
PŮVODNÍ PRÁCE

Ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací

Příkrýl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Ustohal L., Venclíková S., Češková E., Večeřová M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

SOUHRN

Schizofrenie je onemocněním charakterizované narušením kognitivních funkcí jako jsou paměť, pozornost, exekutivní funkce nebo psychomotorický výkon. Vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv na prefrontální kortex, ale také indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu, a tím facilituje dopaminergní neurotransmisii v prefrontálním kortexu. Do studie bylo zařazeno 11 nemocných se schizofrenií. Nemocní byli ponecháni na dosavadní zavedené antipsychotické medikaci, která během stimulační léčby nebyla nijak měněna. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5x týdně, do celkového počtu 15 procedur. Vlastní výkon rTMS byl definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110% MP), frekvencí stimulace (10 Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Před a po léčbě byla závažnost psychopatologie vyhodnocena pomocí PANSS, ve stejnou dobu bylo provedeno i neuropsychologické vyšetření. Léčba rTMS vedla k významnému snížení intenzity negativních a všeobecných schizofrenních příznaků, zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zlepšení kognitivních domén v průběhu léčby rTMS nebylo však spojeno se současným ústupem závažnosti negativních příznaků. Výsledky naší studie sice prokazují statisticky významné ovlivnění určitých domén kognitivního deficitu schizofrenie, klinický efekt této změny se však nezdá být příliš významným. Zjištěný závěr je v souladu s většinou dosud publikovaných závěrů předchozích studií zabývajících se danou tématikou.

Klíčová slova: kognitivní deficit, léčba, negativní příznaky, rTMS, schizofrenie, stimulace.

SUMMARY

Příkrýl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Ustohal L., Venclíková S., Češková E., Večeřová M.: Influencing Cognitive Deficit in Schizophrenia by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Schizophrenia is an illness characterized by long-term impairment of cognitive functions such as memory, attention, executive functions or psychomotor performance. High-frequency rTMS has an activating effect on the prefrontal cortex, provoking also release of endogenous dopamine in the ipsilateral caudate nucleus, facilitating thus dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex. The study included 11 patients with schizophrenia. Previous antipsychotic medication was kept without any change throughout the stimulation treatment period. Stimulation rTMS treatment was administered on all workdays, i.e. 5 times a week, up to the total of 15 sessions. The rTMS treatment was defined by application site (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in 110 % of motor threshold, stimulation frequency (10 Hz), duration of the pulse series (10 sec), intervals between sequences (30 sec) and the overall number of stimuli applied (1,500). Intensity of psychopathology was assessed on the PANSS scale before and after therapy and a neuropsychological examination performed in the same timing. Treatment with rTMS has led to a significant reduction of the intensity of both negative and general symptoms of schizophrenia, an improvement of visuomotor performance, verbal fluency and verbal memory. The improvement of these cognitive domains during rTMS therapy was however not associated with any simultaneous alleviation of negative symptoms. The findings of our study do provide evidence of a statistically significant effect on some domains of the cognitive domains characterized by a cognitive deficit associated with schizophrenia, but the clinical effect of this change does not seem very prominent. The conclusion is consistent with a majority of findings of previous studies dealing with these issues and published to date.

Key words: cognitive deficit, negative symptoms, rTMS, schizophrenia, stimulation, treatment.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 4, pp. 161–166.

1. ÚVOD

Schizofrenie je onemocnění charakterizované narušením kognitivních funkcí jako jsou paměť, pozornost, exekutivní funkce nebo psychomotorický výkon. Tento kognitivní deficit se zdá být jaderným rysem schizofrenie. Vyskytuje se totiž v mírnější formě také u příbuzných prvního řádu nemocných se schizofrenií a navíc je nezávislý na psychotických příznacích onemocnění. Kognitivní deficit se projevuje již na počátku schizofrenie a někdy je dokonce možné ho identifikovat i v dětství, tedy řadu let před rozvojem psychotických příznaků. Právě oproti psychotickým fenoménům onemocnění, jejichž výskyt je typicky epizodický, je kognitivní deficit poměrně stabilní. Současné modely, které se snaží o moderní pojetí schizofrenie, již považují kognitivní deficit společně se syndromem desorganizace a negativními a pozitivními příznaky za hlavní rysy schizofrenie [15, 30].

Teoretické zdůvodnění účinnosti repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě kognitivního deficitu schizofrenie lze spatřovat zejména ve skutečnosti, že negativní příznaky a kognitivní deficit sdílejí řadu společných charakteristik. Účinnost vysokofrekvenční rTMS na negativní příznaky schizofrenie byla přitom již opakovaně ověřena [26]. Závažnost negativních příznaků navíc pozitivně koreluje s mírou kognitivního deficitu u nemocných se schizofrenií. Negativní příznaky jsou také některými autory považovány za důsledek základního kognitivního deficitu, který se projevuje na úrovni chování [2, 5]. Navíc se zdá, že mohou mít společnou či alespoň podobnou etiopatogenezi. Většina funkčních neurozobrazovacích studií nalézá neuronální korelát negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie, zejména potom pracovní paměti, exekutivních funkcí či pozornosti, v narušené funkci dorzolaterálního prefrontálního kortexu [4], případně mediálního prefrontálního kortexu [8]. Také deficit dopaminergní neurotransmise prefrontálního kortexu, jehož následkem dochází k narušení přenosu signálu díky dysfunkčním, up-regulovaným dopaminovým D₁ receptorům, je považován za pravděpodobný etiopatogenetický podklad negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie [1, 19, 35].

Vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv na prefrontální kortex, ale také indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu, a tím facilituje dopaminergní neurotransmisi v prefrontálním kortexu [3, 25, 32, 33]. Vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS dorzolaterálního prefrontálního kortexu vedla také k prodloužení amplitudy vlny P300, která odráží kognitivní procesy jako jsou rozdělení pozornosti či krátkodobá paměť na sluchové podněty [21, 36]. Tato fakta lze snad s určitou mírou opatrnosti pokládat za teoretický podklad, na základě kterého by bylo možné očekávat účinnost

vysokofrekvenční rTMS, aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu, na kognitivní deficit schizofrenie.

Literárních podkladů, zda rTMS nějakým způsobem ovlivňuje kognitivní deficit schizofrenie, je velmi málo. Lze vycházet pouze z pěti studií, jejichž hlavním cílem bylo ovšem zejména ověřit účinnost rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie a kognitivní funkce byly hodnoceny spíše v rámci druhotných úkolů těchto studií [7, 16, 24, 28, 29]. Hlavním zájmem výzkumu nebyl navíc ani tak prokognitivní efekt rTMS jako spíše odpověď na otázku, zda rTMS nenarušuje kognitivní funkce. Navíc baterie použitých neuropsychologických testů nebyly optimálně složeny, takže nebyly schopny posoudit všechny podstatné domény kognitivního deficitu. V jednom případě byl dokonce použit k hodnocení změn kognitivního deficitu test MMSE (Mini-Mental State Examination), což je ovšem screeningový test demence a pro hodnocení kognitivního deficitu schizofrenie je zcela nevhodný [16]. Jedinou studií, která se dosud zabývala přímým ovlivněním kognitivního deficitu schizofrenie pomocí rTMS, byla práce Mohra a spolupracovníků, kteří se oproti předchozím studiím primárně nezaměřovali na ovlivnění schizofrenních příznaků, ale pouze srovnávali případný prokognitivní efekt rTMS, oproti efektivitě počítačové rehabilitaci kognitivního deficitu schizofrenie [23].

Studie zaměřené na ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie pomocí vysokofrekvenční rTMS aplikovanou nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu, neprokázaly ve většině případů pozitivní efekt na kognitivní funkce [16, 23, 24, 29]. Pouze otevřená pilotní studie našla zlepšení kognitivních funkcí v průběhu stimulační léčby, ovšem pouze doména paměti dosáhla statistické významnosti [7]. Naopak jednoduše zaslepená, placebovou „sham“ stimulací kontrolovaná studie popsala u skutečné stimulace pouze trend ke zmírnění kognitivního deficitu, ale bez statistického rozdílu mezi skutečnou a neúčinnou „sham“ stimulací [28]. Na rozdíl od kognitivního deficitu u deprese se tedy zdá, že rTMS nemá dostatečný potenciál ovlivňovat kognitivní deficit schizofrenie. Vysvětlení můžeme pravděpodobně spatřovat v rozdílné příčině kognitivních deficitů deprese a schizofrenie. Zatímco u deprese je kognitivní deficit spíše sekundární a je z velké míry podmíněn základními příznaky depresivního syndromu, o čemž svědčí zejména jeho výrazné zlepšení po odeznění deprese [22], u schizofrenie je kognitivní deficit základním, jaderným projevem onemocnění, který neodezní s ústupem jiných schizofrenních příznaků [10, 11, 20]. Nicméně na základě dosud publikovaných studií nelze jednoznačně tvrdit, že vysokofrekvenční rTMS je zcela neúčinná v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie, protože se touto problematikou dosud zabývalo jen málo autorů ve studiích s poměrně malým počtem zařazených nemocných

a kognitivní funkce nebyly vždy vyšetřovány pomocí komplexní baterie neuropsychologických testů.

Cílem naší pilotní otevřené studie bylo proto ověřit, zda augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu rTMS má potenciál příznivě ovlivnit kognitivní deficit schizofrenie.

2. METODIKA

2.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Studie byl navržena jako otevřená, naturalistická, prospektivní studie. Byli do ní zařazeni muži přijatí k hospitalizaci na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně splňující kritéria pro schizofrenii (F20) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), diagnostická kritéria pro výzkum, a kteří byli dlouhodobě (minimálně po dobu 6 týdnů) stabilizováni na antipsychotické medikaci, nebyla u nich přítomna pozitivní schizofrenní symptomatologie a jiná psychiatrická komorbidita (poruchy nálad, úzkostné poruchy, poruchy osobnosti apod.). Diagnóza byla ověřena dvěma na sobě nezávislými psychiatry. Věk zařazených nemocných byl v rozmezí 18 až 60 let. Do studie nebyli zařazeni pacienti, u kterých se v minulosti vyskytovalo či v současnosti je přítomno neurologické onemocnění (včetně epilepsie či abnormního EEG záznamu), kardiovaskulární, cerebrovaskulární, endokrinní, systémové autoimunitní, abusus psychoaktivních látek, včetně závislosti na alkoholu nebo akutní riziko suicidia. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena místní etickou komisí a splňuje podmínky Helsinské deklarace lidských práv.

2.2 Schéma léčby a neuropsychologického vyšetření zkoumaného souboru

Nemocní byli ponecháni na dosavadní zavedené antipsychotické medikaci, která během stimulační léčby nebyla nijak měněna. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5x týdně, do celkového počtu 15 procedur.

Za účelem zmapování kognitivního deficitu podstoupili všichni pacienti neuropsychologické vyšetření, které zahrnovalo širokou škálu testů měřících kognitivní funkce. Neuropsychologické vyšetření probíhalo za standardizovaných podmínek v klidném a tichém prostředí. Administrace neuropsychologických testů a vyšetření kognitivních funkcí trvalo průměrně dvě hodiny.

Byly testovány všechny podstatné domény kognitivních funkcí: paměť, pozornost, exekutivní funkce, psychomotorické tempo, vizuomotorika a slovní plynulost. Pracovní paměť byla hodnocena Paměťovým testem učení – bezprostředním vybavením, dlouhodobá paměť, potom Paměťovým testem učení – oddáleným vybavením po 30 minutách. Globální

pozornost, její selektivita i distribuce byly vyšetřeny Testem cesty verzí A i B. Test cesty verze A byl brán jako měřítko psychomotorického tempa. Exekutivní funkce byly posouzeny Wisconsinským testem třídění karet. Slovní plynulost byla zmapována Testem verbální fluence, vizuomotorika kopií a reprodukcí Rey-Osterriethovy komplexní figury, respektive Figurou Taylorové.

Vyšetření kognitivních funkcí probíhalo v následujícím pořadí: Test cesty verzí A i B (Trail Making Test), Paměťový test učení – bezprostřední vybavení, Rey-Osterriethova komplexní figura – kopie, Test slovní plynulosti (Verbal Fluency Test), Rey-Osterriethova komplexní figura - reprodukce, Paměťový test učení - oddálené vybavení po 30 minutách, Wisconsinský test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test). Při kontrolním vyšetření po ukončení stimulační léčbě byla použita alternativní verze Rey-Osterriethovy komplexní figury (Figura Taylorové).

2.3 Metodika provádění rTMS

Aplikace rTMS začínala stanovením motorického prahu pacienta a zaměřením místa stimulace. Motorický práh (MP) byl registrován pomocí elektromyografu (EMG) na musculus abductor pollicis brevis lat. dx. Stanovení MP bylo definováno jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým potenciálům o velikosti amplitudy minimálně 50 mV. Vlastní výkon rTMS byl definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex: místo 5 cm rostrálně od místa motorického kortexu, kde byl registrován MP), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110% MP), frekvencí stimulace (10 Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Během celé aplikace byl sledován klinický stav a technické údaje aplikace, včetně teploty stimulační cívky. Při dodržování bezpečnostního protokolu aplikace je riziko komplikací zanedbatelné. Ke stimulaci byl použit přístroj Magstim Super Rapid, pro zhodnocení motorického prahu EMG MedelecSynergy.

2.4 Analýza dat

Pro analýzu dat byl použit statistický program „Statistica“ (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1) [31]. Statistická analýza vycházela z popisné statistiky a neparametrických statistických metod vzhledem k nenormálnímu rozložení našich dat. Rozložení dat bylo testováno pomocí Kolmogorov – Smirnov Test a jelikož předpoklady nezbytné pro normální rozložení dat nebyly naplněny, byly pro statistickou analýzu použity výhradně neparametrické testy. Průběhové změny byly hodnoceny pomocí Wilcoxon Matched Pairs Test, vzájemné souvislosti byly posouzeny pomocí Spearmanových korelací. Korekce mnohočetného testování byla provedena pomocí Bonferroniho testu.

3. VÝSLEDKY

3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 11 nemocných o průměrném věku 31,36 let (SD=8,43), vzdělání dané počtem let absolvované školní docházky v průměru 11,72 let (SD=0,91) a průměrném trváním nemoci 5,27 let (SD=5,87). U 9 z nich byla diagnostikována paranoidní schizofrenie (F 20.0), u jednoho nediferencovaná schizofrenie (F 20.3) a u jednoho nemocného simplexní schizofrenie (F 20.6). Nemocní byli léčeni těmito antipsychotiky: 5x olanzapinem, 4x risperidonem, 1x sulpiridem a 1x quetiapinem. Průměrná denní dávka antipsychotik byla 217,73 mg (SD=216,92) chlorpromazinových ekvivalentů. Toxikologické vyšetření moči na cannabis, amfetaminy a opioidy bylo u všech nemocných negativní. Všichni nemocní absolvovali léčbu rTMS bez komplikací.

3.2 Charakteristika profilu a změny kognitivních funkcí během léčby rTMS

Průměrné skóry neuropsychologických testů před a po rTMS jsou zobrazeny v tabulce 1.

V průběhu léčby rTMS došlo ke statisticky významnému zlepšení parametru reprodukce v Rey-Osterriethově komplexní figuře ($p=0,01$) a v Testu slovní plynulosti ($p=0,04$). Tyto výsledky ukazují na zlepšení kognitivních domén vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zjištěný rozdíl však nedosáhl velikosti půl standardní odchylky, což je minimální míra změny, která je

považována za významnou i z klinického hlediska. Ve zbývajících neuropsychologických testech statisticky významné změny nalezeny nebyly.

Při vstupním neuropsychologickém vyšetření před zahájením léčby rTMS byla nalezena statisticky významná korelace mezi počtem zkompletovaných kategorií WCST ($r=-0,85$; $p=0,05$; Spearmanova korelace), procentem perseverativních odpovědí WCST ($r=-0,78$; $p=0,05$; Spearmanova korelace), procentem perseverativních chyb WCST ($r=-0,76$; $p=0,05$, Spearmanova korelace) a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření, ta však po Bonferroniho korekci ztratila na statistické významnosti. U jiných neuropsychologických testů, ať již před zahájením či po ukončení léčby rTMS, nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

4. DISKUSE

Hlavním cílem naší studie bylo zjištění, zda vysokofrekvenční stimulace levého prefrontálního kortexu pomocí rTMS má dostatečný potenciál ovlivnit kognitivní deficit schizofrenie. Léčba rTMS vedla ke zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Výsledky naší studie sice prokazují statisticky významné ovlivnění určitých domén kognitivního deficitu schizofrenie, klinický efekt této změny se však nezdá být příliš významným. Zjištěný závěr je v souladu s většinou dosud publi-

Tab.1. Průměrné skóry neuropsychologických testů před a po rTMS.

Neuropsychologický test	Před léčbou rTMS		Po léčbě rTMS		Statistické srovnání*	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	P
Test cesty: verze A (steny)	5,00	1,73	5,46	1,29	0,32	0,75
Test cesty: verze A (počet chyb)	0,27	0,47	0,09	0,30	0,71	0,48
Test cesty: verze B (steny)	6,18	1,17	6,36	0,92	0,37	0,72
Test cesty: verze B (počet chyb)	0,09	0,30	0,27	0,65	0,80	0,42
Paměťový test učení (suma indexů 1-5)	44,73	13,87	48,09	14,16	0,82	0,42
Paměťový test učení (index B)	5,36	2,77	6,00	2,61	1,68	0,09
Paměťový test učení (index 6)	8,00	4,36	9,60	4,99	1,10	0,27
Paměťový test učení (výbavnost po 30 minutách)	8,82	4,69	9,55	4,95	0,17	0,87
R-O komplexní figura (kopie)	31,18	3,03	30,55	4,82	0,18	0,86
R-O komplexní figura (reprodukce)	19,59	6,65	23,82	6,81	2,50	0,01
Test slovní plynulosti	39,91	16,98	46,27	14,49	2,05	0,04
Počet zkompletovaných kategorií WCST	5,36	1,80	4,36	2,62	1,28	0,20
Procento perseverativních odpovědí WCST	110,91	24,22	112,73	30,41	0,21	0,83
Procento perseverativních chyb WCST	108,73	22,68	106,82	40,82	0,28	0,78
Procento konceptuálních odpovědí WCST	106,00	19,56	103,64	26,14	0,41	0,68

* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů před a po léčbě rTMS.

R-O komplexní figura: Rey-Osterriethova komplexní figura; WCST: Wisconsinský test třídění karet.

kovaných závěrů předchozích studií zabývajících se danou tematikou [16, 23, 24, 28, 29].

Výjimku tvoří pouze pilotní otevřená studie Cohena, která dospěla k závěru, že vysokofrekvenční (20 Hz) stimulace levého prefrontálního kortexu vede ke zlepšení kognitivních funkcí, i když pouze doména paměti dosáhla statistické významnosti [7]. Při interpretaci výsledků je nutné si uvědomit, že se jednalo o otevřenou studii s poměrně nízkým počtem zařazených nemocných (pouze šest), ale zejména při kontrolním vyšetření kognitivních funkcí nebyly užity alternativní verze neuropsychologických testů. Nelze tedy vyloučit, že míra zlepšení v kognitivním výkonu byla dána pouze efektem zácvičku v daných neuropsychologických testech.

S našimi výsledky podobné zkušenosti prezentuje naopak Rollnik, který ve své zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studii prokázal, že skutečná, vysokofrekvenční rTMS levého prefrontálního kortexu vede ke zlepšení kognitivního výkonu, zatímco „sham“ stimulace jej naopak narušuje. Ovšem rozdíly mezi případným kognitivním efektem aktivní a placebové rTMS nedosáhly statistického významu [28]. Nelze tedy jednoznačně konstatovat, že vysokofrekvenční rTMS má pozitivní vliv na kognitivní deficit schizofrenie.

Následně publikované studie již shodně neprokazují žádný vliv vysokofrekvenční rTMS aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu na kognitivní deficit schizofrenie. Zatímco studie Holiho použila pouze hrubé a orientační hodnocení kognitivních funkcí formou MMSE [16], v ostatních studiích byl kognitivní deficit již mapován poměrně obsáhlými bateriemi neuropsychologických testů [23, 24, 29]. Efekt rTMS na kognitivní deficit schizofrenie nebyl prokázán ať již při současném podávání antipsychotik nebo při paralelně probíhající kognitivní rehabilitaci kognitivních funkcí počítačovým programem.

Léčba rTMS vedla v naší studii ke zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zlepšení vizuomotoriky bylo již prokázáno předchozími studiemi [28]. Neurobiologickým korelátem verbální paměti a slovní plynulosti je navíc levý dorzolaterální prefrontální kortex, tedy oblast mozku, na kterou je primárně cílena rTMS [4]. Kognitivní výkon přitom poměrně úzce souvisí s mírou neuronální aktivity kortexu. Při znalosti, že vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv zejména na tyto neurony kortexu, které jsou umístěny přímo ve stimulované oblasti, lze teoreticky vysvětlit možný pozitivní účinek stimulace na tyto kognitivní domény. Pozitivní efekt vysokofrekvenční rTMS, aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu na slovní plynulost, je popisován také ve studiích, které se zabývaly ovlivněním kognitivního deficitu deprese [9, 34].

Na výsledky naší práce je nezbytné nahlížet optikou síly nezaslepené studie. Jsme si vědomi řady

metodologických nedostatků, zejména rizika zácvičku v neuropsychologických testech při kontrolním testování, kdy ne u všech testů byly použity alternativní verze. Výsledky naší pilotní studie by měly sloužit zejména jako podklad pro metodicky propracovanější, dvojitě zaslepené sledování. Přidání větve placebové stimulace pomůže odlišit skutečný účinek rTMS od přídatného efektu doprovázející tuto techniku, ale také pomůže vyřešit problematiku zácvičku v neuropsychologických testech.

Vysokofrekvenční stimulace prefrontálního kortexu vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie [26, 27]. Současné ovlivnění kognitivního deficitu je ovšem méně jasné. Do budoucna se jeví jako podstatné, zda dosavadní, pilotní výsledky budou potvrzeny dvojitě zaslepenými studiemi s větším počtem zařazených pacientů. Dále by bylo vhodné standardizovat doprovodnou antipsychotickou medikaci a její dávky. Není totiž vyloučeno, že rTMS kombinovaná s určitou skupinou antipsychotik může vykazovat odlišnou účinnost než při kombinaci s jiným druhem antipsychotik. Důležitým aspektem placebových, dvojitě zaslepených studií zůstává mechanismus zaslepení. Jako optimální se jeví do budoucna užití neúčinné, stimulační cívky, protože jen tak je zajištěno skutečné zaslepení ze strany nemocného. Důležitým se také jeví srovnání míry účinnosti rTMS s běžně užívanými farmakologickými postupy [13]. Dostatečně účinné ovlivnění negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie představuje tedy i nadále výzvu pro současnou moderní psychiatrii.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

LITERATURA

1. **Abi-Dargham, A., Malawi, O., Lombardo, I. et al.:** Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J. Neurosci.*, 2002, 22, pp. 3708-3719.
2. **Andreasen, N. C.:** The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr. Res.*, 28, 1997, pp. 105-109.
3. **Ben-Sachar, D., Gazawi, H., Riboyad-Levin, J., Klein, E.:** Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.*, 816, 1999, pp. 78-83.
4. **Callicott, J. H., Bertolino, A., Matys, V. S. et al.:** Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10, 2000, pp. 1078-1092.
5. **Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., Wagman, A. M. I.:** Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry*, 145, 1988, pp. 578-583.
6. **Coakley, G., Youssef, H. A., Waddington, J. L., Scully, P.:** Executive dysfunction in schizophrenia intimately related to negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 18, 1996, pp. 229-230.
7. **Cohen, E., Bernardo, M., Misana, J., Arrufat, F. J.,**

- Navarro, V., Valls, S.: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67, 1999, pp. 129-130.
8. Delamillieure, P., Fernandez, J., Constans, J. M. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy of the media prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am. J. Psychiatry*, 157, 2000, pp. 641-643.
 9. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J.: The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. *Acta Psychiatr. Scand*, 105, 2002, pp. 324-340.
 10. Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Andreasen, N. C.: Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1342-1348.
 11. Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 2004, pp. 41-51.
 12. 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.*, 34, 2004, pp. 1157-1163.
 13. Haraldson, H. M., Ferrarelli, F., Kalin, N. H., Tononi, G.: Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.*, 71, 2004, pp. 1-16.
 14. Harvey, P.: Cognitive function in patients with schizophrenia. Report from a roundtable meeting of experts in cognitive dysfunction in schizophrenia, Budapest, Hungary, September, 1997.
 15. Heinrichs, R. W., Zaksatsis, K. K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 1998, pp. 426-445.
 16. Holli, M. M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., Naukkarinen, H.: Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 30, 2004, pp. 429-434.
 17. Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D., Bunney, W. E.: Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Advance Access Published on October*, 27, 2005.
 18. Joyce, E.: Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 2005, pp. 93-95.
 19. Karsson, P., Farde, L., Halldin, C., Sedvall, G.: PET study of D (1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 761-767.
 20. Keefe, R. S.: Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds). *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press, 2000, pp. 16-50.
 21. Kok, A.: Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis. *Biol. Psychol.*, 45, 1997, pp. 19-56.
 22. Kučerová, H.: Profil a srovnání kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií a onemocněním a depresivní poruchou. Dizertační práce, Olomouc, 2006, s. 41-68.
 23. Mohr, P., Rodriguez, M., Novák, T., Kopeček, M., Horáček, J., Hedrychová, Y., Záleský, R., Kawaciuková, R., Preiss, M., Seifertová, D.: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*, 10, 2006, s. 7-15.
 24. Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Klirova, M., Rodriguez, M., Spaniel, F., Dockery, C., Hoschl, C.: The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 25, 2006, pp. 209-213.
 25. Post, R. M., Kimbrell, T. A., Frye, M.: Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrums*, 2, 1997, pp. 54-60.
 26. Příkryl, R., Češková, E., Kučerová, H., Kašpárek, T., Ustohal, L., Paččíková, I.: Stimulace prefrontálního kortexu a léčba negativních příznaků schizofrenie. *Čes. a slov. Psychiat.*, 102, 2006, s. 416-422.
 27. Příkryl, R., Kaspárek, T., Skotakova, S., Ustohal, L., Kucerova, H., Ceskova, E.: Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 95, 2007, pp. 151-157.
 28. Rollnik, J. D., Huber, T. J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R.: High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.*, 11, 2000, pp. 4013-4015.
 29. Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., Malhi, G.: Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 59, 2005, pp. 354-357.
 30. Sharma, T., Harvey, P. (Eds.): *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press, 2000.
 31. StatSoft, Inc. (2007). *STATISTICA Cz* [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1. www.StatSoft.cz
 32. Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 21, 2001, pp. 1-4.
 33. Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A.: Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126, 2003, pp. 2609-2615.
 34. Triggs, W. J., McCoy, K. J., Greer, R. et al.: Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol. Psychiatry*, 45, 1999, pp. 1440-1446.
 35. Weinberger, D. R., Berman, K. F., Illowsky, B. P.: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 1988, pp. 609-615.
 36. Yu, H. CH., Liao, K. K., Chang, T. J., Tsai, S. J.: Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 494-495.

MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz