LS, Costa DC *et al* (1997). Correlation between reduced in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatr*. **154**: 1398–1403.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatr*. **59**: 347–354.
- Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatr*. **53**: 555–566.
- Dell'osso B & Altamura AC (2009). Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy. *World J Biol Psychiatry*. **10**(4 Pt 2): 673–676.
- Fitzgerald PB, Brown T, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002). A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiat Res-Neuroim*. **114**: 11–22.
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. **108**: 11–24.
- Fuster JM (1997). *The Prefrontal Cortex*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, ISBN 0-397-51849-8, 352 pp.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. **110**: 243–256.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K *et al* (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. **60**: 49–56.
- Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B (2001). Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem*. **78**: 920–923.
- Kay SL, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. **13**: 261–276.
- Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N *et al* (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*. **43**(1): 101–109.
- Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuroendocrinol Lett*. **29**(1): 69–70.
- Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. **23** (4): 255–273.
- Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Marienhagen J, Spiessl H, Hajak G (2006). Neuronavigated transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in a schizophrenic patient: monitoring of neurobiological effects. *Schizophr Res*. **84**: 185–186.
- Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Landgrebe M, Marienhagen J, Fricks U *et al* (2007). Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuroendocrinol Lett*. **28**(5): 633–638.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci*. **1003**: 138–158.
- Nakamura M, Nestor PG, McCarley RW, Levitt JJ, Hsu L, Kawashima T *et al* (2007). Altered orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia. *Brain*. **130**(3): 693–707.
- Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, Cohen AS, Kawashima T, Shenton ME *et al* (2008). Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain*. **131**(1): 180–195.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M *et al* (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. **5**: 267–271.
- Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone A (1996a). Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*. **46**: 499–502.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996b). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. **348**: 233–237.
- Peleman K, Van Schuerbeek P, Luybaert R, Stadnik T, De Raedt R, De Mey J *et al* (2009). Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research. *World J Biol Psychiatry*. **26**: 1–6.
- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophrenia Bull*. **34**(1): 155–172.
- Premkumar P, Kumari V, Corr PJ, Fannon D, Sharma T (2008). Neuropsychological function-brain structure relationships and stage of illness: an investigation into chronic and first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. **162** (3): 195–204.
- Prkryl R, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E (2009). Paliperidone mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinol Lett*. **30**: 396–399.
- Rossini PM & Rossi S (1998). Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. **106**: 180–194.
- Schlösser RG, Nenadic I, Wagner G, Güllmar D, von Consbruch K, Köhler S *et al* (2007). White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: a combined DTI and fMRI study. *Schizophr Res*. **89**(1–3): 1–11.
- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. **126**: 2609–2615.

- Taber MT & Fibiger HC (1995). Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus Accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci*. **15**: 3896–3904.
- Vercammen A, Knegeting H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ *et al* (2009). Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophr Res*. **114**(1–3): 172–176.
- Walker EF (1994). Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. **20**: 453–480.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK *et al* (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **50**: 825–844.
- Werhahn, KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL *et al* (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. **93**: 138–146.
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W (2000). Modification of the silent period by double transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiology*. **111**: 1868–1872.
- Yu HC, Liao KK, Chang TJ, Tsai SJ (2002). Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. **159**: 494–495.
- Zaman R, Thind D, Kocmur M (2008). Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia (2008). *Neuroendocrinol Lett*. **29**(Suppl 1): 147–160.

7. ZÁVĚR

Prezentovaná habilitační práce se snaží představit možnosti, které představuje metoda transkraniální magnetické stimulace v psychiatrii obecně a ve výzkumu a terapii depresivní poruchy a schizofrenie zvláště. Na čtrnácti publikacích popisuje více než desetiletou práci, která byla jejímu využití věnována naším pracovištěm a která snad přispěla k lepšímu pochopení jejího místa v biologické psychiatrii a poukázala na její nemalý potenciál. První čtveřice prací ukazuje na její použití ve studiu kortikální inhibice a excitability, respektive jejich narušení u zmiňovaných duševních poruch, a dále také na možnosti, které v jejich ovlivnění mají psychofarmaka, zvláště antipsychotika (konkrétně risperidon a paliperidon), ale také nefarmakologické léčebné metody jako elektrokonvulzivní terapie. Další práce se věnují přímo terapeutickému potenciálu transkraniální magnetické stimulace – konkrétně ukazují, že její použití v monoterapii depresivní poruchy může být obdobně účinné jako léčba antidepressivy; lze pomocí ní zmírnit závažnost negativních příznaků schizofrenie, ovšem pouze za pomoci vhodně zvolených stimulačních parametrů, což se právě na našem pracovišti podařilo. Prospěšná může být ale i pacientům se schizofrenií a komorbidním abusem nikotinu, kterým může napomoci zredukovat počet vykouřených cigaret. Naopak v další z našich prací se nepodařilo prokázat, že by mohla u pacientů se schizofrenií ovlivnit kognitivní deficit (konkrétně pracovní paměť); v pilotní studii staršího data se neosvědčila ani v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy, dokázala však pozitivně ovlivnit komorbidní depresivní poruchu, což je ve shodě i se současnými poznatky. Další dvě práce ukazují i nežádoucí účinky, které může transkraniální magnetická stimulace vyvolat (depresogenní potenciál vysokofrekvenční stimulace pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu či relaps pozitivních příznaků schizofrenie u pacienta po iniciálním sezení vysokofrekvenční stimulace levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu), proto s ní musí být zacházeno jako s účinným nástrojem, který může ovlivňovat psychické funkce pozitivně i negativně. Poslední práce je pak malým příspěvkem k potřebě zavést a vyzkoušet nová stimulační paradigmatata či protokoly, aby se maximálně využilo potenciálu, který tato metoda v psychiatrii má. Pokud se to podaří a pokud se rovněž podaří ve větší míře propojit transkraniální magnetickou stimulaci se zobrazovacími metodami, může se alespoň částečně povést naplnit trochu neskromný cíl, který ve svém komentáři formulovali Camprodon a Pascual-Leone – položit psychiatrii na nové základy, takže by se o ní dalo hovořit jako o psychiatrii založené na (neuronálních) okruzích (Circuit-Based Psychiatry) (Camprodon et Pascual-Leone, 2016).

8. SEZNAM LITERATURY POUŽITÉ V ÚVODU DO PROBLEMATIKY A V KOMENTÁŘÍCH

Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 416-421.

Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11(2): 53-59.

Aleman A, Slotema CW, Sommer IE. rTMS deserves a fair chance as a novel treatment for depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(5): 324-325.

Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, Winterer G. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(1): 271-284.

Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord* 2013; 151: 625-631.

Bareš M. Historický vývoj magnetické stimulace. In: Bareš M, Kaňovský P, Dufek J, et al. *Transkraniální magnetická stimulace*. Brno: NCO NZO 2003: 21-25.

Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. 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. *J Affect Disord* 2009; 118(1-3): 94-100.

Bares M, Brunovsky M, Novak T, et al. QEEG Theta Cordance in the Prediction of Treatment Outcome to Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Venlafaxine ER in Patients With Major Depressive Disorder. *Clin EEG Neurosci* 2015; 46(2): 73-80.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1:1106-1107.

Barr MS, Farzan F, Tran LC, et al. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul* 2012 ;5: 337-346.

Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters b-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Research* 1999; 816(1): 78–83.

Berlim MT, van den Eynde F, Daskalakis ZJ. 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* 2013a; 38(4): 543-551.

Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013b; 30: 614-623.

Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, doubleblind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013c; 74: e122-129.

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. 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. *Psychol Med* 2014; 44(2): 225-39.

Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry* 2013; 28(1): 30-39.

Bloch Y, Harel EV, Aviram S, et al. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: A randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 755-758.

Brickenkamp R, Zillmer E. *d2 - Test of Attention*. Seattle: Hogrefe and Huber Publishing 1998; 80 p.

Brody A, Cook I. Manipulation of cigarette craving with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2011; 70(8): 702–703.

Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn* 2014; 86: 1-9.

Bunse T, Wobrock T, Strube W, et al. Motor cortex excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul* 2014; 7(2): 158-169.

Burt T, Lisanby H, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(1), 73-103.

Camprodon JA, Pascual-Leone A. Multimodal applications of transcranial magnetic stimulation for circuit-based psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(4): 407-408.

Češková E, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie u dospělých. In: Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, et al. (eds.). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014: 44-51.

Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5): 1398-1403.

Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8(2): 223-233.

Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, et al. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord* 2015; 170: 225-229.

Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety* 2015; 32(3): 182-192.

Cohen E, Bernardo M, Masana J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(1): 129-130.

Concerto C, Lanza G, Cantone M, et al. Different patterns of cortical excitability in major depression and vascular depression: a transcranial magnetic stimulation study. *BMC Psychiatry* 2013; 13:300.

Czeh B, Welt T, Fischer AK, et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2002; 52(11): 1057-1065.

Daskalakis ZJ, Möller BM, Christensen BK, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006; 174(3): 403-412.

Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 555-566.

de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76(2-3): 135-157.

Dell'Osso B, Camuri G, Castellano F, et al. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7:167-177.

Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(4): 411-418.

Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of principle study. *Schizophr Res* 2015; 168(1-2): 475-482.

Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3): 249.

Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, et al. Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse* 2010; 45: 1766-1786.

Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 559-574.

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998; 7(2): 65-68.

Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 88-94.

Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul* 2008; 1: 27–32.

Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8(1): 85-95.

Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, et al. Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophr Res* 2014; 156(1): 128-132.

Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1171-1174.

Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 108(1-3): 11-24.

Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, et al. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21(1): 105-110.

Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11): 1608-1610.

Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(5): 858-882.

Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz AM, et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry* 2016 Nov 23: 1-5. [Epub ahead of print]

Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled trial. *Schizophr Bull* 2016a; 42(3): 608-618.

Hasan A, Wobrock T, Guse B, et al. Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2016b Oct 11. [Epub ahead of print]

Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 58-61.

Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the International 10–20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr* 2003; 16: 95-99.

Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46(1): 130-132.

Hoffman RE, Hampson M, Wu K, et al. Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* 2007; 17(11): 2733-2743.

Homan P, Kindler J, Hauf M, et al. Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e189.

Hovington CL, McGirr A, Lepage M, Berlim MT. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses. *Ann Med* 2013; 45(4): 308-321.

Hrdlička M, Ustohal L. Biologická léčba duševních poruch. In: Hosák L, Hrdlička M, Libiger J (eds.). *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum 2015: 466-486.

Jandl M, Bittner R, Sack A, et al. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112(7): 955-967.

Jeon D-W, Shim J-C, Kong B-G, et al. Adjunctive varenicline treatment for smoking reduction in patients with schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016; 176: 206-211.

Jin Y, Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for treatment of Major Depression. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 13.

Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 165(2-3): 157-162.

Keck ME, Engelmann M, Müller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res* 2000; 34(4-5): 265-276.

Keck ME, Welt T, Post A, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(4): 337-349.

Keck ME, Welt T, Müller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43(1): 101-109.

Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, et al. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46(10): 1451-1454.

Kobayashi M, Pascual-Leone. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2(3): 145-156.

Kopeček M, Bareš M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. *Přehled publikovaných studií. Psychiatrie* 2004; 8(2): 117-132.

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11): 2150-2206.

Lefaucheur J-P, Lucas B, Andraud F, et al. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res* 2008; 42(5): 389-398.

- Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(5): 326-341.
- Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, et al. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67(5): 458-464.
- Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49(7): 615-623.
- Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007; 37(3): 341-349.
- Loo C. TMS in the treatment of major depressive disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, et al. (eds.). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press 2008: 633-660.
- Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 169-173.
- Manganotti P, Bortolomasi M, Zanette G, et al. Intravenous clomipramine decreases excitability of human cortex. A study with paired magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 2001; 184(1): 27-32.
- Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, et al. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(2): 217-227.
- McCelland J, Kekic M, Bozhilova N, et al. A randomized controlled trial of neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa. *Plos ONE* 2016; 11: 1-17.
- Mendes-Filho VA, Belmonte-de-Abreu P, Pedrini M, et al. rTMS as an add-on treatment for resistant obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: report of three cases. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35(2): 210-211.

Mendes-Filho VA, de Jesus DR, Belmonte-de-Abreu P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive-symptoms: a pilot study. *Psychiatry Res* 2016; 242: 34-38.

Minelli A, Bortolomasi M, Scassellati C, et al. Effects of intravenous antidepressant drugs on the excitability of human motor cortex: a study with paired magnetic stimulation on depressed patients. *Brain Stimul* 2010; 3(1): 15-21.

Minichino A, Bersani FS, Capra E, et al. ECT, rTMS, and deepTMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 55-64.

Oh SY, Kim YK. Adjunctive treatment of bimodal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacologically non-responsive patients with schizophrenia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(8): 1938-1943.

Otani VH, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015; 19(4): 228-232.

Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19(8): 1-6.

Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014; 156: 219-223.

Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiat Res* 2001; 35(4): 193-215.

Přikryl R. Biologická léčba – repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). In: Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, et al. (eds.). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014: 195-197.

Přikryl R, Kučerová H. Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *J Psychopharmacol* 2005; 19(3): 313.

Přikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, et al. Paliperidon mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30(3): 396-399.

Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophr Res* 2013; 149(1–3): 167–173.

Quan WX, Zhu XL, Qiao H, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett* 2015; 584: 197-201.

Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. In: Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, et al. (eds.). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014: 58-76.

Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, et al. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(7): 1309-1320.

Rau A, Grossheinrich N, Palm O, et al. Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clinical EEG and Neuroscience* 2007; 38(2): 105-115.

Ren J, Li H, Palaniyappan L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51: 181-189.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-2039.

Ruther T, Bobes J, De Hert M, et al. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry* 2014; 29(2): 65-82.

Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59(3): 354-357.

Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003; 18(4): 196-198.

Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure* 2008; 17(8): 677-683.

Shi C, Yu X, Cheung EFC, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013; 215(3): 505-513.

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(7): 873-884.

Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012; 142(1-3): 40-45.

Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2014; 76(2): 101-110.

Sommer IEC, Slotema CW, de Weijer AD, et al. Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr Res* 2007; 93(1-3): 406-408.

Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(12): 1133-1141.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2001; 21(15): RC157.

Tikka SK, Garg S, Sinha VK, et al. Resting state dense array gamma oscillatory activity as a response marker for cerebellar-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia. *J ECT* 2015; 31(4): 258-262.

Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 577-586.

Trojak B, Meille V, Bonin B, Chauvet-Geliner JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26(2): E42-E43.

Trojak B, Meille V, Jonval L, et al. Interest of targeting either cortical area Brodmann 9 or 46 in rTMS treatment for depression: a preliminary randomized study. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(12): 2384-2389.

Tuček J. Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti. *Psychiat pro Praxi* 2002; 3: 121-123.

Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, et al. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *J Psychopharmacol* 2016 Aug 15 pii: 0269881116662650. [Epub ahead of print]

Ustohal L, Příkrylová Kučerová H, Příkryl R, et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy - randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110 (5): 602-607.

Ustohal L, Sverak T, Albrechtova L, et al. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. In Shen, Y-Ch (ed.). *Schizophrenia Treatment – The New Facets*. Rijeka: InTech 2016: 135-150.

Ustohal L, Ustohal L. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2017, in press.

Wing VC, Bacher I, Wu B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 139(1-3): 264-266.

Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015; 77(11): 979-988.

Xie J, Chen J, Wei Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurol Res* 2013; 35: 1084-1091.

Zeeuws D, Santermans L, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive rTMS applications in difficult to treat psychiatric patients: some cases. *Psychiatr Danub* 2010; 22 Suppl 1: S135-136.

Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 2015; 126(10): 58-80.

Zwanzger P, Ella R, Keck M, et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(7): 602-603.

9. SEZNAM DALŠÍCH PUBLIKACÍ AUTORA SE VZTAHEM K TÉMATU HABILITAČNÍ PRÁCE

Články v časopisech s IF:

Příkryl, Radovan – Skotáková, Simona – Kašpárek, Tomáš – Češková, Eva – Kučerová, Hana – **Ustohal, Libor**. Influencing negative symptoms of schizophrenia with repetitive transcranial magnetic stimulation: a case study. *Acta Neuropsychiatrica* 2007; 19(2): 53-55. **IF=1,206**

Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Příkrylová Kučerová, Hana. Amisulpride therapeutic dose-induced asymptomatic bradycardia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011; 35(1): 290-290. **IF=3,247**

Příkryl, Radovan – Češková, Eva – Tronerová, Silva – Kašpárek, Tomáš – Příkrylová Kučerová, Hana – **Ustohal, Libor** – Venclíková, Simona – Vrzalová, Michaela. Dynamics of neurological soft signs and its relationship to clinical course in patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research* 2012; 200(2-3): 67-72. **IF=2,456**

Ustohal, Libor – Příkryl, Radovan – Hublová, Veronika – Mayerová, Michaela – Příkrylová Kučerová, Hana – Češková, Eva – Kašpárek, Tomáš. Severe acute dystonia/akathisia after paliperidone palmitate application - a case study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17(2): 341-342. **IF=4,009**

Ustohal, Libor – Mayerová, Michaela – Valková, Barbora – Sedláková, Hana – Kašpárek, Tomáš. Asymptomatic elevation of amylase and lipase after olanzapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2016; 36 (2): 181-183. **IF=3,0**

Kala, Petr – Hudakova, Nela – Jurajda, Michal – Kaspárek, Tomas – **Ustohal, Libor** – Parenica, Jiri – Sebo, Marek – Holicka, Maria – Kanovsky, Jan. Depression and anxiety after acute myocardial infarction treated by primary PCI. *PLoS ONE* 2016; 11(4): e0152367. **IF=3,057**

Lošák, Jan – Hüttlová, Jitka – Lipová, Petra – Mareček, Radek – Bareš, Martin – Filip, P – Žůbor, Josef – **Ustohal, Libor** – Vaníček, J – Kašpárek, Tomáš. Predictive Motor Timing and the Cerebellar Vermis in Schizophrenia: An fMRI Study. *Schizophrenia Bulletin* 2016; pii: sbw065. [Epub ahead of print] **IF=7,757**

Hýža, Martin – Kuhn, M – Češková, Eva – **Ustohal, Libor** – Kašpárek, Tomáš. Hippocampal volume in first-episode schizophrenia and longitudinal course of the illness. *World Journal of Biological Psychiatry* 2016; 12:1-10. [Epub ahead of print] **IF=4,159**

Ustohal, Libor. Amisulprid v léčbě schizofrenie (Amisulpride in the treatment of schizophrenia). *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie* 2011; 74/107(6): 706-708. **IF=0,279**

Ustohal, Libor – Stehnová, Iva. Diabetes a schizofrenie (Diabetes and schizophrenia). Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2012; 75/108(1): 111-114. **IF=0,372**

Ustohal, Libor – Vrzalová, Michaela. Adherence k léčbě pacientů se schizofrenií (Adherence to the treatment of patients with schizophrenia). Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2012; 75/108(3): 391-394. **IF=0,372**

Hudáková, Nela – Kala, Petr – Šebo, Marek – **Ustohal, Libor** – Kašpárek, Tomáš – Kaňovský, Jan. Psychické poruchy a kardiovaskulární onemocnění (Mental disorders and cardiovascular diseases). Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2016; 79/112(1): 25-30. **IF=0,209**

Články v recenzovaných časopisech bez IF:

Kučerová, Hana – Příkryl, Radovan – Navrátilová, Petra – Češková, Eva – **Ustohal, Libor**. Ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných s depresivní poruchou pomocí rTMS v podmínkách jednoduše slepé, randomizované studie. Česká a Slovenská Psychiatrie 2008; 104(5): 224-229.

Příkryl, Radovan – Kučerová, Hana – Navrátilová, Petra – Kašpárek, Tomáš – **Ustohal, Libor** – Venclíková, Simona – Češková, Eva – Večeřová, Monika. Ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace. Česká a Slovenská Psychiatrie 2008; 104(4): 161-166.

Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Kašpárek, Tomáš – Kučerová, Hana – Skotáková, Simona – Češková, Eva. Augmentace antipsychotik repetitivní transkraniální magnetickou stimulací vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie. Česká a Slovenská Psychiatrie 2007; 103(2): 80-84.

Ustohal, Libor – Pálenský, Vítězslav. Kazuistika pacienta s bipolární afektivní poruchou. Psychiatrie pro praxi 2006; 7(6): 300-301.

Ustohal, Libor. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Psychiatrie pro praxi 2010; 11(3): 117-121.

Ustohal, Libor – Příkryl, Radovan. Léčba rezistentní schizofrenie v praxi. Psychiatrie pro praxi 2009; 10(4): 176-179.

Příkryl, Radovan – Češková, Eva – Kučerová, Hana – Kašpárek, Tomáš – **Ustohal, Libor** – Palčíková, Ivana. Stimulace prefrontálního kortexu a léčba negativních příznaků schizofrenie. Česká a Slovenská Psychiatrie 2006; 102(8): 416-422.

Ustohal, Libor. Schizofrenie - compliance a adherence: spolupráce při léčbě. Medicína pro promoci 2011; 2011(6): 60-64.

Ustohal, Libor – Češková, Eva – Příkryl, Radovan. Augmentace antidepressiv antipsychotiky. Psychiatrie pro praxi 2011; 12(3): 98-99.

Mayerová, Michaela – Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor**. Rychlost nástupu účinku antipsychotik a predikce výsledků léčby antipsychotiky na základě časné reaktivity na léčbu. Česká a Slovenská Psychiatrie 2014; 110(4): 215-219.

Stehnová, Iva – Sisrová, Monika – **Ustohal, Libor** – Hublová, Veronika – Beránková, Dagmar, Příkrylová-Kučerová, Hana. Neurokognitivní dysfunkce u schizofrenie. Česká a Slovenská Psychiatrie 2015; 111(4): 194-200.

Hosák, Ladislav – Kovařík, Aleš – **Ustohal, Libor** – Látalová, Klára. Duševní poruchy – epigenetické mechanizmy jejich vzniku a farmakologické léčby. Psychiatrie pro praxi 2015; 16(2): 45-48.

Hublová, Veronika – **Ustohal, Libor** – Stehnová, Iva – Příkrylová Kučerová, Hana. Psychobiologická teorie v kontextu poruch osobnosti a well-being. Psychiatrie pro praxi 2016; 17(1e): e17–e25.

Hublová, Veronika – Stehnová, Iva – **Ustohal, Libor** – Příkrylová Kučerová, Hana. Temperament a charakter u schizofrenie. Česká a Slovenská psychiatrie 2016; 112(4): 165-171.

Venclíková, Simona – **Ustohal, Libor**. Vliv zaměstnání na kvalitu života u pacientů trpících schizofrenií. Česká a slovenská psychiatrie 2016; 112(4): 172-176.

Mayerová Michaela – Turjap, Miroslav – **Ustohal, Libor** – Pivnička, Jan – Češková, Eva. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací olanzapinu a klozapinu. Česká a Slovenská psychiatrie 2016; 112(4): 177-187.

Ustohal, Libor. Nová nomenklatura psychofarmak. Psychiatrie pro praxi 2016; 17(3): 98-102.

Ustohal, Libor – Ustohal, Ladislav. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie. Česká a Slovenská psychiatrie 2017, in press.

Kapitola v knize:

Ustohal, Libor. Farmakorezistentní deprese. In Příkryl, Radovan (ed.). Deprese z různých úhlů pohledu III. Praha, Galén 2008, s. 127-143, 17 s.

Příkryl, Radovan – **Ustohal, Libor** – Příkrylová Kučerová, Hana. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A New Option to Manage Negative Symptoms of Schizophrenia. In Schizophrenia Research: Recent Advances. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2012. s. 359-380, 22 s.

Theiner, Pavel – **Ustohal, Libor** – Skřont, Tomáš – Bareš, Martin – Kašpárek, Tomáš. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in ADHD. In Jill M. Norvilitis. ADHD - New Directions in Diagnosis and Treatment. Rijeka: InTech 2015, s. 331-350, 20 s.

Ustohal, Libor – Sverak, Tomas – Albrechtova, Lenka – Hojgrova, Marie – Hublova, Veronika – Kasperek, Tomas. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. In Shen, Yu-Chih (ed.). Schizophrenia Treatment – The New Facets. Rijeka: InTech 2016, s. 135-150, 16 s.

Kapitola v učebnici:

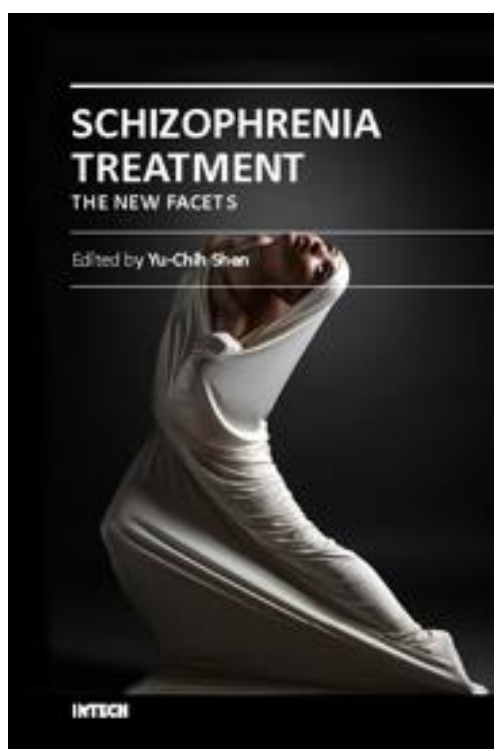
Hrdlička, Michal – **Ustohal, Libor**. Biologická léčba duševních poruch. In Hosák, Ladislav – Hrdlička, Michal – Libiger, Jan (eds.). Psychiatrie a pedopsychiatrie. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum 2015, s. 466-486, 21 s.

Ustohal, Libor – Valková, Barbora. Biological Treatment Methods in Psychiatry – Other Methods. In Hosák, Ladislav – Hrdlička, Michal – Libiger, Jan (eds.). Psychiatry and Pedopsychiatry. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum 2017, in press.

10. PŘÍLOHA I

Ustohal, Libor – Sverak, Tomas – Albrechtova, Lenka – Hojgrova, Marie – Hublova, Veronika – Kasperek, Tomas. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. In Shen, Yu-Chih (ed.). Schizophrenia Treatment – The New Facets. Rijeka: InTech 2016, s. 135-150, 16 s.

Autorský podíl: 60%



Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia

Libor Ustohal, Tomas Sverak, Lenka Albrechtova,
Marie Hojgrova, Veronika Hublova and
Tomas Kasparek

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/65631>

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method that can be used in neurophysiological research of schizophrenia and in the treatment of some symptoms or syndromes of this mental disorder. The most important indications for TMS (or repetitive TMS—rTMS) are the negative symptoms of schizophrenia and auditory hallucinations. Other less proven indications include cognitive deficit, especially working memory. This text summarizes general knowledge about (r)TMS and its use in schizophrenia. According to recent experiences, TMS is a very promising experimental and therapeutic method, but it needs further research for its optimized use.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, TMS, rTMS, schizophrenia, negative symptoms, auditory hallucinations

1. Introduction

Transcranial magnetic stimulation (TMS) represents a relatively new method used in neurophysiological research, in which it helps to measure various cortical phenomena, including cortical inhibition, facilitation, and neuroplasticity. It is also used in the diagnosis and treatment of certain neuropsychiatric disorders. This method is a neurostimulation (neuromodulation) technique as is electroconvulsive therapy, vagal nerve stimulation, deep brain stimulation, transcranial direct current stimulation, and magnetic seizure therapy. Some neurostimulation techniques are invasive or semi-invasive; others, including TMS, are noninvasive [1, 2].

2. TMS principles, parameters and mechanism of action

The principle of the TMS method is based on Faraday's law of electromagnetic induction, formulated in 1831. This law states that around the primary coil through which a time-varying current is flowing, a changing magnetic field is created that is able to induce a secondary current in conductors found within its reach. A patient's brain may be one such conductor. The secondary current induced is, according to Lenz's law, in the direction opposing the primary current. During TMS, an insulated metal coil is placed over the patient's head that delivers a changing electrical current producing a changing magnetic field perpendicular to the current passing through the coil. Magnetic pulses may be administered individually (single-pulse TMS), or in pairs a few milliseconds apart (paired-pulse TMS), or repeatedly in a sequence or "train" lasting from seconds to minutes (repetitive transcranial magnetic stimulation or rTMS). The first two options are used primarily for research and diagnostic purposes; rTMS is used mainly in the treatment of certain neuropsychiatric disorders, including schizophrenia [1, 3].

Repetitive transcranial magnetic stimulation is defined by the number of pulses per second or by frequency in Hertz (Hz). The frequency is categorized as "low-frequency" ("slow") rTMS with 1 Hz or less and "high-frequency" ("fast") rTMS with more than 1 Hz (usually between 5 and 25 Hz). Another parameter of stimulation is its intensity expressed as the percentage of the individual resting motor threshold (MT). The motor threshold is defined as the minimal intensity of the stimulus able to produce muscle contraction in at least 5 of 10 successive trials (usually in one of the small muscles of the hand, e.g., the abductor pollicis brevis) when the stimulation is applied to the motor cortex. The most commonly used stimulation intensity varies between 80% and 120% of the individual resting motor threshold. Other stimulation parameters include the length of the train of pulses, the duration of the pause between them ("intertrain"), the total number of pulses administered during one session, the total number of individual sessions, the stimulation coil localization, the type of coil (the most commonly used type in rTMS is the "figure-of-eight coil"; there are also oval coils, conical coils etc.; the double cone coil is one of the most innovative types), and the coil's position, and orientation on the patient's head. The most frequent stimulation site is the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). This stimulation site is usually defined as the location 5 cm rostral to the area of the motor cortex, the stimulation of which determines the resting motor threshold. Another method for the localization of the stimulation site uses the international system of EEG electrode placement 10/20; the most precise localization method is performed by stereotactic neuronavigation. An interesting modification of standard rTMS is pattern stimulation, with theta burst stimulation (TBS) as the most important [1-3].

Although the specific effect of rTMS on neurotransmission is not entirely clear, it has been proven repeatedly that high-frequency rTMS (10 to 20 Hz) increases brain excitability, and low-frequency rTMS (1 Hz and lower) decreases it. It has also been found that high-frequency rTMS applied over the left prefrontal cortex (PFC) increases brain perfusion, and thus the metabolism of this region, whereas low-frequency rTMS has the opposite effect [4].

3. TMS in neurophysiological research of schizophrenia

TMS with various single-pulse protocols and paired-pulse protocols is a useful tool for the assessment of physiology of the human motor system, including cortical excitability, inhibitory and excitatory mechanisms, conduction time, connectivity, and plasticity [5]. Moreover, Camprodon and Pascual-Leone [5] suppose that this tool has properties that we now need to understand across affective, behavioral, and cognitive circuits, to establish solid circuit-based models of neuropsychiatric diseases with the potential to affect clinical practice.

One of the phenomena, studied with TMS, is cortical inhibition. Cortical inhibition (CI) can be defined as a neurophysiological mechanism by which GABAergic interneurons influence the activity of other neurons. Several studies have identified CI impairment in schizophrenia. CI and CI impairment can be measured with a number of markers and protocols, including the cortical silent period (CSP). CSP measurement consists of a suprathreshold TMS pulse over the motor cortex paired with voluntary electromyographic activity, causing a cessation of muscle movement. The duration of this movement cessation is a measure of CI. It is thought that CSP measures GABA_B inhibitory activity. Another CI marker is short-interval cortical inhibition (SICI). SICI measurement consists of a subthreshold conditioning TMS pulse preceding a suprathreshold pulse by several ms (1–5 ms). The amplitude of the motor-evoked potential (MEP) is then measured; it should be reduced by 50–90%. This marker is thought to measure GABA_A-mediated cortical inhibition [6–13]. Recent studies show that CI impairment can be improved with antipsychotics, especially clozapine, but also with quetiapine and risperidone [13–15]. Kaster et al. [13] suggested that the potentiation of GABA_B may be a novel neurotransmitter mechanism that is involved in the pathophysiology and the treatment of schizophrenia. Another recent study found inhibitory deficits directly in the prefrontal cortex specific for schizophrenia using a combination of TMS and electroencephalography (EEG) [9]. Camprodon and Pascual-Leone [5] suppose that this multimodal combination of TMS and neuroimaging methods (EEG, magnetic resonance imaging, or positron emission tomography) can achieve TMS full potential—to measure the neurobiological effects of TMS even beyond the motor cortex.

4. Clinical application of TMS in schizophrenia

The most important use of TMS (or rTMS) is in the treatment of specific symptoms or syndromes of schizophrenia, especially negative symptoms and auditory hallucinations. Other less proven indications in schizophrenia include cognitive deficit, catatonic symptoms, obsessive-compulsive symptoms, and comorbid nicotine abuse (through the decrease of craving).

4.1. Negative symptoms

There is a consensus that the negative symptoms of schizophrenia include symptoms of affective flattening, alogia, avolition, social withdrawal, and anhedonia. The symptoms of

inattention, poverty of content of speech, and inappropriate affect are also often assigned in measuring scales mainly due to the clinical evaluation of the overall disorganization seen in patients with schizophrenia [16].

Severity of negative symptoms in schizophrenia is usually linked with worse functional outcomes, including specific relationships with impaired occupational functioning, household integration, social functioning, engagement in recreational activities, and quality of life [16–18].

Negative symptoms are often associated with hypofrontality and with a lack of dopamine in the prefrontal cortex [19, 20].

4.1.1. *Effect of rTMS in the prefrontal cortex*

Some authors have found that high-frequency rTMS could increase cortical excitability and the metabolic activity of targeted neurons [21, 22]. Prefrontal rTMS also modulates dopamine release in the dorsal striatum and in the nucleus accumbens in Wistar rats [23]. High-frequency rTMS of the DLPFC induces the release of dopamine in the ipsilateral nucleus caudatus in healthy volunteers, and it causes downregulation of the 5-HT₂ receptors in the frontal cortex [24, 25].

The change of the expression of glutamic acid decarboxylase, which is the synthetic enzyme of the precursor of GABA, could be also modified by rTMS. This finding may be important because the severity of negative symptoms has been found to be inversely related to benzodiazepine receptor binding in the medial frontal region [26].

These findings have led to the hypothesis that high-frequency rTMS applied at the prefrontal cortex may be an effective treatment of negative symptoms in schizophrenia, and many studies were published on this topic.

4.1.2. *Current results of rTMS in the treatment of negative symptoms*

We summarize in this text the results from three meta-analyses and from recent articles that are not a part of the last meta-analysis by Shi et al. [27].

The first meta-analysis reviewed eight double-blind studies and found that rTMS had a mild to moderate ($d = 0.58$) effect on alleviating the negative symptoms of schizophrenia [28]. The second meta-analysis evaluated nine double-blind studies with more than 200 enrolled patients [29]. When studies with any high-frequency stimulation of the left PFC were evaluated, the effect size of the treatment was low ($d = 0.43$); when the analysis included only studies with a 10 Hz frequency, the effect size of the treatment was intermediate ($d = 0.63$) [29]. The results of the third, most recent, meta-analysis suggest that rTMS is an effective treatment option for negative symptoms in schizophrenia. This meta-analysis included 16 studies. The moderators of rTMS on negative symptoms included duration of illness, stimulation frequency, stimulation intensity, and the type of outcome measures used (the effect size of rTMS on negative symptoms in sham-controlled trials was 0.80 as measured by the Scale for the Assessment of Negative Symptoms—SANS and 0.41 as measured by the Positive and Negative Syndrome Scale—PANSS) [27].

The authors of the third meta-analysis formulated some recommendations for the treatment of negative symptoms by rTMS based on the available results, which show that long-term stimulation (3 weeks or more) has a better effect than short-term stimulation. The best effect was with 10 Hz rTMS and 110% of individual MT. The number of pulses is also important—the effect is greater when the patient receives a higher number of pulses [27].

A recent study by Wobrock et al. included a sufficiently large sample (175 patients), but no statistically significant effect of rTMS was found in the improvement of negative symptoms in the active group compared with the sham group. The stimulation protocol was 15 sessions of 10 Hz stimulation of the left DLPFC, 110% MT, 5 s train and 30 s intertrain, and 15,000 pulses in the whole study. However, less-precise method was used for targeting the left DLPFC (the international system of EEG electrode placement 10/20, F3 electrode), and patients received a relatively small number of pulses, although the last meta-analysis indicated that a higher number of pulses have a better effect [30].

In another double-blind study, 117 patients with negative symptoms were randomized to a 20-day course of either active rTMS applied to the left DLPFC (it was targeted to 5 cm anterior to the point where maximum stimulation of the abductor pollicis brevis muscle was observed) or sham rTMS. The stimulation protocol was 10 Hz frequency, 4 s train and 56 s intertrain, 20 min each day, 80% MT, and 800 pulses per day. They reported that treatment with high-frequency rTMS for 6 weeks significantly improved negative symptoms in the active stimulation group as compared to the sham group. The decrease in negative symptoms persisted to the 6-month follow-up assessment [31].

Dlabac-de Lange et al. evaluated the effect of bilateral rTMS of DLPFC in schizophrenia patients with negative symptoms. The Tower of London (ToL) task during fMRI was used to measure the brain function of the DLPFC. The stimulation protocol was 10 Hz frequency, 15 sessions (divided into 3 weeks), 10 s train and 50 s intertrain, and 90% MT. Patients received 20 trains in one stimulation session. The brain activity in the right DLPFC and in the right medial frontal gyrus showed an increase in the active stimulation group after the stimulation, and the left posterior cingulate showed a decrease in brain activity after rTMS treatment of the DLPFC. No significant differences were found in task performance between the sham group and the active group after the treatment with rTMS. A significant difference was found in SANS but not in PANSS. The limits of the study can be seen in the localization of the DLPFC (targeted by F3 and F4 location from the EEG 10/20 system), in the small sample size (total of 24 patients) and in its heterogeneity, as there were significant differences between the active and sham groups at the beginning of the study [32].

4.1.3. *New paradigms of rTMS in the treatment of negative symptoms*

The authors of a recent study compared 96 patients who received 10 and 20 Hz, theta burst stimulation (TBS) and sham stimulation. The 10 Hz stimulation was only 80% MT at the beginning, and the intensity was gradually increased to 110% MT. Patients received 30 trains in one stimulation day, one stimulation interval was 5 s of the train and 30 s of the intertrain. The stimulation was divided into four weeks (20 stimulation sessions). The 20 Hz stimulation had the same stimulation parameters as the 10 Hz stimulation. In TBS, the basic train

had a frequency of 5 Hz, and the stimulation was given every 200 ms. Three single pulses (50 Hz) were embedded within each 5 Hz pulse, on 80% MT, and each session had 2400 pulses. The TBS group had significantly larger reductions in SANS and PANSS negative subscale scores than the 10 Hz group and the 20 Hz group, but there were no significant differences in the two scales between the 10 and 20 Hz groups. There was a reduction in the scores in the mentioned scales in all groups with active stimulation compared with the sham group stimulation [33].

The cerebellum and cortico-thalamic-cerebellar circuit have also been included in the pathophysiology of schizophrenia. In patients with schizophrenia, some cerebellar dysfunctions were found, such as neurological soft signs, impaired eyeblink conditioning, procedural learning deficits, dyscoordination, abnormal posture, and poor cognitive performance. Resting state gamma activity is supposed to be a biomarker related to functional brain connectivity. One study tried to investigate the effect of cerebellar rTMS on resting state gamma activity. The efficacy of cerebellar rTMS was tested in 11 recent-onset schizophrenia patients who received 10 sessions of high-frequency rTMS to the midline cerebellum over a 2-week period. A significant decrease in negative symptoms and depression scores was observed after the rTMS treatment. Gamma spectral power in left frontal and temporal segments was reduced significantly after this treatment. In light of these preliminary results, cerebellar rTMS could be a useful innovation for the treatment of negative and affective symptoms in schizophrenia, but this has to be confirmed in further studies [34].

4.1.4. Negative symptoms and rTMS – summary

Recent guidelines state that high-frequency rTMS of the left DLPFC has a probable effect in the treatment of negative symptoms of schizophrenia (Level B evidence) [35].

A number of double-blind studies also proved a statistically significant decrease in the intensity of negative schizophrenia symptoms when current antipsychotic treatment was augmented with rTMS; the actual clinical significance of this procedure is disputed [4].

Another issue is represented by antipsychotic and other medication used in the treatment of patients with schizophrenia. According to some studies, this medication could negatively influence the activation induced by rTMS [36, 37].

rTMS represents a promising direction in the treatment of negative symptoms in schizophrenia, but it is necessary to improve current stimulation protocols (to use different frequencies in different areas, to investigate the effects of intensive stimulation protocols, and to investigate new targets such as the cerebellum).

4.2. Auditory hallucinations

Auditory verbal hallucinations (AVH), perceptions of voices in the absence of external stimuli, are a fundamental feature of mental illness and one of the characteristic symptoms of schizophrenia with high clinical importance [38]. AVH are reported by 50–70% of patients with schizophrenia, and in about 25–30% of patients, AVH are resistant to antipsychotic medication [39]. rTMS could be an additional therapeutic tool for AVH in schizophrenia [40].

4.2.1. Effect of rTMS on auditory hallucinations

The positive impact of rTMS on AVH can be seen in the inhibition of increased activity in the left temporoparietal cortex (TPC) (Brodmann area 40). This increased activity is repeatedly proven during hallucinations using brain imaging methods. This area is supposed to be involved in the perception of speech. The repeated stimulation of this area with a frequency of 1 Hz (low-frequency rTMS) induces a long-lasting decrease in the frequency and severity of medication-resistant AVH [41].

4.2.2. Current results of clinical studies and meta-analyses

The first study that applied rTMS as a therapeutic instrument for AVH was performed by Hoffman et al. in 1999. They postulated that low-frequency rTMS (1 Hz frequency) delivered to the left TPC would curtail auditory hallucinations by reducing the excitability of distributed neurocircuitry [39]. Since then several studies have been performed; some studies with positive results and others with negative results. All these studies were included in several meta-analyses.

The authors of the first meta-analysis observed a significant mean weighted effect size for rTMS versus sham stimulation, across 10 studies involving 212 patients ($d = 0.76$). The main outcome measure was the reduction in hallucinations as measured with appropriate psychometric rating scales. A typical hallucination rating scale is the Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRs), which is a seven-item scale measuring frequency, reality, perceived loudness, number of different speaking voices, length of hallucinations (single words, phrases, sentences, or extended discourse), attentional salience (the degree to which hallucinations captured the attention of the patient), and distress level. When studies reported on multiple brain areas that were targeted with rTMS, only the left TPC was included. When only studies were included that used continuous stimulation (nine studies), the mean effect size increased to $d = 0.88$. To investigate whether the number of stimulation session would be an important variable, they compared studies with fewer than five stimulation sessions (four studies) to those with more than five stimulation sessions (six studies); there was no significant improvement. Two studies that included PANSS reported that rTMS had no significant effect on the PANSS positive subscale. Thus, the observed effect was specific to auditory hallucinations. There was no significant effect of rTMS on a composite index of general psychotic symptoms. The results provide support for the efficacy of the treatment in reducing the severity of AVH [42].

The second meta-analysis included ten studies with 232 patients. All these studies used low-frequency rTMS of the left TPC on patients with schizophrenia and treated and measured medication-resistant AVH. They extracted outcomes from several scales for assessing AVH: Hallucination Change Scale (HCS), Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRs), Severity of Auditory Hallucinations (SAH scale), Psychotic Symptom Rating scale—Auditory Hallucinations Subscale (PSYRATS-AH), and Positive and Negative Syndrome Scale—Auditory Hallucinations Item (PANSS-AH). The HCS seems more sensitive to rTMS effects on AVH, while most studies using AHRs reported negative results. The authors observed significant effect size (Hedges' $g = 0.514$) [43].

The third meta-analysis was performed by Freitas et al. [28]. The authors specifically analyzed the effect on auditory hallucinations in seven sham-controlled studies and found a large and significant effect size for the sham-controlled studies (1.04; $p = 0.002$). They observed the need for individual assessment of the functional anatomy of hallucinations, using hallucination-activation maps obtained either by PET or fMRI, and stereotaxically determined the stimulation site following individual fMRI detection of inner speech regions instead of less sophisticated approach including coil position using the international 10/20 EEG electrode system in TP3 site, which might enhance TMS efficacy [43]. A critical finding in a study by Hoffman et al. concerned the discrepancy between the fMRI-guided TPC sites used in their trial and the standard TP3 which had little to no overlap [44]. Moreover, in a study by Sommer et al., five of the seven patients undergoing functional guided rTMS had predominant right-sided hallucinatory activity and were therefore stimulated over the right TPC [28, 45].

Another three meta-analyses were published by Slotema et al. [41, 46, 47]. According to the first one, with seven randomized controlled trials and 189 patients included, rTMS was superior to sham treatment, with a mean weighted effect size of 0.54 [46]. The second meta-analysis included 17 studies. The mean weighted effect size of rTMS directed at the left temporoparietal area was 0.44. But the effect of rTMS was no longer significant at one month of follow-up care (according to five studies with a follow-up assessment of at least one month) [47]. The most recent meta-analysis by Slotema included 19 studies with a total number of 548 patients. The mean weighted effect size for the treatment of auditory hallucinations was 0.44. No significant mean weighted effect size was found for the severity of psychosis. For patients with medication-resistant auditory hallucinations, the mean weighted effect size was 0.45. Repetitive transcranial magnetic stimulation applied at the left temporo-parietal area with a frequency of 1 Hz yielded a moderate mean weighted effect size of 0.63, indicating the superiority of this paradigm. Various other paradigms failed to show superior effects. rTMS applied at the right temporo-parietal area was not superior to sham treatment. The authors concluded that rTMS, especially when applied at the left temporo-parietal area with a frequency of 1 Hz, is effective for the treatment of auditory hallucinations, including for patients with medication-resistant hallucinations [41]. The limitation of all rTMS studies is the placebo, because of the difficulty of reproducing the noise and the scalp sensation (including superficial muscle contractions) of the active treatment. The initial method of producing a placebo effect was to tilt the coil at 45° or 90°. However, this method clearly unmasks it to patients who were previously treated with rTMS or for those in a crossover design. The more recent methods involve using a completely similar sham coil. Another significant limitation of these studies is the concomitant pharmacotherapy in all subjects. Several pharmacological treatments may interfere with treatment response, by modifying cortical excitability, by preventing the transsynaptic transmission of rTMS, or by interfering with the cerebral plasticity effects induced by rTMS [43].

4.2.3. Auditory hallucinations and rTMS – summary

The results of all of these meta-analyses show that 1 Hz rTMS applied at the left temporoparietal area is effective in the treatment of auditory hallucinations (even in treatment-resistant

patients), but the effect is of a relatively short duration (shorter than in patients with depressive disorder). In the trials covered in the meta-analysis by Slotema et al. [47], the effect of rTMS on AVH was no longer significant at the one-month follow-up visit. This short duration of the effect of rTMS is a matter of concern. A daily treatment of 2–4 weeks with a small treatment effect combined with a short duration may call into question its utility as a meaningful treatment for patients troubled by persistent symptoms [47]. The treatment of other positive symptoms with rTMS is ineffective. Recent guidelines state that low-frequency rTMS of the left TPC has a possible effect in the treatment of auditory hallucinations (Level C evidence); for other paradigms (high-frequency rTMS or continuous theta burst stimulation—cTBS), there are no recommendations [35].

4.3. Other indications

The treatment of other symptoms, syndromes, and comorbid conditions in patients with schizophrenia is less proven. Some studies focused on the cognitive effects of rTMS in schizophrenia. Their results were heterogeneous. A meta-analysis included four studies of high-frequency rTMS at the DLPFC and its effect on working memory. The authors concluded that rTMS significantly improved all measures of working memory performance [48]. But a recent study failed to prove a superior effect of rTMS over sham stimulation in the improvement of various cognitive domains in 156 schizophrenia patients with predominant negative symptoms [49]. Recent guidelines state no recommendations for the treatment of cognitive deficit in schizophrenia [35].

Three case studies described rTMS in the treatment of catatonic symptoms in patients with schizophrenia—the improvement in two cases was rapid and sufficient; the last case was negative [50].

A similar situation was seen in the treatment of obsessive-compulsive symptoms associated with schizophrenia. Two case studies with positive results were published, but the effect was only transient, and a recent pilot study had negative results [51, 52].

TMS offers an interesting option for the treatment of comorbid misuse of alcohol, nicotine, and other psychotropic substances. Two studies proved the effect of high-frequency rTMS at the left DLPFC on the reduction in cigarette consumption in patients with schizophrenia [53, 54].

TMS could also influence other less specific symptoms which are presents in schizophrenia as well as in other mental disorders, such as attention deficit or impulsiveness.

5. Future directions

It is possible to distinguish between two categories of factors associated with the efficacy of rTMS in schizophrenia: (1) clinical factors and (2) factors associated with rTMS, especially stimulation parameters.

Clinical factors include heterogeneity of symptoms of schizophrenia treated with rTMS, especially negative symptoms. Prikryl et al. analyzed negative symptoms influenced with

rTMS using five domains of SANS (affective flattening/blunting, alogia, avolition/apathy, anhedonia, and impaired attention). The stimulation improved all domains, except for alogia [4]. To improve the results with rTMS, the definition and the prediction of responders are needed. This could be achieved using markers of impaired cortical inhibition and neuroplasticity – especially when TMS (with the potential to measure cortical inhibition and its changes) and EEG or other neuroimaging methods (MRI, fMRI, SPECT, PET) are combined. Tikka et al. described significant correlation between the reduction in negative and depressive symptoms in patients with schizophrenia and the reduction in gamma spectral power in left frontal and temporal segments after cerebellar rTMS. The authors suggest resting state gamma spectral power in frontal and temporal regions for a biomarker of treatment response [55]. Homan et al. described that responders were robustly differentiated from nonresponders to rTMS by the higher regional blood flow in the left superior temporal gyrus before treatment for AVH. The authors conclude that resting perfusion measurement before treatment might be a clinically relevant way to identify possible responders and nonresponders to rTMS [56].

The optimization of stimulation parameters is another important issue. New stimulation targets (for example, the cerebellum or anterior cingulate), better and more precise methods of stimulation coil placement (stereotactic navigation), new coil types (double cone coil, maybe H-coils for deep TMS), stimulation frequency (individual frequency), intensity, number of pulses (higher number of pulses), and the number of stimulation sessions (intensive stimulation) are also subjects of current research. This research can provide data for new and innovative stimulation paradigms, which are needed for a more robust clinical effect of TMS in schizophrenia.

6. Conclusion

TMS is a very promising research and therapeutic method for patients with schizophrenia. It is a useful tool for researching cortical inhibition and neuroplasticity. The most important application of TMS (or rTMS) is in the treatment of some symptoms or syndromes, especially negative symptoms (high-frequency rTMS at the left DLPFC) and auditory hallucinations (low-frequency rTMS at the left TPC), and maybe even cognitive deficit. The results of clinical studies are promising, but further research is needed to optimize the treatment results.

Acknowledgements

This work was supported by research grants from the Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (AZV) NV15–30062A and NV15–31063A and by the Ministry of Health of the Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705). The authors like to thank Ms. Arne Johnson for proof-reading.

Author details

Libor Ustohal^{1,2*}, Tomas Sverak^{1,2}, Lenka Albrechtova¹, Marie Hojgrova¹,
Veronika Hublova¹ and Tomas Kasperek^{1,2}

*Address all correspondence to: ustohal.libor@fnbrno.cz

1 Department of Psychiatry, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

2 Central European Institute of Technology (CEITEC MU), Masaryk University, Brno, Czech Republic

References

- [1] Ustohal L, Prikryl R, Prikrylová Kučerová H, Češková E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2011;53(1):3–13.
- [2] Ustohal L, Valková B. Biological treatment methods in psychiatry – other methods. In: Hosák L, Hrdlička M, Libiger J, editors. *Psychiatry and pedopsychiatry*. 1st ed. Prague: Karolinum; 2016, p. 392–400.
- [3] Burt T, Lisanby H, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5(1):73–103.
- [4] Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Kasperek T, Venclikova S, Mayerova M, Ceskova E. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophrenia Research* 2013;149(1–3):167–173.
- [5] Camprodón JA, Pascual-Leone A. Multimodal applications of transcranial magnetic stimulation for circuit-based psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2016;73(4):407–408.
- [6] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *Journal of Psychopharmacology* 2008;22(2):203–209.
- [7] Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2009;65(6):503–509.

- [8] Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology* 2013;124:1309–1320.
- [9] Radhu N, Garcia Dominguez L, Farzan F, Richter MA, Semeralul MO, Chen R, et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain* 2015;138:483–497.
- [10] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40(3):685–696.
- [11] Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991;81(4):257–262.
- [12] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology* 1993;471:501–519.
- [13] Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015;165:157–162.
- [14] Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, Schecklmann M, Kreuzer PM, Prasser J, et al. Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophrenia Research* 2014;156:128–132.
- [15] Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E, Kasperek T. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Psychopharmacology* 2016 Aug 15:1–5. pii: 0269881116662650. [Epub ahead of print]
- [16] Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24(5):693–709.
- [17] Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry* 2012;27(6):432–436.
- [18] Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia Research* 2009;115(1):82–87.
- [19] Gonul AS, Kula M, Eşel E, Tutuş A, Sofuoğlu S. A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2003;123(3):199–205.

- [20] Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;110(4):243–256.
- [21] Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knoch D. Time-course of “off-line” prefrontal rTMS effects – a PET study. *NeuroImage* 2008;42(1):379–384.
- [22] Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry* 2000;48(12):1133–1141.
- [23] Keck ME, Welt T, Müller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002;43(1):101–109.
- [24] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2001;21(15):RC157.
- [25] Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters b-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Research* 1999;816(1):78–83.
- [26] Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, David AS, Lucey JV, Kerwin RW. Correlation between reduced in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1997;154(1):56–63.
- [27] Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 2013;215(3):505–513.
- [28] Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009;108(1–3):11–24.
- [29] Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(4):411–418.
- [30] Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biological Psychiatry* 2015;77(11):979–988.
- [31] Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, Wang XQ. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neuroscience Letters* 2015;584: 197–201.

- [32] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, Renken RJ, Knegtering H, Aleman A. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of-principle study. *Schizophrenia Research* 2015;168(1-2):475-482.
- [33] Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C, Zhong H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2014;26(1):15-21.
- [34] Sayar GH, Bulut H, Nevzat T. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurological Science and Disorders* 2015;1(1):17-21.
- [35] Lefaucheur J, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 2014;125(11):2150-2206.
- [36] Abbott C, Juárez M, White T, Gollub RL, Pearlson GD, Bustillo J, et al. Antipsychotic dose and diminished neural modulation: a multi-site fMRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35(2):473-482.
- [37] Hasan A, Falkai P, Wobrock T. Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. *Current Medicinal Chemistry* 2013;20(3):405-413.
- [38] Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's Gyrus during Auditory Hallucinations. *Neuron* 1999;22(3):615-621.
- [39] Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355(9209):1073-1075.
- [40] de Weijer AD, Sommer IE, Lotte Meijering A, Bloemendaal M, Neggers SF, Daalman K, Boezeman EH. High frequency rTMS; a more effective treatment for auditory verbal hallucinations? *Psychiatry Research* 2014;224(3):204-210.
- [41] Slotema CW, Blom JD, Van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IEC. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biological Psychiatry* 2014;76(2):101-110.
- [42] Aleman A, Sommer IE, Kohn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(3):416-421.
- [43] Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 2008;53(9):577-586.
- [44] Hoffman RE, Hampson M, Wu K, Adam W, Gore JC, Buchanan RJ, et al. probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic

- resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex* 2007;17(11):2733–2743.
- [45] Sommer IEC, Slotema CW, de Weijer AD, Blom JD, Daalman K, Neggers SF, et al. Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophrenia Research* 2007;93(1–3):406–408.
- [46] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(7):873–884.
- [47] Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophrenia Research* 2012;142(1–3):40–45.
- [48] Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition* 2014;86:1–9.
- [49] Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W. Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled trial. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42(3):608–618.
- [50] Trojak B, Meille V, Bonin B, Chauvet-Geliner JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2014;26(2):E42–E43.
- [51] Mendes-Filho VA, Belmonte-de-Abreu P, Pedrini M, Cachoeira CT, Lobato MI. rTMS as an add-on treatment for resistant obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: report of three cases. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2013;35(2):210–211.
- [52] Mendes-Filho VA, de Jesus DR, Belmonte-de-Abreu P, Cachoeira CT, Rodrigues Lobato MI. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive-symptoms: a pilot study. *Psychiatry Research* 2016;242:34–38.
- [53] Wing VC, Bacher I, Wu BS, Daskalakis ZJ, George TP. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014;139(1–3):264–266.
- [54] Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, Kasperek T, Jarkovsky J, Hublova V, Vrzalova M, Ceskova E. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014;49:30–35.

- [55] Tikka SK, Garg S, Sinha VK, Nizamie SH, Goyal N. Resting state dense array gamma oscillatory activity as a response marker for cerebellar-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia. *Journal of ECT* 2015;31(4):258–262.
- [56] Homan P, Kindler J, Hauf M, Hubl D, Dierks T. Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Translational Psychiatry* 2012;2:e189.

INTECH

INTECH