

VLIV REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE NA NIKOTINISMUS U SCHIZOFRENIE: OTEVŘENÁ STUDIE

původní práce

Radovan Příkryl^{1,2}
Andrea Sochorová³
Hana Příkrylová Kučerová^{1,2}
Tomáš Kašpárek^{1,2}
Michaela Vrzalová¹
Eva Češková^{1,2}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

²Středoevropský technologický
institut (CEITEC) – Masarykova
univerzita

³Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity Brno

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika Fakultní
nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

Tato práce vznikla díky projektu
„CEITEC – Středoevropský
technologický institut“
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
z Evropského fondu regionálního
rozvoje. Podpořeno projektem
(Ministerstva zdravotnictví)
konceptního rozvoje výzkumné
organizace 65269705 (FN Brno).

SOUHRN

Příkryl R, Sochorová A, Příkrylová Kučerová H, Kašpárek T, Vrzalová M, Češková E. Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na nikotinismus u schizofrenie: otevřená studie

Úvod: Prevalence kouření cigaret u pacientů se schizofrenií se odhaduje v rozmezí 45 až 88 %. Vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) snížila spotřebu tabáku i míru cravingu u lidí závislých na nikotinu. U pacientů se schizofrenií závislých na nikotinových cigaretách však zatím systematicky zkoušena nebyla.

Cíl studie: Cílem studie bylo prokázat, zda vysokofrekvenční (10Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC má potenciál snížit spotřebu nikotinových cigaret u pacientů se schizofrenií.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 18 pacientů se schizofrenií na stabilní antipsychotické medikaci. Vlastní léčba rTMS byla definována místem stimulace (levý DLPC), intenzitou stimulace (110 % individuálního motorického prahu), frekvencí (10 Hz), dobou trvání série pulzů (10 s), dobou mezi sériemi (30 s) a celkovým počtem stimulačních sezení (15). Během jednoho sezení obdržel pacient 2 000 stimulačních pulzů, v průběhu celé léčby potom tedy 30 000 pulzů. Pacienti do předem připravených formulářů zapisovali počet vykouřených

SUMMARY

Příkryl R, Sochorová A, Příkrylová Kučerová H, Kašpárek T, Vrzalová M, Češková E. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine smoking in schizophrenia: open study

Introduction: The prevalence of nicotine cigarettes smoking in schizophrenia patients is estimated in a range between 45 to 88%. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) decreased tobacco consumption and craving in nicotine dependent people. However rTMS has not been used in this indication in schizophrenia patients.

The aim of the study: The aim of our study was to prove if high-frequency (10Hz) rTMS over the left DLPFC is able to decrease nicotine cigarettes consumption in schizophrenia patients.

Methods: There were 18 male schizophrenia patients on stable antipsychotic medication included to the study. The actual performance of rTMS was defined by the application location (left dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC), intensity of magnetic stimulation in % of motor threshold (110%), stimulation frequency (10Hz), number of trains (20), single train duration (10s), intertrain interval (30s), and total number of stimulation sessions (15). Thus in each stimulation session 2 000 TMS pulses were given,

nikotinových cigaret, a to po dobu 7 dnů před zahájením a po celou dobu stimulační léčby (21 dnů).

Výsledky: Spotřeba cigaret v průběhu stimulační léčby se statisticky významně snížila, a to již od druhého týdne stimulační léčby. Nebyly nalezeny statisticky významné korelace mezi změnou schizofrenních a afektivních příznaků a změnou počtu vykouřených cigaret.

Závěr: Vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC má u pacientů se schizofrenií potenciál snižovat počet vykouřených cigaret.

Klíčová slova: kouření, nikotin, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, rTMS, schizofrenie.

with a total of 30 000 pulses per treatment course. Patients wrote number of smoked nicotine cigarettes seven days before and during whole stimulation treatment (21 days).

Results: Nicotine cigarettes consumption was statistically significantly decreasing during stimulation treatment. It was evident from the second week of stimulation. There were found no statistically relevant correlations between the ongoing changes of negative and depressive schizophrenia symptoms and number smoked nicotine cigarettes.

Conclusion: The high-frequency rTMS over the left DLPFC has got a potential to decrease number of smoked nicotine cigarettes in schizophrenia patients.

Key words: smoking, nicotine, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, schizophrenia.

ÚVOD

Nikotin patří mezi jednu z nejvíce zneužívaných návykových látek. Navzdory poklesu užívání nikotinu díky všeobecné informovanosti o zdravotních rizicích a také neustále se zvyšující ceně cigaret zůstává prevalence nikotinu stále vysoká, speciálně u pacientů s duševním onemocněním, zejména se schizofrenií.¹

Prevalence kouření cigaret se u pacientů se schizofrenií odhaduje v rozmezí 45 až 88 %, což je mnohonásobně více než u normální zdravé populace, kde dosahuje zhruba 20 %.² Pacienti se schizofrenií rovněž extrahují větší množství nikotinu z cigaret, mají vyšší hladiny jeho metabolitů v krvi a snadněji se stávají závislími.³ Možným vysvětlením mohou být kromě hlubší inhalace nikotinu i genetické odchylky ve struktuře nikotinových receptorů u schizofrenie.² Rovněž craving je vyšší u pacientů se schizofrenií oproti zdravé populaci.⁴ Úspěšnost v odvykání kouření je proto u pacientů se schizofrenií logicky nižší než u nepsychiatrické populace. Zatímco úspěšného odvyknutí od nikotinu dosáhne u zdravé populace až 42,5 % lidí, u schizofrenie je to pouze mezi 10,0 až 27,2 %.²

Jednoznačné vysvětlení zvýšené prevalence nikotinu u schizofrenie neexistuje. Možné příčiny jsou hledány v alteracích neurotransmiterových (nikotinový, dopaminový, případně i glutamatergní) systémů mozku u schizofrenie, sociálních faktorech i určité formy sebemedikace ve smyslu snížení intenzity antipsychotiky indukovaných extrapyramidových nežádoucích účinků, subjektivního

prožívání neuroleptické dysforie, zmírnění negativních příznaků schizofrenie či zlepšení některých parametrů kognitivního deficitu zejména pozornosti či krátkodobé paměti.^{1,2,3}

Současné možnosti terapie nikotinu jsou založeny na kombinaci více modalit. Využívá se náhradní nikotinová terapie (nikotinové náplasti nebo žvýkačky), agonista nikotinových receptorů vareniklin, antidepressivum bupropion či psychoterapeutické přístupy. Přesto léčbu nikotinu nelze označit za optimální. Možnosti odvykání kouření u pacientů se schizofrenií jsou však ještě mnohem menší vzhledem k riziku exacerbace psychotických příznaků při použití antinikotinové farmakoterapie. Z těchto důvodů jsou hledány nové inovativní přístupy k léčbě nikotinu, nadějný potenciál představují neuromodulační metody mozku, zejména repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).⁵

Technika rTMS umožňuje neinvazivní modulaci neuronálního metabolismu mozku. Ačkoliv specifický účinek rTMS na neurotransmisi není zcela známý, bylo opakovaně prokázáno, že rTMS o vysoké frekvenci (10 až 20 Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1 Hz a méně) ji snižuje. Bylo také zjištěno, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým prefrontálním kortexem (PFC) zvyšuje mozkovou perfuzi a potažmo i metabolismus této oblasti, zatímco nízkofrekvenční rTMS má efekt opačný.⁶ Animální modely rovněž ukazují, že rTMS zvyšuje hustotu NMDA

(N-methyl D-aspartát) receptorů, a to již po jediné stimulaci.⁷ Lze proto spekulovat, že rTMS může působit jako agonista NMDA receptorů v PFC, pokud je vysokofrekvenční stimulace aplikována právě na tuto mozkovou oblast.⁸ Animální i humánní studie rovněž prokázaly, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého PFC moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku. Selektivní zvýšení koncentrace extracelulárního dopaminu v dorzálním striatu a nc. accumbens bylo nalezeno v animálních studiích.⁹ Také u zdravých dobrovolníků se signifikantní zvýšení koncentrace dopaminu objevilo v extracelulárním prostoru nc. caudata a levého putamenu.^{10,11}

Nikotin podobně jako jiné návykové psychoaktivní látky aktivuje mozkový mezolimbický systém odměny. Ten je tvořen neuronálním spojením ventrální tegmentální arey, nc. accumbens a PFC. Po vysazení nikotinu se sníží aktivita v systému mozkové odměny, což je spojeno se zvýšenou touhou po návykové látce. Vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého PFC moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku a zvyšuje koncentrace extracelulárního dopaminu v dorzálním striatu a nc. accumbens. Závislost je také spojena s narušením behaviorálních procesů, jako jsou nezodpovědné chování, zvýšená impulzivita či porucha inhibiční kontroly. Jejich významným neuronálním korelátem je PFC, jehož modulace může rovněž toto dysfunkční chování ovlivnit. Tyto skutečnosti tvoří teoretický předpoklad pro využití rTMS v léčbě poruch spojených s dopaminergní dysfunkcí, jako je závislost.¹²

Ve srovnání s léčbou deprese, sluchových halucinací či negativních příznaků schizofrenie jsou zkušenosti s využitím rTMS v léčbě nikotinismu pionýrské. Vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) snížila spotřebu tabáku i míru cravingu u lidí závislých na nikotinu.^{12,13,14,15} Rovněž u pacientů se schizofrenií byl nalezen pozitivní efekt stimulace na snížení nikotinového cravingu.¹⁶ Jedná se však o ojedinelou práci s malým počtem zařazených pacientů, která navíc nehodnotila případný vztah mezi změnou schizofrenní psychopatologie a snížením cravingu v průběhu stimulační léčby.

Nedostatek znalostí ve využití rTMS v léčbě nikotinismu u schizofrenie nás vedl k naplánování a provedení pilotní otevřené studie, jejímž hlavním cílem bylo prokázat, zda vysokofrekvenční (10Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC má potenciál snížit spotřebu nikotinových cigaret u pacientů se schizofrenií. Vedlejší cílem bylo zjistit, zda případné snížení spotřeby cigaret souvisí s ústupem negativních či afektivních příznaků schizofrenie.

METODIKA

Zkoumaný soubor

Do zkoumané skupiny bylo zahrnuto 18 pacientů (mužů) hospitalizovaných pro diagnózu schizofrenie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti, kteří splnili diagnostická kritéria pro schizofre-

nii (F20) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10). Pacienti museli být po dobu nejméně 6 týdnů stabilizováni na neměnné antipsychotické medikaci. Měli výrazné negativní příznaky bez jiné psychiatrické komorbidity, jako jsou poruchy nálady, úzkostné poruchy nebo poruchy osobnosti. Diagnóza schizofrenie byla potvrzena dvěma nezávislými zkušenými psychiatry na základě lékařské dokumentace a Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).¹⁷ Pacienti museli být ve věku 18 až 60 let a v posledních třech letech museli kouřit nejméně 10 nikotinových cigaret denně. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s onemocněním neurologickým (včetně epilepsie a abnormálního EEG záznamu), kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním, endokrinním a systémovým autoimunitním. Dále potom pacienti s abúzem psychoaktivních látek (s výjimkou nikotinových cigaret), alkoholu a pacienti s akutním rizikem sebevraždy. U všech účastníků bylo provedeno toxikologické vyšetření moče na kanabinoide, amfetaminy a opiáty. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a neměli žádné kontraindikace k léčbě rTMS. Studie byla schválena lokální etickou komisí a splňovala kritéria Helsinské deklarace.

Uspořádání studie

Každý pacient podstoupil celkově 15 stimulačních sezení, která byla aplikována každý pracovní den po dobu 3 týdnů. Během stimulační terapie pacienti dodržovali původně předepsanou antipsychotickou medikaci. Závažnost schizofrenních a afektivních příznaků byla před a po léčbě rTMS hodnocena pomocí „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) a „Montgomery and Asberg Depression Scale“ (MADRS).^{18,19} Pacienti do předem připravených formulářů zapisovali počet vykouřených nikotinových cigaret, a to po dobu 7 dnů před zahájením a po celou dobu (21 dnů) stimulační léčby. Byli poučeni, aby se v kouření cigaret nijak neomezovali a kouřili dle svých zvyků, chuti a potřeby.

Procedura rTMS léčby

Vlastní stimulační léčba byla u každého pacienta zahájena určením místa stimulace a stanovením individuálního motorického prahu (MP). Ten byl určen pomocí elektromyografie (EMG) na musculus abductor pollicis brevis l. dx. MP byl definován jako nejnižší hodnota stimulace, která vyvolá nejméně 5 motorických potencióálů s amplitudou aspoň 50 mV v 10 po sobě následujících stimulačních pulzech. Vlastní stimulace byla provedena pomocí osmičkové stimulační cívky, která byla umístěna tangenciálně ke střední rovině nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC), tj. ve vzdálenosti 5 cm od místa určení individuálního MP. Parametry stimulace byly dány intenzitou stimulace (110 % individuálního MP), frekvencí (10 Hz), dobou trvání série impulzů (10 s) a dobou mezi sériemi (30 s). Během jednoho stimulačního sezení obdržel pacient 2 000 pulzů, v průběhu celé léčby potom 30 000 pulzů. Během aplikace byl sledován klinický stav a teplota stimulační cívky. Ke stimulační léčbě bylo použito zařízení Magstim Super Rapid a pro vyhodnocení motorického prahu EMG MedelecSynergy.

Statistická analýza

Pro analýzu dat byl použit statistický software StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (softwarový systém analyzující data) 10. verze. Údaje byly zpracovány použitím popisných testů neparametrické statistiky. K vyhodnocení změn ve spotřebě cigaret byl použit Wilcoxon Matched Pairs Test. Potencionální souvislost mezi změnou ve spotřebě cigaret a negativními a afektivními příznaky byla zhodnocena pomocí Spearmanovy korelace.

VÝSLEDKY

Demografická charakteristika zkoumané skupiny

Do zkoumané skupiny bylo zařazeno 18 pacientů s průměrným věkem 30,40 roků (SD = 5,56) a s průměrným vzděláním 12,00 roku (SD = 1,59). Vzdělání bylo definováno jako počet ročníků povinné školní docházky. Všichni pacienti byli muži a praváci. Průměrná doba trvání nemoci byla 3,81 roku (SD = 3,55) a průměrná denní dávka užívaných antipsychotik 114,16 mg (SD = 177,29) ekvivalentů chlorpromazinových jednotek. Průměrný denní počet vykouřených cigaret před zahájením stimulační léčby byl 18,56 (SD = 6,68). Toxikologické vyšetření moče na kanabinoidy, amfetaminy a opiáty bylo u všech pacientů negativní. Všichni zařazení pacienti splňovali vstupní kritéria pro zařazení do studie, neměli žádné kontraindikace k léčbě rTMS a souhlasili se zaznamenáním počtu vykouřených cigaret do připravených dotazníků. Všichni pacienti rovněž podepsali informovaný souhlas se svým zařazením do studie.

Spotřeba cigaret u zkoumané skupiny

Stimulační léčba vedla ke statisticky významnému snížení počtu vykouřených cigaret a to již od prvního týdne stimulační léčby. Celkově se snížila spotřeba cigaret o 12,93 % oproti výchozímu stavu (tab. 1).

Klinická charakteristika zkoumané skupiny

Stimulační léčba vedla ke statisticky významnému snížení celkového skóre škál PANSS a MADRS. S výjimkou subsškály pro pozitivní příznaky se statisticky významně snížila celková skóre subsškál hodnotících negativní a všeobecné příznaky schizofrenie (tab. 2).

Vliv změny psychopatologie na spotřebu cigaret v průběhu rTMS

Nebyly nalezeny statisticky významné korelace mezi změnou (počáteční průměrné skóre minus konečné průměrné skóre, to vše děleno počátečním průměrným skóre příslušné škály) schizofrenních (celkové skóre PANSS, subsškály pro pozitivní, negativní a všeobecné příznaky PANSS) a afektivních příznaků (celkové skóre MADRS) a změnou počtu vykouřených cigaret v průběhu třítydenní stimulační léčby.

DISKUSE

Z našich výsledků vyplývá, že vysokofrekvenční (10Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC statisticky významně snížila spotřebu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií. Počet vykouřených cigaret se u pacientů snížil

Tab. 1. Celkový počet vykouřených cigaret a jejich procentuální změna během stimulační léčby

	Celkový počet vykouřených cigaret		Procentuální změna oproti stavu před rTMS (-7. až 0. den)		Statistické srovnání oproti stavu před rTMS (-7. až 0. den)	
	Průměr	Standardní odchylka	Průměr	Standardní odchylka	Z	P
Před rTMS (-7. až 0. den)	18,56	6,68	-	-	-	-
Po rTMS (1. až 7. den stimulační)	17,51	6,14	-4,92	8,92	2,33	0,02
Po rTMS (8. až 14. den stimulační)	15,94	5,33	-12,50	16,13	2,94	< 0,01
Po rTMS (15. až 21. den stimulační)	14,41	5,24	-21,36	19,37	3,29	< 0,01
Po rTMS (1. až 21. den stimulační)	15,95	5,48	-12,93	13,80	3,16	< 0,01

* Wilcoxon Matched Pairs Test

Tab. 2. Změna průměrných skóre škál PANSS a MADRS v průběhu stimulační léčby

	Před rTMS		Po rTMS		Statistické srovnání	
	Průměr	Standardní odchylka	Průměr	Standardní odchylka	Z	p
Pozitivní subsškála PANSS	8,33	2,14	7,61	1,15	1,18	0,21
Negativní subsškála PANSS	23,61	4,72	16,61	5,72	3,58	< 0,01
Všeobecná subsškála PANSS	31,72	6,06	24,06	3,81	3,48	< 0,01
Celkový PANSS	63,67	10,84	48,28	9,55	3,68	< 0,01
MADRS	12,72	4,36	4,78	2,88	3,68	< 0,01

* Wilcoxon Matched Pairs Test; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Scale

v průměru o téměř 13% během třítydenní stimulační léčby. Rovněž se ukázalo, že efekt rTMS na snížení počtu cigaret se neobjevuje okamžitě se zahájením stimulace. Statisticky významné snížení počtu vykouřených cigaret bylo zaznamenáno až ve druhém týdnu stimulační léčby a poté pokračovalo po celou dobu sledování.

Naše výsledky potvrzují závěry studie, která rovněž našla pozitivní účinek vysokofrekvenční rTMS na tabákový craving u pacientů se schizofrenií.¹⁶ Zvolené stimulační parametry našich studií se však liší. Zatímco v naší studii byl stimulován levý DLPFC pomocí 10Hz stimulační frekvence, Wing¹⁶ použil bilaterální prefrontální stimulaci o frekvenci 20 Hz.

Vysokofrekvenční rTMS stimulace nad levým DLPFC má opakovaně prokázaný antidepresivní účinek²¹ a rovněž snižuje závažnost negativních příznaků schizofrenie.^{22,23} Zatímco účinek na negativní příznaky schizofrenie je nezávislý na ovlivnění příznaků deprese u pacientů se schizofrenií,²⁴ anticravingové působení rTMS v tomto smyslu dosud zkoumáno nebylo. Z našich výsledků vyplývá, že vliv rTMS na snížení počtu vykouřených nikotinových cigaret nesouvisí se změnou ani depresivních, ani negativních příznaků schizofrenie. Lze se proto domnívat, že případný anticravingový efekt vysokofrekvenční rTMS je poměrně specifický a není sekundární při vlastním účinku rTMS na základní psychopatologii schizofrenního

onemocnění. O tom může svědčit rovněž pozitivní vliv rTMS na nikotinový craving u zdravých lidí.^{12,13,14} Také shodné snížení počtu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií při různě zvolených stimulačních frekvencích (10 Hz a 20 Hz) může poukazovat na odlišný neurobiologický efekt stimulace oproti léčbě negativních příznaků schizofrenie, kde 20Hz stimulace není považována za tolik účinnou ve srovnání s 10Hz frekvencí.²⁰

Naše studie má tři hlavní limity. Jednak do ní byli zařazeni pouze muži, je tedy proto obtížné generalizovat naše výsledky na celou populaci, i když rozdílný vliv rTMS na pohlaví popsán nebyl.²⁵ Druhý nedostatek se týká zjišťování počtu vykouřených cigaret. Použili jsme pouze sebehodnotící dotazníky, objektivní škály zaměřené na craving či měření hladin oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu jsme nehodnotili. Mezi poslední limit lze řadit design otevřené studie, která je v případě rTMS studií vždy zatížena značným podílem placebo efektu na zjištěných výsledcích.

I přes tyto nedostatky se jedná o první studii, která u pacientů se schizofrenií hodnotila nejen případný tabákový anticravingový účinek rTMS, ale i jeho vztah ke změně negativních a depresivních příznaků. Závěrem je možno říci, že vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC má u pacientů se schizofrenií potenciál snižovat počet vykouřených cigaret. Tento účinek je nezávislý na změně negativních a depresivních příznaků schizofrenie.

LITERATURA

1. Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 116: 27–32.
2. Wing V, Wass C, Soh D, George T, Uhl G. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Addiction Reviews* 2012; 1248: 89–106.
3. Olincy A, Young D, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biological Psychiatry* 1997; 42 (1): 1–5.
4. Lo S, Heishman S, Raley H, Wright K, Wehring H, Moolchan E et al. Tobacco craving in smokers with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 127 (1–3): 241–245.
5. Fitzgerald P, Daskalakis Z. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 2008; 53 (9): 567–576.
6. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A et al. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 1999; 45 (Suppl. 1): 37.
7. Ragert P, Dinse HR, Pleger B et al. Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci Letters* 2003; 348: 105–108.
8. Kole MH, Fuchs E, Ziemann U et al. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid Transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999; 826: 309–312.
9. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995; 15: 3896–3904.
10. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS et al. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 556–561.
11. 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; 1: RC157.
12. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009; 104 (4): 653–660.
13. Eichhammer P, Kharraz JM, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (8): 951–953.
14. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, Wodarz N, Eichhammer P. Repetitive transcranial magnetic stimulation in nicotine dependence. *Psychiatr Prax* 2003; 30: 129–131.
15. Brody A, Cook I. Manipulation of Cigarette Craving with Transcranial Magnetic Stimulation. *Biological Psychiatry* 2011; 70 (8): 702–703.
16. Wing V, Bacher I, Wu B, Daskalakis Z, George T. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012; 139 (1–3): 264–266.
17. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH 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.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276.
19. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
20. 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: 411–419.
21. Dell Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, Altamura AC. 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.
22. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 108: 11–24.
23. 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: 411–419.
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* 2004; 34: 1157–1163.
25. Matheson SL, 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. *Schizophrenia Research* 2010; 118: 201–210.

referáty o literatuře

Landau YE, Steinberg T, Richmand B et al. Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome.

(Zahnutí imunologických a biochemických mechanismů do patogeneze Touretteova syndromu)
Journal of Neural Transmission 2012; 119 (5): 621–626

Touretteův syndrom (Ts) je nervová vývojová porucha klinicky se vyznačující početnými motorickými a fonetickými tiky. Neurobiologická vnímavost vůči této poruše je pravděpodobně založena během vývoje interakcí genetických, biochemických, imunologických a environmentálních faktorů. Tato studie se snažila zkoumat možnou korelaci několika imunologických a biochemických markerů s Ts. Děti s Ts a zdravé a věkem srovnatelné kontroly se podrobily obsáhlému biochemickému a imunologickému vyšetření. Demografické údaje byly získány z lékařských záznamů. Nálezby byly porovnány mezi skupinami a analyzovány statisticky. Bylo nabráno 68 dětí s Ts (58 chlapců, 85,3%) a 36 zdravých dětí (25 chlapců, 69,5%). Srovnáním s kontrolní skupinou měla skupina s Ts významně vyšší hladiny **ferritinu** ($p = 0,01$) **hemoglobinu** ($p = 0,02$) a **zinku** ($p = 0,05$) a nižší procento **mědi** (bez ceruloplasmínu, $p = 0,01$). Podle analýzy imunologických markerů nebyly významné rozdíly mezi skupinami v hladinách IgA, IgM nebo IgG, nicméně hladiny **IgE** a **IgG-4** byly významně vyšší ve skupině s Ts ($p = 0,04$ a $p = 0,02$). Podle autorů z Izraele a USA (univerzitní specializovaná pracoviště Petah Tiqwa, Chappaqua, NY, a New Haven, CT) mají děti s Ts vyšší hladiny biochemických ukazatelů

oxidačního stresu a kvalitativních imunoglobulinů. Tyto nálezy se připojují ke stále omezeným znalostem patogeneze Ts a mohou mít důsledky pro vývoj nových léčebných metod.

Spisia C, Sirot EJ. An unusual case of abuse of nasal drops

(Neobvyklý případ zneužívání nosních kapek)
Pharmacopsychiatry 2012; 45 (6): A23

Je dobře známo, že dekonjestiva, jako např. xylometazolin, mohou způsobit lékový zánět nosní sliznice. Nicméně není už tak dobře známo, že dekonjestiva mohou zneužívat pacienti s panickou poruchou při protiúzkostné samoléčbě. V literatuře bylo referováno jen o jednom případě panické ataky po vysazení dekonjestiv.

Švýcarští autoři (pracoviště Aarau a Brugg) referují o 33leté ženě se zneužíváním xylometazolinu jako samoléčby jejích panických atak. Pacientka byla léčena kombinací duloxetinu a kognitivně-behaviorální terapie. Zneužívání xylometazolinu přestalo po dosažení podstatného zlepšení jejích panických příznaků.

Tento případ poukazuje na to, že by si psychiatři měli uvědomit, že pacienti s panickou poruchou by mohli zneužívat nosní kapky jako protiúzkostnou samoléčbu. Na druhé straně otorinolaryngologové by si měli uvědomit, že pacienti s anamnézou zneužívání dekonjestiv (nebo rhinitis medicamentosa) by mohli také trpět panickou poruchou.

MUDr. Jaroslav Veselý