



**Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce

**Přínos repetitivní transkraniální magnetické
stimulace
v terapii specifických příznaků schizofrenie**

Tomáš Novák

2011

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady:
Neurovědy, Prof.MUDr.Karel Šonka, DrSc.,

Školící pracoviště: Psychiatrické centrum Praha

Autor: MUDr. Tomáš Novák

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, PhD.

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:.....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.,
kde.....

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

SOUHRN

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je moderní, neinvazivní metoda založená na principu elektromagnetické indukce, která nachází uplatnění ve výzkumu, diagnostice a léčbě řady neuropsychiatrických poruch. Dosavadní terapeuticky orientované studie naznačují, že repetitivní TMS (rTMS) by mohla najít uplatnění také v léčbě některých příznaků schizofrenie. V předkládané práci jsou prezentovány výsledky tří studií, jejichž cílem bylo ověřit terapeutickou účinnost rTMS u specifických příznaků schizofrenie, konkrétně u negativních příznaků a sluchových halucinací. Ve studii 1, randomizované, dvojité slepé, paralelní, placebo stimulací kontrolované studii, jsme nepotvrdili původní předpoklad, že vysokofrekvenční rTMS (VF-rTMS) aplikovaná nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem povede k zmírnění negativních příznaků či zlepšení kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií. Ve studii 2, otevřené, nekontrolované studii s nízkofrekvenční rTMS (NF-rTMS) cílenou nad levý tempero-parietální kortex, jsme vedle klinického účinku na závažnost sluchových halucinací u pacientů se schizofrenií rezistentních na antipsychotickou léčbu, sledovali vliv intervence na lokální korovou metabolickou a elektrofyziologickou aktivitu. Zmírnění závažnosti sluchových halucinací po intervenci bylo spojeno se snížením metabolismu dle pozitronové emisní tomografie (^{18}F FDG PET) a elektrické aktivity dle elektromagnetické tomografie s malým rozlišením (LORETA) v místě aplikace a s dalšími změnami aktivity ve smyslu plus i minus v oblastech s místem stimulace propojeným. Výsledky studie 2 jsme následně ověřovali ve studii 3, která byla spořádáním randomizovaná, dvojité slepá, paralelní a placebo stimulací kontrolovaná. Aktivní NF-rTMS vedla, ve srovnání s falešnou stimulací, k signifikantnímu zmírnění závažnosti sluchových halucinací a současně došlo ke snížení elektrické aktivity v rychlejších frekvenčních pásmech dle LORETA analýzy v oblastech aplikace rTMS. Studie 2 a 3 tedy potvrzují terapeutický potenciál NF-rTMS u sluchových halucinací a současně přispívají k objasnění mechanismu vlivu rTMS na mozkovou tkáň.

The therapeutic benefit of the repetitive transcranial magnetic stimulation on the specific symptoms of schizophrenia

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation is the modern non-invasive method based on the principle of electromagnetic induction. The TMS is widely used in research, diagnostics and treatment of neuropsychiatric disorders. Previous studies imply that repetitive TMS (rTMS) might be useful also in the treatment of some specific symptoms of schizophrenia. The thesis consists of three studies focused on the evaluation of the therapeutic effect of rTMS on specific symptoms of schizophrenia, particularly on negative symptoms and auditory hallucinations. In study 1, a randomized, double-blind, parallel, sham-controlled trial, we did not confirm the initial assumption that high-frequency rTMS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex is able to alleviate negative symptoms or improve cognitive functions in patients with schizophrenia. In study 2, open, uncontrolled study we evaluated the efficacy of low-frequency rTMS targeted over the left temporo-parietal cortex in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia. Concurrently, we analyzed the influence of this intervention on the local cortical metabolic and electrophysiological activity. Alleviation of auditory hallucinations after the intervention was associated with reduction in both the brain metabolism as measured with positron emission tomography (^{18}F FDG PET) and the electrical activity detected by low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) in the cortex underlying the rTMS site. Results of study 2 were subsequently verified in study 3, designed as a randomized, double-blind, parallel and sham-controlled trial combined with LORETA analysis. Compared to the sham rTMS, the real low-frequency rTMS significantly diminished auditory hallucinations, and this change was associated with an decrease activity in faster bands on the left hemisphere. Study 2 and study 3 thus confirm the therapeutic potential of low-frequency rTMS in the treatment of auditory hallucinations and also help to clarify the mechanism of the influence of rTMS on brain tissue as well as some pathophysiological abnormalities in schizophrenia.

STUDIE 1

Dvojitě slepá, randomizovaná, paralelní, falešnou stimulací kontrolovaná studie s vysokofrekvenční rTMS (20Hz) v léčbě negativních příznaků schizofrenie.

Úvod

Negativní příznaky schizofrenie, které zahrnují oploštělou efektivitu, apatii, ochuzení myšlení a řeči, abulii a sociální stažení, jsou považovány za jádrové příznaky chronické schizofrenie se zásadním dopadem na prognózu onemocnění. (Addington and Addington 1993). Řada neurovizuálních studií ukazuje, že negativní příznaky jsou spojeny s narušením mozku metabolismu a perfuze v oblasti prefrontálního (tzv.,hypofrontalita“) (Andreasen et al., 1992, Lahti et al., 2001). Z klinického pohledu jsou negativní příznaky často rezistentní k antipsychotické léčbě a zůstávají významným terapeutickým problémem (Murphy et al., 2006). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představuje novou neinvazivní metodu k ovlivnění aktivity lokalizovaných korových oblastí mozku (George et al., 2003) a v terapeutické indikaci byla dosud použita především v léčbě deprese (Martin et al., 2003). Neurofyziologický výzkum rTMS ukazuje, že vysokofrekvenční rTMS (VF-rTMS, frekvence >1Hz) zvyšuje excitabilitu stimulovaných korových oblastí i po ukončení vlastní aplikace a pravděpodobně ovlivňuje cestou transsynaptického přenosu i vzdálenější oblastí mozku (Fitzgerald et al., 2006). S ohledem na nálezy zobrazovacích metod u negativních příznaků se nedávno objevily první předběžné studie testující účinek VF-rTMS aplikovaný na levý prefrontální kortex (Cohen et al., 1999, Rollnik et al., 2000) demonstrující potenciální efekt intervence.

Cíle práce a hypotézy

V naší studii jsme ve shodě s předchozími pilotními studiemi zvolili 20Hz rTMS nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) o intenzitě 90%MP v trvání dvou týdnů. Dále jsme po ukončení intervence zařadili 6 týdenní sledování k hodnocení trvání efektu. Vedle ovlivnění negativních příznaků jsme očekávali i možný vliv rTMS na úroveň kognitivních funkcí pro významný fenomenologický překryv obou příznakových oblastí a jejich předpokládanou vazbu k aktivitě prefrontálního kortexu. Proti předchozím studiím je tato práce inovativní především v délce sledování (8 týdnů) a zařazením vyšetřování kognitivních funkcí.

Hypotézy:

1. H_0 Úroveň psychopatologie a kognitivních funkcí se na konci aktivní části (týden 2) ani na konci sledování (týden 8) nebude v rámci skupiny s aktivní rTMS lišit.
2. H_0 Úroveň psychopatologie a kognitivních funkcí se na konci aktivní části (týden 2) ani na konci sledování (týden 8) nebude v rámci skupiny s falešnou rTMS lišit.
3. H_0 Úroveň psychopatologie a kognitivních funkcí se na konci aktivní části (týden 2) ani na konci sledování (týden 8) nebude mezi skupinami s aktivní a falešnou rTMS lišit.

Metodika

Subjekty

Do studie vstoupilo 18 pacientů (13 mužů) s diagnózou schizofrenie dle DSM-IV (APA, 1994), s průměrným věkem $34,0 \pm 7,7$ let a průměrným trváním nemoci $10,5 \pm 6,7$ let. Zařazeni byli pacienti s převážujícími negativními příznaky na stabilní antipsychotické medikaci alespoň 4 týdny před vstupem do studie a s ověřenou nedostatečnou odpovědí na alespoň dva předchozí léčebné pokusy antipsychotiky. Stabilní medikace byla dále v průběhu dvoutýdenní intervence i během následujícího 6 týdenního sledování ponechána beze změn. Vylučujícími kritérii byly závažná tělesná, především neurologická onemocnění, anamnéza úrazu mozku s bezvědomím, anamnéza epilepsie či epileptického záchvatu, elektrokonvulzivní terapie v posledních 12 měsících, jiné duševní onemocnění včetně závislosti na návykových látkách v období 3 měsíců před vstupem do studie. Dále byli vyloučeni pacienti s kardiostimulátorem a intrakraniálním kovovými implantáty. Studie byla vedena v souladu s poslední verzí Helsinské Deklarace a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a byli informováni o celém průběhu experimentu. Studie byla schválena lokální etickou komisí.

Uspořádání studie a hodnocení klinického efektu

Studie byla koncipovaná jako dvoutýdenní, randomizovaná, dvojité slepá, paralelní, falešnou stimulací kontrolovaná s následným šestitýdenním sledováním.

Po vstupu do studie byli pacienti náhodně přiřazeni k aktivní nebo falešné rTMS. Závažnost psychopatologie byla hodnocena pomocí posuzovací

stupnice PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), stupnice CGI (Clinical Global Impression Severity Scale), stupnice MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) a stupnice ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale). Všechna vyšetření byla prováděna při vstupu, po poslední aplikaci rTMS (po 2 týdnech) a dále po 6 týdnech od ukončení intervenční části studie (8 týdnů od vstupu do studie). Hodnocení prováděl zkušený psychiatr, který byl slepý ke skupinové příslušnosti pacienta.

Pro hodnocení vlivu rTMS na kognitivní funkce podstoupili pacienti při vstupu a na konci studie (po 8 týdnech) vyšetření kognitivních funkcí. Použity byly testy ze standardizované neuropsychologické baterie Psychiatrického centra Praha (Preiss et al., 2002), kterou administroval i vyhodnocoval zkušený psycholog bez znalosti skupinové příslušnosti pacienta. Použity byly následující testy: Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test, AVLT), test dráhy (Trail Making Test, TMT), verze A a B, Reyova-Osterriethova komplexní figura (ROFC) a Continuous Performance Test (CPT).

Parametry rTMS

Ve studii byl použit stimulátor Magstim Super Rapid (Magstim Co., Whitland, UK) s vzduchem chlazenou osmičkovou cívkou o průměru 70 mm. U každého pacienta byl standardním postupem změřen motorický práh (MP). Místo vlastní aplikace rTMS pak bylo definováno jako bod 5cm vzdálený anteriorním směrem v parasagitální rovině od bodu nad levým motorickým kortexem s optimální reakcí m. abductor pollicis brevis. V souladu se studiemi u deprese bylo takto standardně určováno místo pro stimulaci levého DLPFC. Při aktivní TMS byly použity následující parametry: frekvence: 20Hz, intenzita: 90% MP, aktivní část (train): 2,5 s, neaktivní část (intertrain): 30 s, celkem 40 trainů a 2000 pulzů na sezení v trvání 20 min, jedno sezení každý pracovní den, celkem 10 sezení s 20000 pulzy za 2 týdny. Cívka byla při aktivní stimulaci středem tangenciálně ke skalpu s rukojetí cívky orientovanou dorzálně s 45° od sagitální roviny. Při placebo (falešné) rTMS byly použité parametry identické, pouze cívka byla k místu aplikace přiložena jedním křídlem a odkloněna o 90°.

Statistická analýza

Rozdíly mezi skupinami při vstupu do studie byly dle rozložení dat srovnávány nepárovým t-testem nebo Mann-Whitneyho U testem v případě

kvantitativních dat a Fisherovým testem u kvalitativních dat. Hodnoty posuzovacích stupnic v průběhu 3 vyšetření byly pro každou skupinu odděleně hodnoceny neparametrickou analýzou rozptylu pro opakovaná měření (Friedmanův test) s následným párovým srovnáním pomocí Wilcoxonova testu s korigovanou hladinou významnosti dle Bonferonniho pro detekci rozdílu mezi měřeními. Meziskupinové rozdíly v psychopatologii po 2 a 8 týdnech a v kognitivních testech po 8 týdnech byly hodnoceny Mann-Whitneyho testem. Fisherův test byl použit pro srovnání podílu respondérů mezi skupinami, odpověď na léčbu byla definována jako $\geq 20\%$ redukce skóru v PANSS-N po 2 a 8 týdnech. Všechny analýzy byly prováděny v programu Statistica, verze 7.0.

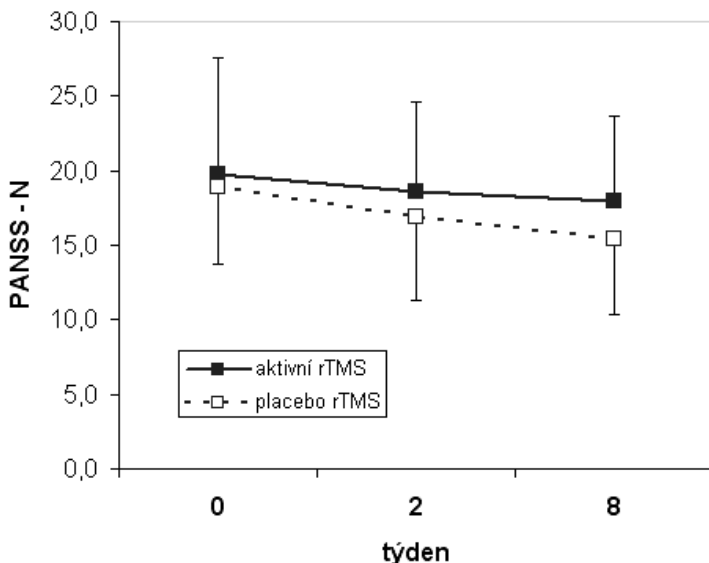
Výsledky

Skupiny s aktivní a falešnou rTMS se při vstupu do studie vzájemně nelišily v žádném ze základních demografických ani klinických ukazatelů, včetně úrovně psychopatologie.

16 pacientů z 18 dokončilo 2 týdenní intervenční část studie i následné 6 týdenní sledování. Celkově byla léčba dobře snášena a žádné jiné nežádoucí účinky nebyly zjištěny. Úroveň extrapyramidových příznaků se během studie prakticky nezměnila.

Dle výsledků posuzovacích stupnic jsme nezjistili žádný signifikantní efekt aktivní rTMS po 2 ani po 8 týdnech (obrázek 1) a pouze nesignifikantní trend ke zlepšení v negativních příznacích dle PANSS-N ($F = 4,96$, $p = 0,08$) u placebo skupiny. Meziskupinové srovnání ukázalo absenci významného rozdílu v psychopatologii při jednotlivých měřeních. Absence rozdílu byla též zjištěna v podílu respondérů. Při hodnocení kognitivních testů jsme nezjistili žádný významný rozdíl jak uvnitř skupin v průběhu studie, tak mezi skupinami.

Obrázek 1. Změna psychopatologie po 2 a 8 týdnech studie pro aktivní a falešnou stimulaci dle subškály PANSS pro negativní příznaky. Data jsou prezentována jako průměr a směrodatná odchylka



Diskuze:

V naší kontrolované studii s paralelním uspořádáním jsme nezjistili akutní ani oddálený efekt VF-rTMS na negativní příznaky a kognitivní funkce. Některé studie, shodně s naší, účinnost rTMS v této indikaci také nepotvrzují (Holi et al., 2004, Mogg et al., 2007), jiné konstatují mírný (Fitzgerald et al., 2008; Schneider et al., 2008) či středně významný efekt (Hajak et al., 2004, Prikryl et al., 2007). Také metaanalýzy se v celkovém hodnocení rozcházejí a standardizovaný rozdíl aktivní rTMS proti placebo se pohybuje dle použité metodiky a zařazených studií mezi 0,27 – 0,43 (Freitas et al., 2009, Dlabac-de Lange et al., 2010), tedy v rozmezí mírného efektu. Lepších výsledků dosahovaly studie s 10Hz rTMS ($d=0,63$). Nicméně dvě studie s negativním výsledkem použily také 10Hz (Holi et al., 2004, Mogg et al., 2007) a to při intenzitě 100, resp. 110%. Lepších výsledků dále dosahovaly studie s delším než 2 týdenním protokolem (Prikryl et al., 2007, Schneider et al., 2008). Výsledky intervence tak mohou

ovlivňovat frekvence ($10\text{Hz} \geq 20\text{Hz}$), intenzita ($80-90\% \leq 100-110\%$) a délka intervence (2 týdny \leq 3-4 týdny). Proti tomu alternativní protokoly (bilaterální stimulace, 1Hz rTMS) proti standardní unilaterální VF-rTMS lepší efekt neprokázaly (Fitzgerald et al., 2008, Schneider et al., 2008). Parametry, které jsme použili v naší studii nicméně odrážely úroveň znalostí v roce 2003, kdy jsme se studií začali a kdy nebyly publikovány výsledky žádné kontrolované paralelní studie. Proti tomu celkový počet stimulů během naší intervence (20000) byl srovnatelný s úspěšnými i negativními studiemi. Stejně tak nebyli pacienti v jiných studiích vždy na stabilní medikaci. Nedávná metaanalýza (Dlabac-de Lange et al., 2010) zohlednila i tento parametr studií a konstatuje, že studie s pacienty na stabilní medikaci dosahovaly horších výsledků, celkově na hranici významnosti ($d=0,34$). Stabilní medikaci během celého sledování však považujeme za klíčovou pro odlišení efektu vlastní intervence (rTMS). Naše studie je navíc jediná, která se vedle akutního efektu zaměřila i na hodnocení možného oddáleného účinku zařazení následného sledování.

Omezením naší studie je malý soubor. S 18 (resp.16) pacienty bychom byli schopni detekovat standardizovaný rozdíl mezi skupinami $d \geq 1,4$, což je výrazný rozdíl. Nicméně žádná z dosavadních studií nezařadila adekvátní počet pacientů (kontrolované studie s paralelním uspořádáním; $n=10-22$). Velké, nejlépe multicentrické studie, by mohly vnést do této problematiky více jasno.

Další vysvětlení neúčinnosti VF-rTMS lze najít v recentních neurozobrazovacích studiích, které ukazují, že negativní příznaky mohou být spojeny s mnohem komplexnější změnou metabolického a perfuzního vzorce (Galeno et al., 2004, Potkin et al., 2002). Také VF-rTMS nebyla ve všech neurofyziologických studiích se zdravými dobrovolníky spojena se zvýšením parametrů excitability kůry (Hoogendam et al., 2010). Dalším omezením naší studie je pouze orientačně individualizované stanovení bodu stimulace. Pionýrské práce s navigovanou rTMS ukázaly, že u řady pacientů, u kterých bylo místo pro stimulaci DLPFC určeno běžným postupem, je stimulována spíše premotorická oblast (Herwig et al., 2001). Alespoň strukturní zobrazovací vyšetření (MR) ve spojení s neuronavigací by mohlo výsledek léčby zlepšit nebo alespoň lépe kontrolovat místo aplikace. Podobná studie však dosud u negativních příznaků nebyla provedena.

Závěr

Výsledky naší studie nepotvrzují akutní ani oddálenou účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované na levém DLPFC v ovlivnění negativních příznaků či kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií. Diskutovány jsou možná vysvětlení neúspěchu a dále možnosti, jak zvýšit účinnost rTMS v této indikaci (např. individualizované stanovení místa aplikace rTMS).

STUDIE 2

Efekt nízkofrekvenční rTMS na elektromagnetickou tomografii (LORETA) a regionální metabolismus mozku (PET) u pacientů se schizofrenií trpících sluchovými halucinacemi. Otevřená studie.

Úvod

Sluchové halucinace (SH) patří k charakteristickým příznakům schizofrenie, které se v průběhu onemocnění objeví až u 75% pacientů (Nayani and David, 1996) a u podstatné části se objevují v chronické formě špatně reagující na léčbu. Na základě funkčních neurovizuálních metod se za klíčový mechanismus při genezi SH považuje hyperaktivace horního temporálního gyru (STG) a Heshlova gyru, především vlevo (Allen et al, 2008). Recentní studie naznačují, že nízkofrekvenční (NF-rTMS) aplikovaná na oblast levého temporo-parietálního kortexu (TPC), tedy oblasti s předpokládanou zvýšenou aktivitou, by mohla být slibnou léčebnou metodou potlačující SH u pacientů se schizofrenií (Hoffman et al., 2000, 2003, 2005, Poulet et al, 2005, Lee et al., 2005). Existuje nicméně i několik neúspěšných studií v této indikaci (Fitzgerald et al, 2005, Saba et al., 2005). Zobrazovací studie, které by objasnily efekt a mechanismus účinku NF-rTMS na sluchové halucinace nebyly dosud publikovány.

Cíle práce a hypotézy

Cílem naší studie bylo jednak zhodnotit efekt NF-rTMS cílenou na levý TPC na SH u pacientů se schizofrenií, jednak změny v intracerebrální distribuci neuronální elektrické aktivity a regionální změny metabolismu mozkové tkáně po této intervenci.

Pro posouzení vlivu rTMS na regionální mozkový metabolismus jsme použili pozitronovou emisní tomografií (PET) s 18fluoro-deoxyglukozou (^{18}FDG) jako zářičem. Vliv rTMS na distribuci elektrické aktivity byl analyzován pomocí elektromagnetické tomografie s malým rozlišením (Low Resolution Electromagnetic Tomography, LORETA). LORETA (Pascual-Marqui et al, 1994, 2002), je na EEG signálu založená zobrazovací metoda, která stanovuje distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, limitované na oblast šedé hmoty a hipokampu.

S ohledem na očekávané přetrvávající změny v neuronální plasticitě navozené sérií rTMS jsme předpokládali, že vedle klinického efektu rTMS na závažnost sluchových halucinací, se nám podaří detekovat změny ve smyslu snížení vychytávání ^{18}FDG v levém sluchově řečovém kortexu a odpovídající změny v distribuci korové neuronální elektrické aktivity. Dále jsme předpokládali změny detekované v oblastech propojených s oblastí kůry tempero-parietálního přechodu cestou změn konektivity intra i interhemisféralně.

Hypotézy:

1. *H0 Úroveň závažnosti sluchových halucinací (hodnoceno dle posuzovacích stupnic AHRs, HCS a PANSS-P) po 2 týdnech s NF-rTMS se nezmění.*
2. *H0 LORETA analýza nenalezne žádné signifikantní změny v distribuci proudových hustot po 2 týdnech s NF-rTMS.*
3. *H0 Analýza PET vyšetření nenalezne žádné signifikantní změny v regionálním vychytávání ^{18}FDG po 2 týdnech s NF-rTMS.*

Metodika

Subjekty

Do studie bylo zařazeno 12 pacientů (7 mužů) s diagnózou schizofrenie dle DSM-IV (APA, 1994), průměrným věkem $34,4 \pm 9,1$ let a průměrným trváním nemoci $76,3 \pm 47,0$ měsíců. Hlavním zařazovacím kritériem byla přítomnost farmakorezistentních sluchových halucinací přítomných alespoň 5krát denně v průběhu posledního měsíce. Rezistence k předchozí léčbě byla definována jako nedostatečná odpověď na alespoň dva předchozí léčebné pokusy s antipsychotiky. Všichni pacienti byli na stabilní antipsychotické léčbě minimálně 3 týdny před vstupem do studie a dále po celou dobu léčebné periody s rTMS. U všech pacientů bylo provedeno

standardní tělesné vyšetření, vyšetřena základní biochemie, EEG a EKG a odebrána anamnéza k vyloučení somatických, především neurologických onemocnění a dále vyloučení aktivní závislosti při vstupu do studie. Studie byla vedena v souladu s poslední verzí Helsinské Deklarace a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas schválený lokální etickou komisí.

Uspořádání studie a hodnocení klinického efektu

Studie byla koncipovaná jako dvoutýdenní, otevřená, nekontrolovaná, s vyšetřením PET a EEG na začátku a konci studie.

Závažnost psychopatologie byla hodnocena při vstupu do studie a dále po 1 a 2 týdnech aplikace rTMS posuzovacími stupnicemi PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), HCS (Hallucination Change Scale) a AHRS (Auditory Hallucination rating scale). HCS je kompozitní skór hodnotící celkovou závažnost sluchových halucinací dle popisu pacienta a objektivního pozorování vyšetřovaného. AHRS je 7 položková stupnice, která hodnotí různé charakteristiky sluchových halucinací.

Parametry rTMS

Ve studii byl použit stimulátor Magstim Super Rapid (Magstim Co., Whitland, UK) s vzduchem chlazenou osmičkovou cívkou o průměru 70 mm. U každého pacienta byl standardním postupem změřen motorický práh (MP). Jako místo aplikace byla zvolena oblast levého TPC určená jako polovina vzdálenosti mezi standardními body pro T3 a P3 EEG elektrody v 10-20 systému (Hoffman et al., 2000). Parametry NF-rTMS byly následující: frekvence: 0,9Hz, intenzita: 100%MP, 1080 pulzů na sezení v trvání 20 min, jedno sezení každý pracovní den, celkem 10 sezení za 2 týdny, celkem 10800 pulzů během intervence. Cívka byla při aktivní stimulaci přiložena středem tangenciálně ke skalpu s rukojetí cívky orientovanou směrem dozadu a nahoru s 45° od horizontály.

PET vyšetření a analýza

Před vyšetřením byla pacientům cestou venózního katetru aplikovaná ¹⁸FDG v dávce 3 MBq/kg. Pacienti byli vyšetřováni v klidu po dobu 30 minut za REST (Random Episodic Silent Thinking) podmínek. Data byla získána na ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, TN) PET skeneru. Snímání bylo provedeno transmisním skenerem (10min, ve 2D modu) pro korekci absorpce záření. Následně byly snímány emisní skeny po dobu 15min v 3D modu. Rekonstrukce dat proběhla podle OS-EM algoritmu v softwaru ECAT 7.2. Analýza získaných dat byla provedena za využití

softwaru SPM99 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) v prostředí Matlab (Mathworks, USA). PET skeny byly normalizovány v standardizovaném stereotaktickém prostoru a “vyhlazeny” (smoothing). K určení vlivu rTMS na změny vychytávání ^{18}F FDG byly použity párové t-testy pro srovnání každého voxelu s vytvořením statistické parametrické mapy t statistik – SPM(t) převedených do jednotkové normalizované hodnoty SPM(z). Každá oblast byla definována v koordinátách Montrealského Neurologického institutu (MNI) s uvedením počtu voxelů, ve kterých byl rozdíl signálu významný. Za významný výsledek byla považována p hodnota ≤ 0.001 ($t_{\text{krit}}=4,02$) na úrovni voxelu za podmínky minimálně 10 signifikantních voxelů v klustu v oblasti, která byla předem určena jako oblast zájmu (temporo-parietální přechod a propojené oblasti).

EEG vyšetření a LORETA analýza

EEG data byla analyzována na podskupině 9 pacientů (5 mužů). U 3 pacientů chybělo jedno z EEG vyšetření a proto nemohli být zařazeni do analýzy. Studie byla prováděna s použitím zesilovacího systému BrainScope (fi Unimedis, Praha) s 19 elektrodami umístěnými dle mezinárodního systému 10-20. Všechny signály byly vzorkovány s frekvencí 250Hz a digitálně filtrovány v rozmezí 0,5-70Hz. Po přepočítání k průměrné referenci rovné průměru signálu všech elektrod byla provedena spektrální analýza v alespoň šesti vyselektovaných 5 sekundových bezartefaktových úsecích z každého záznamu s rozdělením signálu do 7 frekvenčních pásem: delta (1,5-6Hz), theta (6,5-8Hz), alfa 1 (8,5-10Hz), alfa 2 (10,5-12 Hz), beta 1 (12,5-18Hz), beta 2 (18,5-21Hz) a beta 3 (21,5-30Hz). Následně byly pomocí LORETA softwaru vyhodnoceny intracerebrální distribuce proudových hustot elektrické aktivity v 3-D prostoru. Lokalizace rozdílů v elektrické aktivitě byly analyzovány jako „voxel-by-voxel“ párovým t-testem v LORETA obrazech, založené na log-transformovaných hodnotách odhadnutých hustot elektrických proudů. Celková nulová hypotéza o absenci aktivace kdekoliv v mozku byla odmítnuta, pokud alespoň jedna t hodnota (tj. voxel, t_{max}) překročila kritický práh (t_{crit}) pro $p=0,05$, určeno 5000 permutacemi.

Statistické metody

Pro srovnání výsledků v posuzovacích stupnicích před a po intervenci rTMS byl použit Friedmanův test s následnými párovým srovnáním Wilcoxonovými testy s korekcí na mnohočetná srovnávání dle

Bonferroniho. Výpočty byly provedeny ve programu Statistica 7.0 (StatSoft)

Výsledky

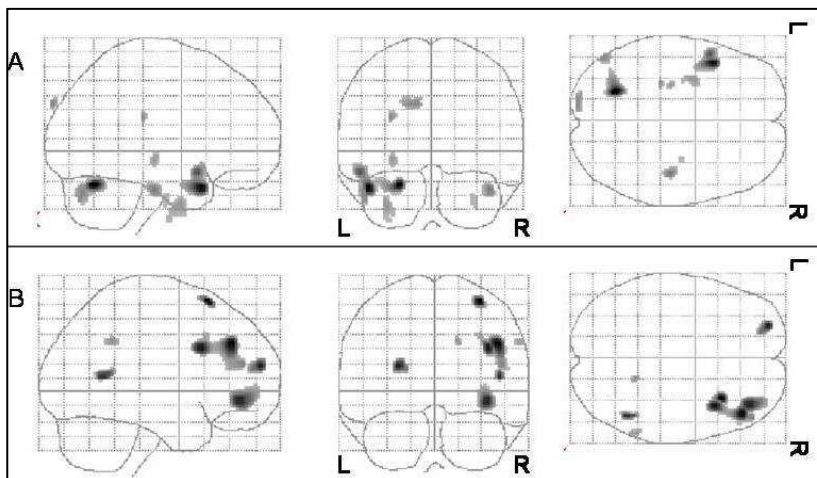
Klinický efekt rTMS

Signifikantní snížení psychopatologie dle AHRs, HCS a subškály PANSS-P bylo detekováno již po prvním týdnu intervence a po 2 týdnech zlepšení přetrvávalo či se dále zvyrazňovalo. Rozdíl proti tomu nebyl zjištěn v subškále PANSS-N. Separátní analýza položek AHRs ukázala signifikantní snížení “hlasitosti halucinací” po 1. týdnu a “úroveň nepohody kvůli halucinacím” při obou hodnoceních. Na konci sledování bylo navíc zjištěno významné snížení skóru v položce „míra ovlivnění pozornosti“.

Efekt rTMS na metabolismus mozku (PET)

Zjištěné změny ve vychytávání ^{18}F FDG po dvoutýdenní rTMS intervenci jsou prezentovány v obrázku 2.

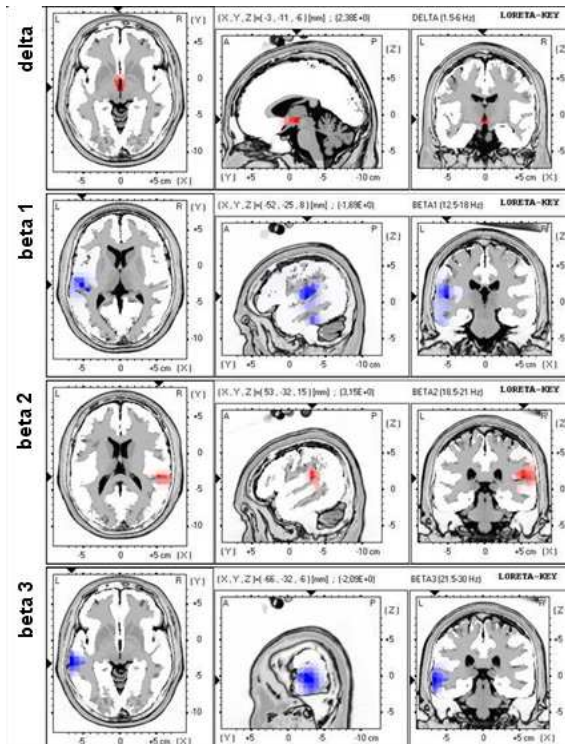
Obrázek 2. Účinek nízkofrekvenční rTMS na mozkový metabolismus dle PET. A. Nejvýraznější snížení vychytávání ^{18}F FDG bylo detekováno v levém horním temporálním gyru a cerebelu. B. Zvýšení vychytávání ^{18}F FDG bylo zjištěno ve středním frontálním gyru s převahou změn vpravo. Poznámky: L – levá hemisféra, R – pravá hemisféra



Efekt rTMS v LORETA analýze

Charakter, rozsah změn a lokalizaci maxim pro jednotlivé frekvenční pásma zjištěné při LORETA analýze po dvoutýdenní NF-rTMS ukazují obrázky 3.

Obrázek 3: Efekt rTMS na proudové hustoty měřené pomocí LORETA. Signál po rTMS ukázal zvýšení v delta pásmu v předním cingulu bilaterálně ($xyz = -3, -11, -6$; BA 25). V beta 1 pásmu bylo zjištěno snížení aktivity v levém horním temporálním gyru ($xyz = -52, -25, 8$; BA 41) a levém gyrus fusiformis ($xyz = -59, -32, -27$, BA 20). Podobný pokles v proudových hustotách v oblasti stimulace byl zjištěn v beta 3 pásmu, konkrétně v horním ($xyz = -66, -25$; BA 22) a středním ($xyz = -66, -25, -6$; BA 21) temporálním gyru. V beta 2 pásmu bylo nalezeno zvýšení aktivity v pravém středním temporálním gyru ($xyz = 46, -39, 1$; BA 22) a pravém dolním parietálním gyru ($xyz = 39, -32, 43$; BA 40).



Diskuze

Naše výsledky potvrzují, že nízkofrekvenční rTMS je účinná metoda v ovlivnění sluchových halucinací. Zjištěné zmírnění závažnosti sluchových halucinací je ve shodě s většinou předchozích studií s podobným parametry stimulace a délkou intervence (Hoffman et al., 2003, 2005, Poulet et al, 2005, Lee et al, 2005). S ohledem na otevřené uspořádání studie však naše výsledky nelze brát jako důkaz stejné síly. Zjištěné snížení vychytávání ¹⁸FDG v oblasti místa stimulace, tj. oblasti levého temporálního laloku je ve shodě s předpokládaným inhibičním efektem nízkofrekvenční rTMS na mozkový metabolismus (Speer et al., 2003) a současně s naší hypotézou. Klidový ¹⁸FDG PET primárně reflektuje regionální obrat glutamátu na synaptické úrovni a poskytuje tak nepřímou zprávu o mohutnosti synaptické aktivity. S ohledem na 1-3 denní odstup vyšetření od série rTMS lze nálezy snížené aktivity v oblasti místa stimulace interpretovat jako důkaz o přetrvávajícím lokálním inhibičním účinku rTMS, pravděpodobně mechanismem podobným dlouhodobé depresi (LTD). Příčiny zvýšení vychytávání ¹⁸FDG v oblasti středního frontálního gyru s převahou vpravo jsou méně jasné. Lze spekulovat, že primární změny indukované rTMS v levém temporálním kortexu způsobí nárůst aktivity prefrontálně cestou dlouhých intrahemisferálních fascikulů.

Výsledky LORETA analýzy ukazují na snížení elektrické aktivity (proudových hustot) korových oblastí v místě aplikace v pásmu beta 1 a 3 a zvýšení aktivity kontralaterálně k místu aplikace v pásmu beta 2. Tento hlavní nálezy je lokalizací i základním charakterem změn analogický k výsledkům analýzy PET vyšetření. Současně jsou tyto nálezy i ve shodě se studií hodnotící nálezy souběžného PET a LORETA vyšetření, kde aktivita v pásmech beta 1 a beta 3 pozitivně korelovala s úrovní regionálního metabolismu (Oakes et al., 2004). Zvýšení proudových hustot v pásmu delta v předním cingulu pravděpodobně odráží nárůst inhibičních procesů v této oblasti. Zvýšená aktivita v této oblasti u pacientů s pozitivními příznaky byla konstatována v metaanalýze nálezů zobrazovacích studií (Davidson and Heinrichs, 2003) a zvýšení aktivity v delta pásmu může odrážet její normalizaci.

Omezením naší studie však zůstává skutečnost, že jsme s ohledem na velikost souboru analyzovali data od všech pacientů souhrnně, namísto srovnání respondérů a nonrespondérů na rTMS či korelování změn psychopatologie a změn aktivity v určité oblasti mozku, které by přineslo silnější oporu pro naše závěry.

Závěr

Naše nálezy potvrzují, že nízkofrekvenční rTMS účinně snižuje závažnost sluchových halucinací u pacientů se schizofrenií a současně potvrzují předpoklad, že je tento klinický efekt spojen se snížením metabolismu a elektrické aktivity v místě aplikace a dalšími změnami aktivity ve smyslu plus i minus v oblastech s místem stimulace propojeným. Dále jsme našli dobrou shodu v lokalizaci i charakteru změn navozených rTMS detekovaných dvěma odlišnými zobrazovacími metodami (PET a LORETA).

STUDIE 3

Randomizovaná, dvojitě slepá, paralelní, placebo stimulací kontrolovaná studie hodnotící klinický a elektrofyziologický efekt nízkofrekvenční rTMS v ovlivnění sluchových halucinací u pacientů s diagnózou schizofrenie.

Úvod

Sluchové halucinace patří k charakteristickým příznakům schizofrenie, které se v průběhu onemocnění objeví až u 75% pacientů (Nayani and David, 1996) a u podstatné části se objevují v chronické formě špatně reagující na antipsychotickou léčbu. Poslední dobou roste počet studií, které naznačují, že by repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) mohla být účinnou léčebnou strategií u části těchto pacientů. Dvě recentní metaanalýzy (Aleman et al., 2007; Freitas et al., 2009) potvrzují superioritu nízkofrekvenční rTMS (NF-rTMS) směřované na temporo-parietální oblast (TPC) nad placebo stimulací (Cohenovo $d=0,76$ resp. $1,04$). Neurobiologický podklad této intervence zůstává stále nejasný. V naší předchozí otevřené studii s 12 pacienty se SH jsme po dvoutýdenní intervenci s NF-rTMS nad levým TPC zjistili pokles vychytávání ^{18}F FDG v oblasti levého horního temporálního gyru (STG) a současně snížení proudových hustot elektrické aktivity dle LORETA analýzy v pásmech beta 1 a beta 3 ve stejné oblasti (Horacek et al., 2007). Abychom potvrdili naše pilotní nálezy z otevřené studie, provedli jsme randomizovanou, paralelní, falešnou stimulací kontrolovanou studii s LORETA zaměřenou na detekci elektrofyziologických změn v regionální funkční aktivitě navozených rTMS.

Cíle práce a hypotézy

V naší studii jsme předpokládali, že aktivní rTMS bude účinnější v potlačení závažnosti sluchových halucinací v porovnání s falešnou stimulací a současně, že snížení závažnosti SH ve skupině s aktivní rTMS bude spojeno s poklesem elektrické aktivity (proudových hustot) v rychlejších frekvenčních pásmech (beta) v oblasti místa aplikace rTMS.

Hypotézy:

1. H_0 Úroveň závažnosti sluchových halucinací (hodnoceno dle posuzovacích stupnic PANSS-P a AHRS) se na konci aktivní části (týden 2) nebude mezi skupinami s aktivní a falešnou rTMS lišit.
2. H_0 Ve skupině s aktivní rTMS nebude zjištěna žádná signifikantní změna v distribuci proudových hustot na základě LORETA analýzy po ukončení intervence ve srovnání se stavem před intervencí
3. H_0 Ve skupině s placebo rTMS nebude zjištěna žádná signifikantní změna v distribuci proudových hustot na základě LORETA analýzy po ukončení intervence ve srovnání se stavem před intervencí

Metodika

Subjekty

Do studie bylo zařazeno 19 pacientů (8 žen) průměrného věku $33,7 \pm 9,3$ let s diagnózou schizofrenie dle DSM-IV (APA, 1994) a průměrnou délkou trvání onemocnění $101,2 \pm 45,8$ měsíců. Hlavním zařazovacím kritériem byla přítomnost farmakorezistentních sluchových halucinací přítomných alespoň 5krát denně v průběhu posledního měsíce. Rezistence k předchozí léčbě byla definována jako nedostatečná odpověď na alespoň dva předchozí adekvátní léčebné pokusy s antipsychotiky. Všichni pacienti byli na stabilní antipsychotické léčbě minimálně 6 týdnů před vstupem do studie a dále po celou dobu léčebné periody s rTMS až do 2. EEG vyšetření. U všech pacientů bylo provedeno standardní tělesné vyšetření, vyšetřena základní biochemie, EEG a EKG a odebrána anamnéza k vyloučení somatických, především neurologických onemocnění a dále vyloučení aktivní závislosti v období 3 měsíců před vstupem do studie. Studie byla prováděna v souladu s poslední verzí Helsinské Deklarace, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas schválený lokální etickou komisí.

Uspořádání studie a hodnocení klinického efektu

Studie byla koncipovaná jako dvoutýdenní, randomizovaná, dvojitě slepá, paralelní, falešnou stimulací kontrolovaná, s EEG vyšetřením na začátku a konci studie k následné LORETA analýze.

Závažnost psychopatologie byla hodnocena při vstupu do studie a dále po 1 a 2 týdnech aplikace rTMS posuzovacími stupnicemi PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale) a AHRS (Auditory Hallucination Rating Scale). AHRS je 7 položková stupnice, která hodnotí různé charakteristiky sluchových halucinací. Pacienti, hodnotitelé psychopatologie a hodnotitelé EEG záznamu byli zaslepení, pouze pracovník provádějící rTMS znal skupinovou příslušnost pacientů.

Parametry rTMS

Ve studii byl použit stimulator Magstim Super Rapid (Magstim Co., Whitland, UK) s vzduchem chlazenou osmičkovou cívkou o průměru 70 mm. U každého pacienta byl standardním postupem změřen motorický práh (MP). Jako místo aplikace byla zvolena oblast levého TPC definovaná jako polovina vzdálenosti mezi standardními body pro T3 a P3 EEG elektrody v 10-20 systému. Parametry NF-rTMS byly následující: frekvence: 0,9Hz, intenzita: 100%MP, 1200 pulzů na sezení v trvání 22 min, jedno sezení každý pracovní den, celkem 10 sezení za 2 týdny, celkem 12000 pulzů během intervence. Cívka byla při aktivní stimulaci přiložena středem tangenciálně ke skalpu s rukojetí cívky orientovanou směrem dozadu a nahoru s 45° od horizontály. Při placebo (falešné) rTMS byly použité parametry identické, pouze cívka byla k místu aplikace přiložena jedním křídlem a odkloněna o 90°.

EEG vyšetření a LORETA analýza

EEG vyšetření proběhlo v období 3 dnů před první aplikací rTMS a do 3 dnů po posledním rTMS. 19 povrchových elektrod bylo umístěno dle mezinárodního 10/20 systému. Použit byl zesilovací systém BrainScope (Unimedis, Praha). Všechny signály byly vzorkovány s frekvencí 250Hz a digitálně filtrovány v rozmezí 0,5-70Hz. Po přepočítání k průměrné referenci rovné průměru signálu všech elektrod byla provedena spektrální analýza pro 60s bezartefaktové úseky z každého záznamu s filtrací signálu do 7 frekvenčních pásem: delta (1,5-6Hz), theta (6,5-8Hz), alfa 1 (8,5-10Hz), alfa 2 (10,5-12 Hz), beta 1 (12,5-18Hz), beta 2 (18,5-21Hz) a beta 3 (21,5-30Hz). Následně byly pomocí Key Institute sLORETA softwaru vyhodnoceny intracerebrální distribuce proudových hustot elektrické

aktivity v 3-D prostoru. V tomto provedení jsou proudové hustoty mapovány pro 6239 voxelů kortexu s 5mm rozlišením pokrývající celý neokortex a hipokampus. Lokalizace rozdílů v elektrické aktivitě byly analyzovány jako „voxel-by-voxel“ párovým t-testem v LORETA obrazech, založené na log-transformovaných hodnotách odhadnutých hustot elektrických proudů. Celková nulová hypotéza o absenci aktivace kdekoliv v mozku byla odmítnuta, pokud alespoň jedna t hodnota (tj. voxel, t_{max}) překročila kritický práh (t_{crit}) pro $p=0,05$, určeno 5000 permutacemi.

Statistické metody

K popisu souboru byly použity medián a mezikvartilové rozpětí (IQR) a pro vnitro- a meziskupinové srovnání neparametrické testy. Mann-Whitneyho U test and Fisherův test byly použity k srovnání vstupních klinických dat mezi skupinami. Změny v posuzovacích stupnicích (PANSS a AHRS) v průběhu studie byly pro každou skupinu separátně analyzovány Friedmanovým testem s následnými párovými srovnáními (Wilcoxonův test s korekcí p hodnoty na počet srovnání). Mann-Whitneyho U test byl použit pro meziskupinové srovnání procentuální změny v stupnicích PANSS a AHRS ((vstupní skóre – finální skóre)/ vstupní skóre)*100). Odpověď na intervenci byla definovaná jako redukce v stupnici AHRS $\geq 30\%$ a podíl respondérů v obou skupinách byli srovnáni Fisherovým testem. Hladina významnosti byla stanovena na 0,05 vyjma post hoc testů, kde bylo po korekci snížena na 0,016. Všechny analýzy byly provedeny v programu Statistica verze 9.0 (StatSoft).

Výsledky

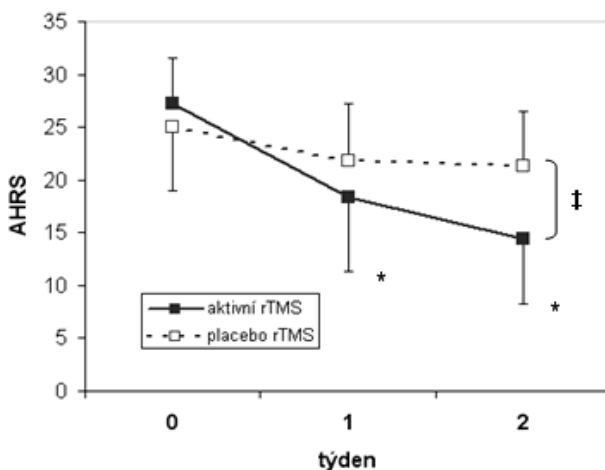
19 pacientů bylo po vstupu do studie randomizováno, 10 pacientů k aktivní rTMS a 9 k falešné rTMS. Nezjistili jsme žádný významný rozdíl mezi skupinami ve sledovaných parametrech. 18 pacientů dokončilo celý studijní protokol včetně obou vyšetření EEG a byli zařazeni do finální analýzy. Jedna pacientka ze studie odstoupila po 2. rTMS sezení pro subjektivní nepohodu. Jinak nebyly zaznamenány žádné výraznější nežádoucí účinky intervence.

Klinický efekt rTMS

Na konci dvoutýdenní studie jsme ve skupině s aktivní rTMS zjistili signifikantní redukci závažnosti sluchových halucinací dle stupnice AHRS (medián 40,0%; IQR 28,0 – 91,7%; $p=0,001$). Stejná analýza u skupiny s falešnou rTMS signifikantní redukci v AHRS nezjistila (medián 12,0%;

IQR 3,6 – 26,3%; $p=0,15$). Meziskupinové srovnání procentuální redukce skóru v AHRS bylo signifikantní ($p=0,014$) (obrázek 4). 6 z devíti pacientů v aktivní skupině bylo hodnoceno jako respondéři ($\geq 30\%$ redukce v AHRS), proti jednomu pacientů ve skupině s falešnou stimulací ($p=0,05$). Také při srovnání změny subškály PANSS-P jsme našli signifikantní pokles pouze v aktivní skupině (aktivní rTMS: medián 19,0%, IQR 13,3 – 25,0%; $p=0,001$ vs. falešná rTMS: medián 13,7%, IQR 0,0 – 18,2%; $p=0,23$). Meziskupinové srovnání procentuální změny skóru v průběhu studie rozdíl nenašlo ($p=0,30$) (obrázek 5).

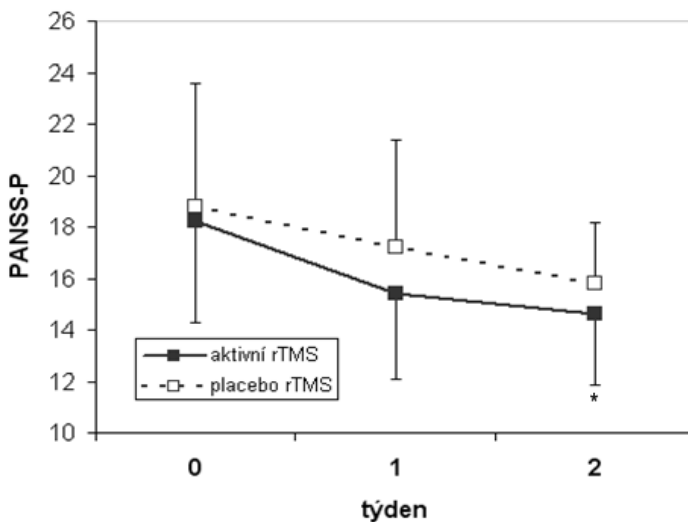
Obrázek 4. Změna závažnosti sluchových halucinací po 1 a 2 týdnech studie pro aktivní a falešnou rTMS dle AHRS. Data jsou prezentována jako průměr a směrodatná odchylka.



* signifikantní rozdíl v týdnu 1 a 2 proti stavu na začátku studie ($p<0,016$ v post hoc testech),

‡ signifikantní rozdíl mezi skupinami ($p<0,05$)

Obrázek 5. Změna závažnosti pozitivních příznaků schizofrenie po 1 a 2 týdnech studie pro aktivní a falešnou rTMS dle subškály PANSS-P. Data jsou prezentována jako průměr a směrodatná odchylka.

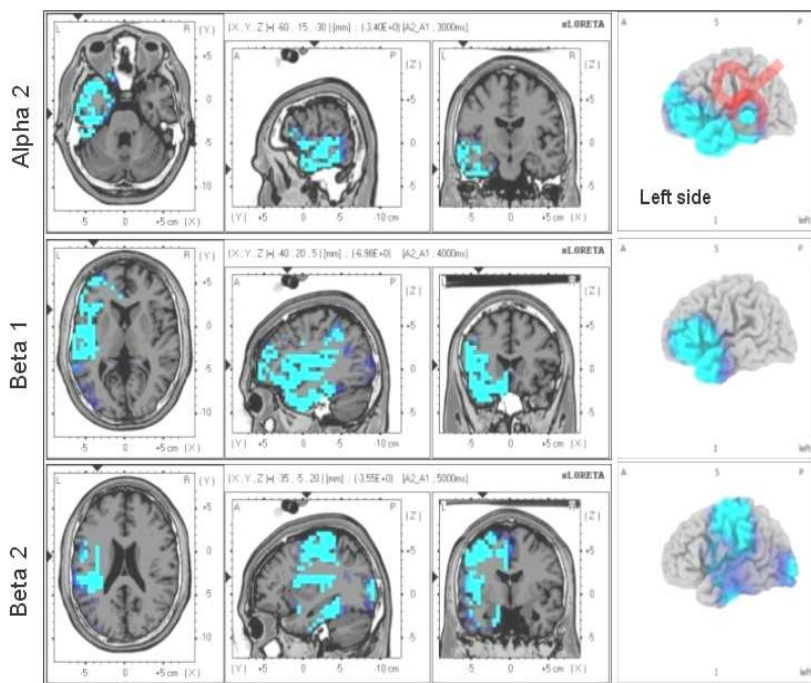


* signifikantní rozdíl po 2 týdnech proti stavu na začátku studie ($p < 0,016$ v post hoc testech)

sLORETA analýza

Po dvou týdnech aktivní NF-rTMS detekovala sLORETA analýza signifikantní pokles aktivity ve zdrojích proudové hustoty v oblasti levé hemisféry především v pásmech alfa 2, beta 1 a beta 2. Vizualizace a popis výsledků je prezentován v obrázku 6.

Obrázek 6. Efekt dvoutýdenní aktivní rTMS na proudové hustoty měřené pomocí LORETA. LORETA analýza (párové t-testy s korigovaným $p < 0,05$) ukázala pokles (modrá barva) proudových hustot elektrické aktivity v alfa 2, beta 1 a beta 2 pásmech v levé hemisféře. V pásmu alfa 2 (10.5-12 Hz) byl nejvýraznější pokles detekován v levém fusiformním gyru ($xyz = -60, -15, -30$, BA 20), v beta 1 pásmu (12.5-18 Hz) byl největší pokles aktivity v levém dolním frontálním gyru ($xyz = -40, 20, 5$, BA 45) a v pásmu beta 2 (18.5-21 Hz) bylo maximum poklesu lokalizováno v oblasti levé inzuly ($xyz = -35, -5, 20$, BA 13).



Diskuze

Aktivní nízkofrekvenční rTMS (0,9Hz) vedla, ve srovnání s falešnou stimulací, k signifikantnímu zmírnění závažnosti sluchových halucinací dle AHRs. Na druhé straně jsme nezjistili signifikantní rozdíl mezi skupinami v subškále PANSS-P, což lze vysvětlit specifickým účinkem rTMS na SH a nikoli na další pozitivní příznaky (např. bludy). Naše výsledky jsou ve shodě s nálezy řady předchozích kontrolovaných studií, které konstatují superioritu aktivní rTMS v ovlivnění SH proti falešné stimulaci (Hoffman et al., 2003, 2005, Poulet et al., 2005, Lee et al., 2005, Brunelin et al., 2006). Některé studie nicméně rozdíl nenašly (Fitzgerald et al., 2005, Saba et al. 2005). Tento rozpor je pravděpodobně způsoben jak heterogenitou onemocnění, tak variabilitou v lokalizaci a aktivitě mozkových oblastí spojených s genezí SH. Ve zmiňované negativní studii (Fitzgerald et al, 2005) podstatně hůře na léčbu reagovali pacienti, kteří zažívali SH i během rTMS. Patrně ještě závažnější význam pro výslednou odpověď na rTMS aplikovanou na levý TPC může mít heterogenita nálezů zobrazovacích metod u pacientů se SH (v přehledu Allen et al., 2008). Zvýšení aktivity oblasti levého TPC, resp. horního temporálního gyru, u halucinujících pacientů je nález častý, ale nikoliv jednotný. Jeden z přístupů, které by mohly problém interindividuální variability řešit, je využití zobrazovacích technik v kombinaci s navigovanou rTMS. Výsledky recentních studií, která testovaly tento přístup nicméně zatím předpoklad, že by navigovaná rTMS byla účinnější než standardní rTMS, příliš nepodporují (Sommer et al., 2007; Hoffman et al., 2007).

Druhým cílem naší studie bylo vyhodnotit změny EEG aktivity analyzované metodou LORETA po dvoutýdenní NF-rTMS nad levým TPC. V aktivní skupině ukázala LORETA analýza významné snížení v proudových hustotách v rychlejších frekvenčních pásmech (10,5-21Hz) především v oblasti levé hemisféry. Nejvýraznější pokles aktivity a největší počet voxelů, ve kterých byl zjištěn signifikantní snížení proudových hustot, byl nalezen v pásmu beta 1 (12,5-18Hz), především v levém frontálním, temporálním a limbickém kortexu. Méně výrazné, ale stále signifikantní pokles aktivity byl dále nalezen v pásmu alfa 2 (10,5-12Hz) a beta 2 (18,5-21Hz) v oblastech levého temporálního, frontálního, parietálního a limbického kortexu. Výsledky jsou převážně ve shodě s naší předchozí otevřenou studií s jinou skupinou pacientů s halucinacemi, kteří podstoupili NF-rTMS. Snížení aktivity v beta pásmech po NF-rTMS s konsekventním snížením závažnosti sluchových halucinací se zajímavě doplňuje s nálezy předchozí LORETA studie pacientů se schizofrenií, kde pacienti

s refrakterními SH v porovnání s pacienty bez SH vykazovali signifikantní zvýšení beta (1 a 2) aktivity v levém dolním parietálním gyru (Lee et al., 2006). Tento nálezn lze propojit a vytvořit hypotézu o zvýšené aktivitě v beta pásmu u pacientů se SH a následném snížení či normalizaci aktivity po úspěšné léčbě NF-rTMS. Omezením naší studie však zůstává separátní LORETA analýza pro skupiny s aktivní a falešnou rTMS, která sice ukazuje změny na úrovni proudových hustot navozené intervencí, tento přístup však nezajišťuje, že zjištěné změny po aktivní rTMS současně korespondují se zmírněním SH. Srovnání respondérů a nonrespondérů na rTMS či korelace psychopatologie a změn aktivity v určité oblasti mozku by bylo adresnějším přístupem v objasnění těchto vztahů, nicméně počty pacientů tyto typy analýz neumožňují.

Závěr

Výsledky naší studie podporují a doplňují dosavadní nálezy o účinnosti nízkofrekvenční rTMS aplikované na levý TPC v léčbě sluchových halucinací a dále naznačují, že zlepšení psychopatologie může souviset se snížením nebo normalizací elektrofyziologické aktivity v rychlejších frekvenčních pásmech v oblastech aplikace rTMS.

Literatura:

Addington J, Addington D. Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18(1):18-23.

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):416-21.

Allen P, Larøi F, McGuire PK, Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):175-91.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition Washington DC: APA, 1994.

Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958

Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'amato T, Saoud M. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;81(1):41-5.

Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Sole J, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:129-130

Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122:69-87

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):411-8.

Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NAU, de Castella A, Kulkarni J. A Double-Blind Sham-Controlled Trial of Repetitive

Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Refractory Auditory Hallucinations. *J Clin Psychopharm* 2005;25:358-262

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 2584–2596

Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimulation* 2008;1(1):27-32

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

Galeno R, Molina M, Guirao M, Isoardi R. Severity of negative symptoms in schizophrenia correlated to hyperactivity of the left globus pallidus and the right claustrum. A PET study. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5(1):20-25.

George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Yamanaka K, Mishory A, Bohning DE. Mechanism and the Current State of Transcranial Magnetic Stimulation. *CNS Spectr* 2003; 8(7):496-514

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

Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Transcranial Magnetic Stimulation in Therapy Studies: Examination of the Reliability of “Standard” Coil Positioning by Neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50: 58–61

Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355:1073–1075

Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):49–56

Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, WU Y, Carroll K, Krystal JH. Temporoparietal Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations: Safety, Efficacy and Moderators in Fifty Patient Sample. *Biol Psychiatry* 2005;58(2):97-104

Hoffman RE, Hampson M, Wu K, Anderson AW, Gore JC, Buchanan RJ, Constable RT, Hawkins KA, Sahay N, Krystal JH. Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*. 2007;17(11):2733-43

Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P. Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:429-434

Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010;3(2):95-118.

Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Skrdlantova L, Klirova M, Bubenikova-Valesova V, Krajca V, Tislerova B, Kopecek M, Spaniel F, Mohr P, Höschl C. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3-4):132-42.

Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Weiler MA, Tamminga CA, Carpenter WT, Jr. Abnormal patterns of regional cerebral blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11):1797-1808.

Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, Kim KS, George MS, Chae JH. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;376:177-181

Lee SH, Wynn JK, Green MF, Kim H, Lee KJ, Nam M, Park JK, Chung YC. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2006; 83: 111-119

Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-491.

Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylor JP, Nicholson T, Brown RG, McLoughlin DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):221-8.

Nayani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med.* 1996;26:177-189

Oakes TR, Pizzagalli DA, Hendrick AM, et al. Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Hum Brain Mapp* 2004;21:257-270

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl C:91-95.

Potkin SG, Alva G, Fleming K et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2):2

Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Daleary J, dAmato T, Saoud M. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucination in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188-191

Preiss M, Laing H, Rodriguez M. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha. Praha: Psychiatrické centrum Praha, 2002.

Prikryl R, Kasperek 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. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):151-7

Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic

stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000;11:4013– 4015

Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, Stamatiadis L, Vicaut E, Lipski H, Januel D. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms. A double blind sham controlled study. *J Psych Res* 2006; 40:147-52 .

Schneider A, Schneider T, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: A 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimulation* 2008; 1 (2): 106-111

Sommer IE, de Weijer AD, Daalman K, Neggers SF, Somers M, Kahn RS, Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Aleman A. Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):406-8.

Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Repella Shelton J, Benson BE, Post RM, Wassermann EM. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: II. effects of prefrontal cortex rTMS. *Biol Psychiatry* 2003;54:826-32

Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klírova M, Rodriguez M, Španiel F, Dockery C, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27(1-2):209-213 **IF: 0.924**

Horacek J, Brunovsky M, **Novak T**, Skrdlantová L, Klírova M, Bubenikova-Valesova V, Krajca V, Tislerova B, Kopeček M, Španiel F, Mohr P, Hoschl C. Effect of Low-Frequency rTMS on Electromagnetic Tomography (LORETA) and Regional Brain Metabolism (PET) in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007;55(3-4):132-142. **IF: 1.992**

Bares M, Kopecek M, **Novak T**, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, Brunovsky M, Höschl C. 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, **IF: 3.763**

Prasko J, Paskova B, Zalesky R, **Novak T**, Kopecek M, Bares M, Horacek J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27(3): 327-332. **IF: 0.924**

Prasko J, Zalesky R, Bares M, Horacek J, Kopecek M, **Novak T**, Basková B. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuroendocrinol Lett* 2007;28:33-38. **IF: 1.443**

Klírova M, **Novak T**, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29(1):69-70. **IF:1.359**

b) bez IF

Klířová M, Horáček J, **Novák T**, Tintěra J, Škrdlantová L. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie*, 2006; 10(2): 114-118.

Mohr P, Rodriguez M, **Novák T**, Kopeček M, Horáček J, Hendrychová Y, Záleský R, Kawaciuková R, Preiss M, Seifertová D. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*, 2006; 10(1): 7-15.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF (uvést velikost IF)

Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, **Novak T**, Paskova B, Skrdlantova L, Belohlavek O, Hoschl C. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 25 (5): 340-348 **IF: 1.048**

Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, Lukavsky J, Kopecek M, Preiss M, **Novak T**, Hoschl C. The influence of low-frequency left prefrontal rTMS on memory for words but not faces. *Physiol Res* 2005;54:123-128 **IF: 1.806**

Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, **Novak T**, Kozeny J, Hoschl C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41 (3-4):319-25 **IF: 3.710**

Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, Cockerham M, Papolos A, **Novak T**, Papolos DF, Stopkova P. Increase in GSK3beta gene copy number variation in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(3):259-65. **IF: 4.224**

Spaniel F, Vohlidka P, Hrdlicka J, Kozeny J, **Novak T**, Motlova L, Cermak J, Bednarik J, Novák D, Hoschl C. ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;98(1-3):312-7. **F: 4.174**

Lachman HM, Petruolo OA, Pedrosa E, **Novak T**, Nolan K, Stopkova P. Analysis of protocadherin alpha gene deletion variant in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2008;18(3):110-5. **IF: 2.696**

Pedrosa E, Stefanescu R, Margolis B, Petruolo O, Lo Y, Nolan K, **Novak T**, Stopkova P, Lachman HM. Analysis of protocadherin alpha gene enhancer polymorphism in bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):210-9. **IF: 4.174**

Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, **Novak T**, Stopkova P, Kozeny J, Sos P, Krajca V, Hoschl C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiat* 2008; 23(5):350-355. **IF: 2.433**

Tislerova B, Brunovsky M, Horacek J, **Novak T**, Kopecek M, Mohr P, Krajca V. LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2008;58(1):1-10, **IF: 1.752**

Pedrosa E, Nolan KA, Stefanescu R, Hershcovitz P, **Novak T**, Zukov I, Stopkova P, Lachman HM. Analysis of a Promoter Polymorphism in the SMDF Neuregulin 1 Isoform in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2009;59(4):205-212, **IF: 2.147**

Hajek T, **Novak T**, Kopecek M, Gunde E, Alda M, Höschl C. Subgenual cingulate volumes in offspring of bipolar parents and in sporadic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(4):297-304, **IF: 2.747**

Bares M, Brunovsky M., **Novak T**, Kopecek M, Stopkova P, Sos P, Krajca V, Hoschl C. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *Eur Neuropsychopharm* 2010; 20(7):459-466. **IF: 3.684**

Palenicek T, Hlinak Z, Bubenikova-Valesova V, **Novak T**, Horacek J. Sex differences in the effects of N,N-diethyllysergamide (LSD) on behavioural activity and prepulse inhibition. *Prog Neuro-Psychoph* 2010;34 (4):588-596. **IF: 2.823**

Horacek J, Brunovsky M, **Novak T**, Tislerova B, Palenicek T, Bubenikova-Valesova V, Spaniel F, Koprivova J, Mohr P, Balikova M, Hoschl C. Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta cordance in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. *Psychol Med* 2010; 40(9):1443-1451. **IF: 5.012**

Gunde E, **Novák T**, Kopeček M, Schmidt M, Propper L, Stopkova P, Höschl C, Duffy A, Alda M, Hajek T. White matter hyperintensities in affected and unaffected late teenage and early adulthood offspring of bipolar parents: a two-center high-risk study. *J Psychiatr Res* 2011;45(1):76-82, **IF: 3.723**

Španiel F, Horáček J, Tintěra J, Ibrahim I, **Novák T**, Čermák J, Klířová M, Höschl C. Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. *Neurosci Lett*. 2011;493(3):131-5. **IF: 1.925**

Páleníček T, Balíková M, Rohanová M, **Novák T**, Horáček J, Fujáková M, Höschl C. Behavioral, hyperthermic and pharmacokinetic profile of paramethoxymethamphetamine (PMMA) in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;98(1):130-9. **IF: 2.967**

b) bez IF

Novák T. Zobrazovací metody v psychiatrické praxi. *Psychiatr. praxi* 2009;10(1):24-28

Novák T, Bareš M. Antidepresiva v léčbě bipolární deprese. *Psychiatr. praxi* 2009;10(2):72-75

Novák T, Hájek T, Kopeček M, Gunde E, Alda M, Höschl C. Objemy subgenuálního cingula u potomků rodičů s bipolární poruchou. *Psychiatrie*, 2009; 13(Suppl. 2): 58–59.

Novák T. Bipolární porucha II – epidemiologie, diagnostika a léčba. *Psychiat. praxi* 2010; 11(1): 7–10

Novák T, Kopeček M, Hájek T, Horáček J, Höschl C. Morfometrie založená na voxelech u postižených a nepostižených potomků rodičů s bipolární afektivní poruchou. *Psychiatrie* 2010, 14 (1): 7-11