

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

**Neuronavigace repetitivní transkraniální magnetické
stimulace na základě funkčního zobrazení mozku
v klinické aplikaci
u sluchových halucinací**

Monika Klířová

2013

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

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště:

Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91, Praha 8, 181 03

Autor: MUDr. Monika Klírová

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

Obsah

Souhrn.....	4
Summary.....	5
1. Úvod.....	6
2. Cíle práce a hypotézy.....	8
3. Materiál a metodika.....	9
4. Výsledky.....	17
5. Diskuze.....	21
6. Závěry.....	24
7. Použitá literatura.....	25
Seznam publikací.....	28

Souhrn

Nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace (NF-rTMS) zaměřovaná na oblast levého temporo-parietálního kortexu (LTPK) je v posledních letech pokládána za účinnou metodu v léčbě sluchových halucinací (SH). Převážná většina dosavadně publikovaných studií posuzovala terapeutický účinek standardní (anatomickou lokalizací cílené) rTMS, kde je stimulační cívka zaměřována na oblast, která často nekoresponduje s kortikálními oblastmi maxima funkčních změn souvisejícími s psychopatií SH. Stereotaktická neuronavigace umožňuje zaměřit magnetickou cívku s velkou anatomickou přesností a současně nabízí možnost zaměřit cívku podle individuálních fyziologických parametrů získaných na základě funkčního či strukturálního zobrazení mozku. Individualizované rTMS neuronavigované podle 18 fluoro-deoxyglukózy pozitronové emisní tomografie (¹⁸FDG PET) umožňuje zaměřit cívku explicitně na oblast s detekovaným maximem specifických a časově konzistentních změn a nabízí tak předpoklad pro efektivnější léčbu.

Tato práce předkládá výsledky studie, jejímž cílem bylo ověřit léčebnou účinnost neuronavigované rTMS u schizofrenie, konkrétně u SH. Uvedená dvojité slepá, placebo stimulací kontrolovaná studie zkoumala klinický účinek léčby neuronavigované rTMS cílené na oblast lokálního maxima funkčních změn detekovaných pozitronovou emisní tomografií (¹⁸FDG PET) v oblasti levého temporoparietálního kortexu (LTPK). Studie dále porovnávala účinnost tohoto přístupu se standardními rTMS přístupy a kontrolní skupinou. Výsledky studie prokazují účinnost neuronavigované rTMS na oblast LTPK a potvrzují náš předpoklad, že ¹⁸FDG PET neuronavigovaná rTMS u pacientů se SH je nadřazena účinkům standardní rTMS a placebo stimulace.

Neuronavigation of rTMS based on brain functional imaging in clinical application in auditory hallucinations

Summary

Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) of the left temporo-parietal cortex (LTPC) has been proposed as a useful therapeutic method for auditory hallucinations (AHs). Majority of rTMS studies use “standard” coil positioning (according to the anatomical localization) which is often not fully corresponding to cortical area(s) of maximal functional changes related to the psychopathology of AHs. Individualized rTMS neuronavigated according to 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG PET) allows us to focus the coil explicitly on a given area with detected maxima of specific abnormalities, thus presuming a higher therapeutic effect of the method.

This work presents the results of the study that tested the therapeutic effect of neuronavigated rTMS in schizophrenia, specifically in the treatment of AHs. A double-blind, placebo-controlled study tested the clinical effect of neuronavigated rTMS administered to local maxima of metabolic abnormalities evidenced by ¹⁸FDG PET in related region of left temporo-parietal cortex a compared the clinical efficacy of neuronavigated rTMS with standard rTMS approach and control group (placebo rTMS). Results of the study confirmed the clinical effect of neuronavigated rTMS. Compared to standard and placebo rTMS, we found algorithm for neuronavigated rTMS the most effective of the trial.

1. Úvod

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní metoda užívaná v diagnostice onemocnění nervového systému a výzkumu fyziologie senzomotorických a kognitivních funkcí a intrakortikálních vztahů. Našla své významné postavení též v terapii neurologických a psychiatrických onemocnění. Základní princip TMS spočívá v administraci krátkých pulzů silného magnetického pole, které dále indukují sekundární elektrické proudy v omezeném objemu mozkového kortexu. Léčebně využívanou modifikaci TMS představuje repetitivní TMS (rTMS), během které je magnetickou cívkou generována série pulzů různé frekvence. rTMS je v psychiatrii jako léčebná intervence zkoumána především u depresivní poruchy, u obsedantně kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy a v neposlední řadě též u schizofrenních psychóz, kde řada studií potvrdila účinek metody v léčbě farmakorezistentních sluchových halucinací (SH).

Efekt metody je určen řadou rozličných parametrů. Mezi rozhodující technické parametry se řadí: celkový počet aplikovaných stimulů, stimulační frekvence (obvykle 0.9 – 20 Hz), intenzita magnetických stimulů, stanovená dle individuálního motorického prahu (MP), zvolená stimulační oblast (např. motorický kortex) a způsob zaměření této oblasti (tzv. lokalizace).

Neurobiologický efekt nízkofrekvenční (≤ 1 Hz) rTMS (NF-rTMS) je založen na inhibici kortikální excitability stimulované oblasti, která vede k poklesu synaptického přenosu (George et al., 2002, Hoffman et al., 1999). Tato skutečnost inspirovala Hoffmana a jeho kolektiv k testování účinku NF-rTMS na SH (Hoffman et al., 2000), které jsou dle některých nálezů spojeny s hyperaktivací v oblastech řečových center kortexu (Dierks et al., 1999). Aplikace rTMS v této oblasti se ukázala jako účinná (Hoffman et al., 2000). Metaanalýzy dosavadních rTMS studií u SH potvrzují účinek NF-rTMS cílené na LTPK (Slotema et al., 2012, Aleman et al., 2007, Cordes et al., 2006). Současný výzkum navíc prokázal vliv metody za změnu regionálního mozkového metabolismu (Horacek et al., 2007) v oblastech transynapticky propojených (kortikální a subkortikální oblasti mimo TPK dominantní hemisféry), již dříve

demonstrováných PET studiemi (Paus et al., 1997, Siebner et al., 2000).

Většina dosavadních rTMS studií v léčbě SH je založena na předpokladu, že zvýšená kortikální aktivita v oblasti TPK odpovídá projekci zaměřované rTMS cívkou, při jejím uložení na skalpu v místě odpovídajícím polovině vzdálenosti mezi standardními body pro T3 a P3 EEG elektrody v mezinárodním 10-20 systému (TP3). Předpokládaná zaměřovaná kortikální oblast reprezentuje Wernickeovo centrum a pozice cívky pro zaměření této oblasti je obecně známa jako „standardní“ pozice pro uložení magnetické cívky v léčbě SH (Hoffman et al., 2003).

Současné nálezy funkční magnetické rezonance (fMR) pacientů se SH však dokumentují anatomický rozdíl mezi stanovenou kortikální oblastí (Wernickeova area) a skutečnou kortikální projekcí cívky u tzv. standardní rTMS (Dierks et al., 1999, Schonfeldt-Lecuona et al., 2004, Bentaleb et al., 2002). Z funkčně zobrazovacích studií rovněž vyplývá, že individuální maximum lokální kortikální aktivity obvykle neodpovídá místu zaměřovanému tzv. standardní rTMS a je navíc často detekováno v oblastech kortiko-subkortikálně propojených. Z těchto důvodů je při rTMS aplikaci zvlášť třeba klást důraz na cílené uložení cívky nad oblast maxima funkčních změn, typických pro psychopatologii daného symptomu.

Stereotaktická neuronavigace představuje unikátní technologii umožňující zaměření cívky s vysokou anatomickou přesností (mm). (Herwig et al., 2001). Metoda zároveň umožňuje zacílit stimulační cívku dle individuálních fyziologických parametrů získaných s pomocí zobrazovacích metod (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005). rTMS neuronavigovaná podle změn detekovaných ¹⁸FDG PET vyšetřením, představuje vhodnou metodu k modulaci metabolických změn (Langguth et al., 2003, Herwig et al., 2003) v oblastech anatomicky odpovídajících oblastem sluchového zpracování, tedy sluchově-řečového kortexu (Langguth et al., 2003). PET studie u schizofrenních pacientů navíc dokumentují časově konzistentní nálezy regionálního mozkového metabolismu (Suzuki et al., 1993), registrující nadbytek aktivity v oblastech asociovaných se SH a to i v době absence SH během skenování (Copolov et al., 2003).

2. Cíle práce a hypotézy

Primárním cílem této dvojité slepé, placebem kontrolované studie bylo prokázat klinický účinek ^{18}F FDG PET neuronavigované rTMS v léčbě SH. V rámci studie byl srovnáván účinek neuronavigované rTMS, zaměřované podle individuálních změn regionálního mozkového metabolismu (^{18}F FDG PET), se standardní rTMS a „shamovou“ (neaktivní) stimulací. Zaměřovaná oblast pro užití neuronavigace byla omezena na oblast levého sluchově-řečového kortexu, a to na základě 3 kritických aspektů:

- a) klinický efekt rTMS této oblasti je dokumentován předchozími nenavigovanými rTMS studiemi
- b) jedná se o kortikální oblast, tedy oblast dostupnou pro administraci rTMS skrze skalp (rozsah magnetického pole nepřesahuje 2cm^3), (Hoffman et al., 2000)
- c) jedná se o region vhodný pro dvojité slepé hodnocení, kde výsledky dosavadních studií potvrdily zvýšený metabolismus v oblasti levého TPK (LTPK).

Cílem studie bylo rovněž zhodnotit anatomickou vzdálenost mezi místem kortikální projekce cívky u standardní rTMS a oblastí individuálního maxima funkčních změn stimulovanou za pomoci neuronavigační technologie.

Hypotézy:

- 1) Měření anatomické vzdálenosti mezi kortikální projekcí cívky pro rTMS navigovanou na oblast individuálního maxima funkčních změn dle ^{18}F FDG PET a kortikální projekcí cívky při tzv. standardní rTMS (s umístěním cívky na TP3) prokáže významný rozdíl v místě stimulovaném na kortexu.
- 2) NF-rTMS navigovaná podle ^{18}F FDG PET na oblast individuálního lokálního maxima funkčních změn LTPK povede a) k ústupu SH hodnocených posuzovací škálou “Auditory Hallucination Rating Scale” (AHRS), b) ke zmírnění pozitivních příznaků definovanému poklesem skóru ve “škále pozitivních příznaků schizofrenie” PANSS P a změnám celkové psychopatologie definovaným poklesem skóru PANSS Total (PANSS T) v průběhu léčby.
- 3) Algoritmus léčby ^{18}F FDG PET navigované NF-rTMS, cílené na

individuální lokální maximum funkčních změn v LTPK, povede ve srovnání se standardním algoritmem NF-rTMS (s umístěním cívký na levou TP3) a „shamovou“ stimulací k výraznějšímu léčebnému účinku v léčbě SH definovaném signifikantním poklesem AHRS skóru.

3. Materiál a metodika

Do studie jsme zařadili 15 pacientů s diagnózou paranoidní schizofrenie, diagnostikovaných podle kritérií DSM-IV (Americké Psychiatrické Asociace, 1994). Uvedení pacienti naplňovali kritéria pro farmakorezistentní SH, definované neúspěšnou předchozí léčbou alespoň jedním konvenčním a jedním atypickým antipsychotikem, užívaným v dostatečné dávce po dostatečně dlouhou dobu (≥ 4 týdny). Pacienti zařazení do studie udávali výskyt SH v průběhu posledního měsíce současné epizody alespoň 5 x denně (Horacek et al., 2007). Zařazení do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu se vstupem do studie, který svou strukturou a obsahem plně odpovídal poslední verzi Helsinské deklarace a byl odsouhlasen místní etickou komisí Psychiatrického centra Praha.

Protokol studie

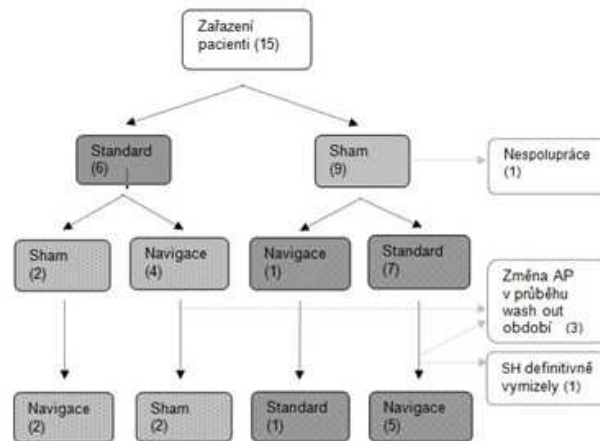
V rámci studie s dvojitě slepým, placebo kontrolovaným, zkříženým designem jsme porovnávali klinický efekt NF-rTMS s cívkou 1) zaměřovanou na specifickou oblast LTPK za pomoci užití neuronavigační technologie 2) zaměřovanou standardně dle parametrů anatomické lokalizace pro určení levého gyrus temporalis superior (STG), (Hoffman et al., 2000), 3) nektivní, odkloněnou o 90° od povrchu skalpu, určenou pro tzv. „shamovou“ stimulaci. Sled pořadí rTMS léčby (neuronavigace/standard/sham) byl randomizován ve 2 krocích (obrázek 1).

V prvním kroku byli pacienti (N = 15) randomizováni do protokolu pro standardní (N = 6) a „shamovou“ (N = 9) rTMS (za účelem vyloučení placebo respondentů a též vyloučení respondentů na aktivní rTMS, u kterých přetrvávalo trvalé vymizení příznaku SH po uplynutí doby definované „wash out periodou“). Před započítáním další fáze protokolu byli všichni pacienti vyšetřeni ^{18}FDG PET. Poté následovaly u „standardní rTMS iniciujících“ série léčby v pořadí:

„shamová“ stimulece → neuronavigovaná rTMS, nebo neuronavigovaná rTMS → „shamová“ stimulece. V případě „shamovou rTMS iniciujících“ následovaly léčby v pořadí: standardní rTMS → neuronavigovaná rTMS, nebo neuronavigovaná rTMS → standardní rTMS. Neuronavigovaná rTMS byla zahrnuta do druhé randomizační fáze, z důvodu předpokládané nadřazenosti vůči ostatním typům léčby.

Obrázek 1

Profil terapeutické intervence s dvojitě slepým placebo kontrolovaným designem, srovnávající neuronavigovanou rTMS se standardní (anatomickou lokalizací zaměřovanou) rTMS a shamovou rTMS



AP – antipsychotika, SH – sluchové halucinace

Standard – standardní rTMS, Sham – shamová stimulece, Navigace – neuronavigovaná rTMS

Pozn. v závorkách je uveden počet pacientů (N)

Každá z jednotlivých sérií rTMS (neuronavigace/standard/sham) zahrnovala 10 rTMS sezení v deseti po sobě jdoucích pracovních dnech v rozsahu dvou týdnů. Pacienti užívali stabilní antipsychotickou medikaci po dobu minimálně 4 týdnů před zahájením rTMS a v celém jejím průběhu, až do doby po skončení dané rTMS léčby (neuronavigace/standard/sham). Minimální „wash

out perioda“ (T) mezi jednotlivými rTMS sériemi byla stanovena na období šesti týdnů (median T1/T2 = 157.5 dní, T2/T3 = 63.5 dní), s ohledem na individuální léčebný efekt rTMS (Sommer et al., 2007) a jeho dlouhodobost (týdny), potvrzený předchozími studii (Hoffman et al., 2005, Chibbaro et al., 2005).

rTMS administrace

Standardní rTMS

Parametry pro standardní rTMS byly stanoveny následovně: 0.9 Hz NF-rTMS, 100% MP, 1080 pls/sezení, 10 rTMS sezení v deseti po sobě jdoucích pracovních dnech v období dvou týdnů. Užitá 0,9 Hz frekvence (namísto 1 Hz) byla zvolena vzhledem k již dříve potvrzenému významnějšímu inhibičnímu působení na kortikální konektivitu, jasně dokumentovanému předchozími EEG a ¹⁸FDG PET studii (Horacek et al., 2007).

Pro MP byla stanovena nejnižší intenzita výkonu přístroje, při které byla u alespoň 5 z 10 stimulů zaznamenána EMG odpověď (EMG, Neurosign 400) $\geq 50 \mu V$. Magnetická cívka byla zaměřena na oblast LTPK, definovanou umístěním cívky na hlavě v bodě TP3 (Hoffman et al., 2003). Pro rTMS aplikaci bylo použito přístroje Magstim Super Rapid equipment (Magstim, Whitland, UK), se vzduchem chlazenou cívkou.

Neuronavigovaná rTMS

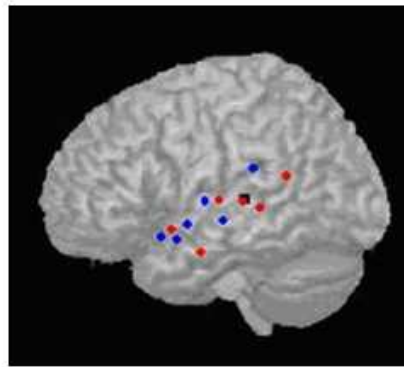
Protokol pro neuronavigovanou rTMS zahrnoval parametry identické s parametry pro standardní rTMS, s výjimkou parametru pro umístění cívky. Stimulační cívka byla zaměřována s pomocí stereotaktického systému Brainsight Frameless Neuronavigation System (Rogue Research Inc., Montreal, Canada). Stereotaktický systém obsahuje 3D infračervenou kameru, která pomocí reflexních trackerů (nosičů), připevněných k hlavě vyšetřovaného a stimulační cívce, detekuje jejich vzájemnou polohu, kterou současně koregistruje s údaji získanými pomocí neurovizuálních metod. Před započítáním každé rTMS aplikace je proto zapotřebí vzájemná koregistrace 3 následujících modalit: 1) polohy hlavy subjektu v prostoru, 2) uložení cívky a 3) 3D grafického modelu,

reprezentovaného překryvem obrazu MR s výsledným kontrastem znázorňujícím individuální lokální maximum ^{18}F FDG PET. Tento přístup umožňuje stereotaktickou monitoraci pozice magnetické cívky vůči hlavě subjektu v reálném čase a poskytuje tak přesnou informaci o poloze cívky na hlavě v průběhu celé délky rTMS.

Oblast kortikální projekce stimulační cívky byla zvolena podle individuálního klastru na specifickou oblast LTPK (obrázek 2), stanovenou dle individuálního lokálního maxima metabolické aktivity v oblastech STG, gyrus temporalis medius (MTG), gyrus supramarginalis (SMG) a angularis.

Obrázek 2

Kortikální lokalizace při rTMS neuronavigaci s cívkou navigovanou na oblast individuálního lokálního maxima LTPK



Kortikální lokalizace zaměřovaná při rTMS neuronavigaci:

- *Odpověď na rTMS neuronavigaci s redukcí $\geq 50\%$ (N = 6)*
- *Odpověď na rTMS neuronavigaci s redukcí $\leq 50\%$ (N = 6)*
- *Kortikální lokalizace zaměřovaná při standardním rTMS pomocí anatomické lokalizace*

„Shamová“ rTMS

V průběhu „shamové“ (falešné), neaktivní, rTMS byla magnetická cívka umístěna na identickou oblast jako při stimulaci

standardní, s tím, že v průběhu stimulace bylo křídlo cívky odkloněno od skalpu o 90 stupňů. Pro stimulaci bylo užito stejné frekvence jako při standardní rTMS.

Psychometrická měření

Zařazení pacienti byli hodnoceni 1) při vstupu do studie - před první rTMS stimulací (T0), 2) po prvním týdnu rTMS (T1), 3) po dvou týdnech rTMS, tzn. na konci každé série rTMS (T2), případně při vyřazení ze studie. Klinický efekt léčby byl hodnocen škálami AHRS (Hoffman et al., 2003) a PANSS při zaslepeném hodnocení škálujících. AHRS se skládá s 7 položek hodnotící jednotlivé kvality sluchových halucinací: 1. frekvence, 2. realita, 3. hlasitost, 4. počet hlasů, 4. délka SH, 6. narušení pozornosti a 7) stupeň tísně vyvolané příznakem. Odpověď na léčbu v AHRS byla definována jako nejméně 50% redukce v porovnání s hodnotou získanou při vstupním hodnocení.

¹⁸FDG PET vyšetření a pre-processing

Klidové vychytávání ¹⁸FDG bylo hodnoceno pomocí PET. Pacienti byli vyšetřeni v období mezi zahájením neuronavigované rTMS a po skončení jí předcházející standardní, či „shamové“ rTMS (medián = 7 měsíců). ¹⁸FDG byla aplikována i.v. přes periferní žilní katetr v dávce 3 MBq/kg ¹⁸FDG. Pacienti byli vyšetřováni v klidovém stavu po dobu 30 minut za podmínek definovaných jako náhodné epizodické tiché přemýšlení, tzv. „Random Episodic Silent Thinking (REST). Snímání ¹⁸FDG bylo provedeno prostřednictvím ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) transmisního PET skeneru pro korekci absorpce záření.

Pro pre-processing a analýzu dat, za účelem stanovení individuálního lokálního maxima regionální mozkové aktivity, byl zvolen software Statistical Parametric Mapping 5 (SPM 5), který je vhodným prostředkem pro identifikaci odlišností mozkového metabolismu a umožňuje porovnat individuální regionální mozkovou aktivitu nemocného s populací zdravých kontrol. Výsledné PET skeny byly normalizovány ve standardizovaném stereotaktickém prostoru a vyhlazeny (smoothing) v izotropickém Gausovském filtru.

Individuální regionální mozkový metabolismus (¹⁸FDG PET)

Pro detekci individuálního lokálního maxima mozkového metabolismu v oblasti LTPK jsme použili individualizovanou subject-versus-group ¹⁸FDG PET analýzu založenou na obecném lineárním modelu (Signorini et al., 1999). Jedná se o validizovaný přístup pro detekci individuálních charakteristik regionálního mozkového metabolismu u psychiatrických a neurologických poruch.

K analýze jsme použili vzorek 19 kontrol (M / F = 10/9, průměrný věk = 37.0, SD = 12.2), definovaný „drug naivní“ populací s negativní anamnézou neuropsychiatrických poruch. Pro kontrolní srovnání byl zvolen vzorek s obdobnou sociodemografickou charakteristikou, s ohledem na věk ($t = 0.25$, $p = 0.80$) a pohlaví ($\chi^2 = 0.19$, $p = 0.67$) zvoleného vzorku pacientů se SH. Pro detekci lokálního maxima metabolismu v oblasti LTPK jsme použili individualizovanou subject-versus-group PET analýzu, srovnávající individuálně každého pacienta se SH s celou kontrolní skupinou PET vyšetřených. V dalším kroku jsme koregistrovali individuální T-mapu s nativním T1 váženým obrazem MR, nezbytným pro finální administraci pozice cívký vůči hlavě vyšetřovaného a přesného zaměření cívký na oblast individuálního lokálního maxima mozkového metabolismu LTPK (obrázek 3).

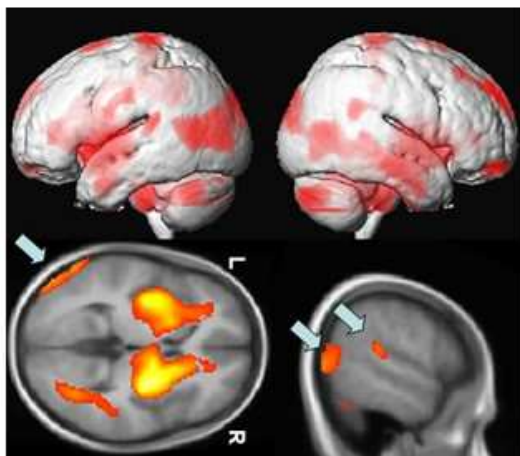
Měření individuální vzdálenosti mezi stimulovanými kortikálními oblastmi

Stanovením anatomických koordinát stimulovaných oblastí jsme u každého pacienta měřili vzdálenost mezi oblastí kortikální projekce cívký u standardní rTMS a místem lokálního maxima ¹⁸FDG PET v oblasti LTPK, tzn. místem kortikální projekce cívký u neuronavigované rTMS. Za pomoci užití Brainsight softwaru jsme nejprve vytvořili 3D model generovaný z T1 vážených obrazů MR. S pomocí neuronavigačního systému jsme nejprve identifikovali oblast kortikální projekce cívký zaměřované při standardní rTMS. Po převedení T-mapy analyzované SPM5 PET do 3D modelu a její koregistrací s mapou modelu z MR, jsme následně stanovili místo odpovídající kortikální projekci cívký zaměřované při neuronavigované rTMS. Finálně jsme exportovali koordináty

jednotlivých kortikálních projekcí cívky pro standardní a neuronavigovanou rTMS a změřili jejich vzájemnou vzdálenost u každého z pacientů dle následujícího algoritmu (tabulka 1):
 $|AB| = (x^a - x^b)^2 + (y^a - y^b)^2 + (z^a - z^b)^2$.

Obrázek 3

Zvýšený regionální mozkový metabolismus ve skupině schizofrenních pacientů se SH (srovnání s kontrolní skupinou)



Nejvýraznější nárůst vychytávání ^{18}F FDG PET byl nalezen bilaterálně v oblastech nucleus lentiformis a thalamu, dále v oblasti levého gyrus parahippocampalis, bilaterálně v oblasti gyrus postcentralis a v pravém gyrus frontalis superior. V oblasti zájmu (levý sluchově-řečový kortex) jsme prokázali zvýšený metabolismus v oblasti MTG a TP spojení zahrnující oblast supramarginálního a angulárního gyru (označeno šipkami). U skupiny pacientů se SH jsme nepotvrdili žádný region se sníženým metabolismem. Signifikantní nadprahové výsledky $T = 4.09$ ($p \leq 0.05$, FDR s korekcí, klaster ≥ 100 voxelů) ukazuje 3D model (umístěný v horní části obrázku) a zprůměrované zobrazovací řezy (umístěny v dolní části obrázku)

L - levá hemisféra, R - pravá hemisféra

Tabulka 1

Anatomická vzdálenost (v mm) mezi kortikální projekcí cívký při standardní rTMS (ST) a oblastí zaměřovanou při ¹⁸F-DG PET rTMS neuronavigaci (NN)

Subjekt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
NN-ST vzdálenost (mm)	37.3	20.0	30.6	31.3	30.4	19.5	42.2	63.5	26.8	56.6	28.9	26.0	43.0	
Kortikální projekce cívký	NN	PAC	STG	STG	STG	STG	MTG	MTG	STG	WA	AG	STG	MTG	SMG
	ST	WA	WA	WA	SMG	AG	AG	WA	AG	AG	STG	SMG	WA	SMG
NN-ST rozdíl ve změnách AHRS skóru	13	5	-12	13	NA	12	6	1	1	14	0	11	4	

Kortikální projekce cívký (lokalizace): STG – gyrus temporalis superior, MTG - gyrus temporalis medius, ITG – gyrus temporalis inferior, PAC – primární sluchový kortex, WA – Wernickeova oblast, SMG – supramarginální gyrus s výjimkou Wernickeovy oblasti, AG – angulární gyrus, NA – nebylo aplikováno, pacient dokončil pouze "standardní" rTMS
 AHRS - škála „Auditory Hallucination Rating Scale“

Statistická analýza

Primární analýza účinnosti byla vyhodnocena metodou ITT (Intent-To-Treat) s použitím LOAN (Last Observation Analysis), která analyzovala hodnoty dat od všech pacientů, kteří absolvovali vstupní a alespoň jednu následující vizitu (N = 15). Rozdíly v psychopatologii mezi jednotlivými typy léčby (neuronavigace/standard/sham) byly hodnoceny v párovém uspořádání jako rozdíl v LS (Least Square) průměrech s 95% intervaly spolehlivosti. Srovnání účinnosti mezi jednotlivými typy léčby na základě změny skóru (AHRS, PANSS T, PANSS P, PANSS N) v průběhu léčby bylo testováno pomocí analýzy rozptylu pro opakovaná měření (RM-ANOVA) s korekcí pro sféricitu dle Greenhouse a Geissera. Léčebná sekvence v analýze představovala meziskupinový faktor, zatímco

lčba, čas a léčebná perioda faktory vnitroskupinové. Pokud ukázala RM-ANOVA statisticky významný výsledek, následovala post-hoc analýza dle Bonferroniho pro určení významných rozdílů mezi jednotlivými léčbami. Rozdíl mezi léčbami byl vyjádřen také jako Cohenovo d . Stejná analýza byla provedena pro podskupinu pacientů, kteří dokončili všechny 3 typy rTMS léčby, tzv. „completers“ ($N = 10$).

Odpověď na léčbu (léčebnou periodu) byla definovaná jako $\geq 50\%$ redukce skóru ve stupnici AHRS. Asociace mezi změnou závažnosti SH dle AHRS a naměřenou vzdáleností stimulovaných oblastí (standard vs neuronavigace) byla analyzovaná pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Velikost souboru byla stanovena na základě následujících parametrů: RM-ANOVA, interakce vnitro a meziskupinová, $\alpha = 0,05$, $1-\beta = 0,8$, počet skupin = 3, počet opakování = 3. Pro detekci standardizovaného rozdílu (effect size) $f \geq 0,4$ je potřeba alespoň 12 subjektů. Všechny statistické analýzy byly prováděny v programu STATISTICA, 9.0 (Statsoft Inc., Tulsa, UK), všechny testy byly oboustranné a za statisticky významný výsledek bylo považováno. $p < 0.05$.

4. Výsledky

Subjekty

Patnáct pacientů zařazených do studie bylo následně randomizováno k jednotlivým typům rTMS léčby (standard/sham/neuronavigace). Deset pacientů dokončilo všechny tři typy léčby. Jeden pacient přerušil léčbu z důvodu úplného vymizení SH po absolvování standardní rTMS (v sekvenci sham \rightarrow standard \rightarrow navigace), jeden pacient léčbu předčasně ukončil pro nespolupráci. Tři pacienti nedokončili studii pro porušení kritéria užívání stabilní antipsychotické medikace (4 týdny před započítáním rTMS a následující 2 týdny v průběhu vlastní rTMS aplikace) mezi druhou a třetí léčebnou periodou (dva pacienti po standardní rTMS a dva po neuronavigované rTMS), (obrázek 1). Celkově absolvovalo „shamovou“ rTMS celkem třináct pacientů, čtrnáct pacientů dokončilo standardní rTMS a dvanáct dokončilo neuronavigovanou rTMS. rTMS byla všemi pacienty dobře tolerována. V průběhu léčby

jsme nezaznamenali žádné vedlejší, či nežádoucí účinky, s výjimkou lehké bolesti hlavy, způsobené svalovou kontrakcí temporálních a obličejových svalů během průchodu magnetického pole přes skalp.

Měření vzdálenosti mezi kortikální projekcí při standardním uložení cívky a oblastí lokálního maxima ¹⁸FDG PET

Kortikální projekce cívky umístěné na povrchu lbi při standardní rTMS (TP3) u 13 pacientů odpovídala následujícím oblastem: Wernickeova oblast (N = 5), angulární gyrus (N = 4), supramarginální gyrus s výjimkou Wernickeovy oblasti (N = 3) a STG (N = 1). Individuální lokální maximum indikované dle SPM ¹⁸FDG PET mapy, tedy kortikální projekce pro neuronavigovanou rTMS odpovídala následujícím oblastem: STG (N = 6), MTG (N = 3), angulární gyrus (N = 1), supramarginální gyrus (N = 1), Wernickeova oblast (N = 1) a primární sluchový kortex (N = 1), (tabulka 1). Měřením anatomické vzdálenosti mezi místem kortikální projekce cívky při standardní rTMS a místem lokálního maxima funkčních změn LTPK, tzn. místem kortikální projekce cívky při neuronavigované rTMS, jsme prokázali průměrnou vzdálenost 35.1 mm (95 % CI 27.9-44.0 mm).

Analýza ITT

Průměrná změna mezi výchozí hodnotou AHRS skóru (T0) a jeho hodnotou po skončení rTMS (T2) byla u neuronavigované rTMS 11.4 (95% IS 6.8 – 16.1), standardní rTMS 6.3 (95% IS 2.9 – 9.6) a „shamové“ rTMS 0.3 (95% IS 0.4 – 1.1) bodu (tabulka 2). RM-ANOVA analýza prokázala efekt léčby ($F(2,26) = 7.94$, $p = 0.002$), času ($F(2,26) = 21.68$, $p < 0.001$) a interakce léčby a času ($F(4,52) = 6.26$, $p < 0.001$), zatímco efekt sekvence a léčebné periody (carry over effect) byl negativní ($F(1,13) = 0.73$, $p = 0.41$; resp. $F(2,26) = 0.08$, $p = 0.90$). Post hoc analýza prokázala superioritu obou typů aktivní rTMS proti „shamové“ rTMS (standard vs sham: $p = 0.02$; Cohenovio $d = 0.79$, neuronavigace vs sham: $p < 0.001$; $d = 1.52$), stejně tak signifikantně lepší výsledek pro neuronavigovanou rTMS v porovnání se standardní rTMS ($p = 0.005$, $d = 1.00$) po druhém týdnu léčby (obrázek 4).

Tabulka2

Klinický účinek rTMS léčby (N=15)

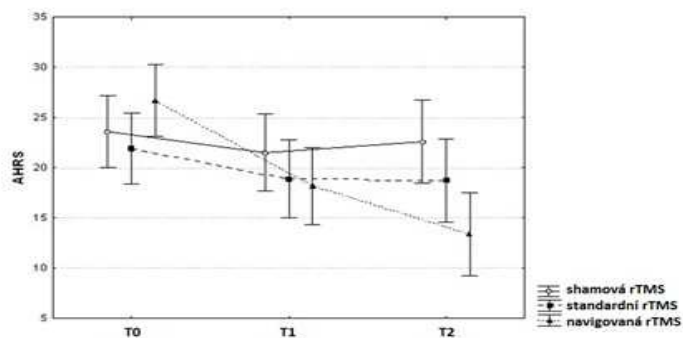
Měření (den)		Sham			Standardní rTMS			Neuronavigovaná rTMS		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
AHRS	ITT	23.9 (5.5)	21.9 (4.9)	23.5 (5.5)	25.2 (4.3)	19.8 (6.3)	19.4 (4.8)	23.9 (5.2)	18.4 (6.3)	12.9 (7.8)
	COM	23.0 (6.4)	20.4 (4.6)	22.6 (6.4)	24.9 (5.1)	18.5 (7.0)	18.6 (4.5)	24.3 (5.7)	18.2 (6.4)	12.7 (6.9)
PANNS P	ITT	18.3 (5.8)	17.6 (5.1)	17.2 (5.2)	18.4 (5.8)	16.3 (7.2)	16.7 (6.3)	20.1 (6.1)	18.6 (5.8)	18.1 (5.8)
	COM	18.0 (4.7)	16.7 (4.1)	16.8 (4.1)	17.5 (5.1)	15.1 (7.0)	16.3 (5.4)	19.3 (6.1)	18.1 (5.1)	17.8 (4.7)
PANNS T	ITT	75.7 (19.2)	73.5 (18.2)	70.1 (16.0)	75.5 (21.3)	69.7 (27.0)	69.4 (21.6)	82.1 (21.1)	78.3 (20.5)	74.5 (23.5)
	COM	73.7 (18.3)	70.1 (18.3)	67.4 (15.3)	72.3 (22.5)	65.5 (30.2)	67.8 (23.0)	78.5 (24.5)	76.1 (23.1)	76.1 (23.3)

Data jsou prezentována jako průměr (směrodatná odchylka)

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, PANSS – škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie: T – celkové skóre, P – skóre subkategorie pozitivních příznaků, AHRS – Auditory Hallucination rating scale, ITT – Analýza Intent To Treat, COM – Analýza „Completers“, T0 – týden 0 (vstupní hodnota), T1 – týden 1, T2 – týden 2

Obrázek 4

Grafické znázornění změn AHRS skóru analyzovaného metodou ITT (N = 15), srovnávající navigovanou rTMS se standardní a shamovou rTMS



Data jsou prezentována jako průměr (směrodatná odchylka)

AHRS – Auditory Hallucination rating scale, ITT – Analýza Intent To Treat, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, T0 – týden 0 (vstupní hodnota), T1 – týden 1, T2 – týden 2

Subanalýza jednotlivých AHRS položek prokázala významné rozdíly mezi neuronavigovanou a „shamovou“ rTMS v položce 5 "délka" ($F = 4.16, p = 0.03$) a 7 "stupeň tísně" ($F = 5.02, p = 0.02$), nikoliv však mezi aktivními větvemi léčby.

Odpověď na léčbu byla definována jako $\geq 50\%$ redukce skóru AHRS. Analýza výsledků „shamové“ rTMS neprokázala u žádného ze třinácti stimulovaných pacientů odpověď na léčbu. Na léčbu standardní rTMS odpověděli dva pacienti ze čtrnácti (29%) a na léčbu neuronavigovanou rTMS odpovědělo šest pacientů z dvanácti (50%). Kortikální projekci cívky u responderů a nonresponderů u neuronavigované rTMS znázorňuje obrázek 2.

Analýza změn skóru PANSS P prokázala statisticky významné rozdíly mezi léčbami ($F(2,26) = 4.66, p = 0.02$), interakce faktorů léčba a čas však signifikantní nebyla ($F(4,52) = 0.67, p = 0.61$). Negativní výsledky přinesla též analýza změn celkového skóru PANSS a PANSS N.

Analýza „completers“

Průměrná změna celkového skóru AHRS byla u neuronavigované rTMS 11.6 (95% IS 5.6 – 17.6), u standardní rTMS 6.3 (95% IS 1.2 – 11.4) u „shamové“ rTMS 0.4 (95% IS 0.5 – 1.3) bodu, (tabulka 6). RM-ANOVA analýza prokázala efekt léčby ($F(2,16) = 5.86, p = 0.01$), času ($F(2,16) = 14.73, p < 0.001$) a interakce léčby x času ($F(4,32) = 3.49, p = 0.02$). Efekt sekvence a periody (carry over effect) byl proti tomu nevýznamný ($F(1,8) = 0.26, p = 0.62$; resp. $F(2,16) = 1.03, p = 0.38$). Post hoc analýza prokázala pouze superioritu neuronavigované rTMS nad „shamovou“ rTMS ($p = 0.004$; Cohenovo $d = 1.44$). Rozdíly mezi ostatními rTMS intervencemi nedosáhly statistické významnosti (neuronavigace vs standard: $p = 0.06$; $d = 0.96$, standard vs sham: $p = 0.09$; $d = 0.76$). Stejná analýza neprokázala signifikantní rozdíl mezi léčbami dle stupnice PANSS i dle podstupnic PANSS.

Dále jsme neprokázali významnou asociaci mezi vzdáleností kortikálních projekcí cívky při neuronavigované a standardní rTMS 1) a celkovou změnou AHRS skóru po neuronavigované rTMS ($\rho = 0.12$); 2) a rozdílem AHRS skóru mezi neuronavigovanou a standardní rTMS u 12 stimulovaných pacientů ($\rho = 0.10$), kteří dokončili obě aktivní léčby.

5. Diskuze

Stereotaktická neuronavigace představuje technologii, která umožňuje zaměřit rTMS cívku na základě strukturálního a funkčního vyšetření mozku. Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky, zohledňuje neuronavigovaná rTMS subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku a umožňuje tak individuální přístup k léčbě.

Uvedená studie představuje první kontrolovanou studii, která prokázala akutní efekt rTMS, zaměřované na individuální lokální maximum mozkové metabolické aktivity v regionu LTPK podle ¹⁸FDG PET, za současné koregistrace strukturálně T1 váženým obrazem MR. Naše nálezy potvrzují vliv neuronavigované rTMS na ústup SH. Ze srovnávaných rTMS intervencí (neuronavigace/standard/sham) jsme sledali algoritmus navrhaný pro neuronavigovanou rTMS nejefektivnějším (klinický účinek potvrdila redukce skóru AHRs).

Klidový ¹⁸FDG PET odráží regionální glutamatergní obrat na synaptické (a částečně presynaptické) úrovni. PET studie provedené na pacientech se SH potvrzují zvýšenou ¹⁸FDG absorpci, která je spojena s nárůstem regionální mozkové aktivity a reflektuje dlouhotrvající změny na synaptické úrovni (Kaplan et al., 1993). Hypotéza fronto-temporální diskonektivity předpokládá, že tyto specifické změny, reprezentované zvýšeným vychytáváním ¹⁸FDG, mohou odrážet zvýšenou aktivitu neuronální sítě související s halucinacemi (Nickl-Jockschat et al., 2011). Tuto aktivitu asociovanou se SH je možné ovlivnit právě rTMS neuronavigovanou na oblast lokálního maxima ¹⁸FDG absorpce. Inhibiční účinek individualizované ¹⁸FDG PET navigované NF-rTMS u SH je v souladu s předpokladaným mechanismem dlouhodobé deprese navozené NF-rTMS a rovněž s našimi předchozími nálezy, které potvrzují vliv NF-rTMS na pokles kortikálního metabolismu (Horacek et al., 2007).

Post hoc analýza regionálního mozkového metabolismu potvrdila u pacientů se SH (ve srovnání s kontrolní skupinou) zvýšený metabolismus v oblastech LTPK zaměřovaných neuronavigovanou rTMS (obrázek 3).

Měření vzdálenosti mezi místem kortikální projekce cívky u standardní rTMS a lokálním metabolickým maximem zaměřovaným

při rTMS neuronavigaci potvrdilo průměrnou vzdálenost $3,51 \pm 0,63$ cm. S ohledem na skutečnost, že standardní rozsah magnetického pole rTMS cívky nepřesahuje vzdálenost 2 cm³, předpokládáme, že aplikace magnetického pole mimo dosah na místo lokálního maxima metabolické aktivity, může být přijatelným vysvětlením pro dosavadně negativní výsledky předchozích kontrolovaných studií, užívajících standardní algoritmus rTMS (Fitzgerald et al., 2005, Herwig et al., 2003).

Vyjma několika málo neuronavigovaných rTMS studií (Schonfeldt-Lecuona et al., 2004, Sommer et al., 2007, Montagne-Larmurier et al., 2009, Slotema et al., 2011) u SH byla stimulační cívka až doposud zaměřována převážně technikou standardní lokalizace (Hoffman et al., 1999, Hoffman et al., 2003, Hoffman et al., 2005, Fitzgerald et al., 2005).

Rovněž skutečnost, že dosavadní studie s NF-rTMS, navigovanou podle fMR za snímání v průběhu SH, s výjimkou kontrolované studie s použitím algoritmu pro VF-rTMS (Montagne-Larmurier et al., 2009), přinesly negativní výsledky (Schonfeldt-Lecuona et al., 2004, Sommer et al., 2007, Slotema et al., 2011), podporuje naši myšlenku uplatnění ¹⁸FDG PET. Ve srovnání s fMR představuje technologie ¹⁸FDG PET vysoce relevantní metodu pro detekci a přímou kvantifikaci metabolických abnormalit (Langguth et al., 2003, Langguth et al., 2006, Herwig et al., 2003) souvisejících s příznaky SH (Langguth et al., 2006).

PET studie se schizofrenními pacienty navíc dokumentují časově konzistentní nálezy regionálního mozkového metabolismu (Fernandez-Egea et al., 2010). Technologie ¹⁸FDG PET umožňuje detekci klidové aktivity asociované se SH i v době absence halucinací při skenování. Časově konzistentní nálezy u SH souvisí rovněž se skutečností, že temporální rozlišení ¹⁸FDG je mnohem delší (45 min.) než fMR (cca 7 sekund) nebo PET s použitím ¹⁵O (cca 2 min.). ¹⁸FDG PET reflektuje změny v období delší časové periody, což umožňuje detekci více stabilních mozkových abnormalit spojených se symptomatologií SH. Navíc výsledky naší předchozí studie potvrzují vliv NF-rTMS na inhibici regionální absorpce ¹⁸FDG u SH (Horacek et al., 2007).

Naše současná studie však nesledovala vliv neuronavigované rTMS na regionální mozkový metabolismus, reprezentovaný potenciálními změnami ¹⁸FDG absorpce. Proto nemůžeme s jistotou

tvrdit, že rTMS neuronavigací navozená redukce SH je skutečně spojena s navozeným poklesem mozkového metabolismu v oblasti individuálního lokálního maxima ^{18}FDG absorbce. Naše předchozí nálezy však potvrzují vliv aktivní NF-rTMS (standardní rTMS) na snížení kortikálního metabolismu, včetně další propagace do inter a intrahemisferických spojení (Horacek et al., 2007). Uvedené nálezy ^{18}FDG PET a jim komplementární EEG nálezy podporují náš předpoklad rTMS navozených neuroplastických změn, jež mají vliv na funkční lateralitu provázenou metabolickými změnami.

V neprospěch neuronavigované rTMS vypovídají studie na pacientech s tinitem (Langguth et al., 2010). V léčbě tinitu však nebyl potvrzen vliv rTMS na inhibici regionální absorbce ^{18}FDG PET, související s klinickým účinkem rTMS (Mennemeier et al., 2011), tak jako je tomu v případě rTMS studií u SH (Horacek et al., 2007).

Metodologickým nedostatkem této studie byl proces randomizace pacientů ve dvou krocích (obrázek 1), kde byla neuronavigovaná rTMS zařazena do studijního protokolu až v druhém kroku léčby. Analýza efektu pořadí však neprokázala signifikantní vliv na konečný výsledek. Možné zdroje falešně pozitivního hodnocení ve prospěch rTMS neuronavigace představovala větev standardní rTMS začínajících (standardní rTMS → neuronavigovaná rTMS → „shamová“ rTMS), kde léčebné pořadí zahrnovalo dvě po sobě jdoucí aktivní stimulační (standardní rTMS → neuronavigovaná rTMS). Z této skupiny (N = 6) však kompletně dokončili léčbu pouze 4 pacienti, přičemž 2 z nich byli navíc vyřazeni po aplikaci neuronavigované rTMS (vypovídá opět v neprospěch falešně pozitivního hodnocení neuronavigované rTMS). Druhá léčebná větev „shamovou“ rTMS začínajících (N = 9), s pořadím léčby „shamová“ rTMS → neuronavigovaná/standardní rTMS, se obešla bez rizika vzniku falešně pozitivních výsledků ve prospěch neuronavigované rTMS. Zde kompletní protokol nedokončili 3 pacienti, jeden již v průběhu iniciální, „shamové“ rTMS, další dva pacienti po aplikaci standardní rTMS ve druhém kroku protokolu.

Limitem této studie je rovněž chybějící sledování délky účinku jednotlivých typů rTMS léčby, spojené s klinickým sledováním pacientů, a to minimálně po dobu následujících 6 měsíců po skončení rTMS. Sledování délky účinku rTMS by do budoucna

mohlo přispět k navržení vhodného algoritmu pro udržovací rTMS pacientů se SH.

6. Závěr

Měřením vzdálenosti mezi kortikální projekcí cívkou neuronavigované rTMS a kortikální projekcí cívkou při standardní rTMS (s umístěním středu cívkou na TP3) jsme potvrdili náš předpoklad, že standardní projekce cívkou neodpovídá maximu metabolické aktivity v oblasti LTPK. Průměrná vzdálenost mezi místem zaměřovaným cívkou činila 3,51 cm.

Výsledky naší studie podporují původní hypotézu, že NF-rTMS navigovaná na oblast individuálního lokálního maxima funkčních změn LTPK podle ¹⁸FDG PET vede k poklesu SH hodnocených AHRs. Signifikantní snížení dalších pozitivních schizofrenních příznaků a celkové psychopatologie definované poklesem skóru PANSS jsme neprokázali.

Studie rovněž potvrdila náš předpoklad vyšší účinnosti ¹⁸FDG PET navigované rTMS ve srovnání se standardní a „shamovou“ rTMS v léčbě farmakorezistentních SH.

Naše studie potvrzuje akutní efekt neuronavigované rTMS v léčbě farmakorezistentních SH. Studie podporuje a doplňuje dosavadní nálezy o účinnosti NF-rTMS aplikované na levý TPK v léčbě SH. Naše nálezy zároveň podporují předpoklad navozených lokálních neuroplastických a metabolických změn, provázených klinickým účinkem léčby.

S ohledem na individuální změny mozkové metabolické aktivity představuje neuronavigovaná rTMS technologii, která reprezentuje individuální přístup v léčbě pacientů s farmakorezistentními SH.

7. Literatura

- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS (2007) Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68:416-421
- Bentaleb LA, Bearegard M, Liddle P, Stip E (2002) Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging case study. *J. Psychiatry Neurosci.* 27:110-115
- Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MTH, Tochon-Danguy HJ, Egan GF (2003) Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 122: 139–152
- Cordes J, Arends M, Mobascher A, et al. (2006) Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 54:87-99
- Dierks T, Linden DE, Jandl M, et al (1999) Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22(3):615-621
- Fernandez-Egea E, Parellada E, Lomeña F, et al. (2010) ¹⁸FDG PET study of amygdalar activity during facial emotion recognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(1):69-76
- Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, et al. (2005) A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol.*25(4):358-362
- George MS, Nahas Z, Kozel F, et al. (2002) Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 18:170-181
- Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C (2001) Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of „standard“ coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 50:58–6
- Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C (2003) Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography* 16(1):95–99
- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, et al. (1999) Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices”. *Biological Psychiatry* 46(1):130-132

- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, et al. (2000) Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355:1073-1075
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, et al. (2003) Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60:49-56
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, et al. (2005) Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 58:97-104
- Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. (2007) Effect of Low-Frequency rTMS on Electromagnetic Tomography (LORETA) and Regional Brain Metabolism (PET) in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology* 55:132-142
- Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, et al (2005) Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neuroscience Letters* 383:54-57
- Jardri R, Pouchet A, Pins D, et al (2011) Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 168(1):73-81
- Kaplan RD, Szechtman H, Franco S, Szechtman B, Nahmias C (1993) Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by position emission tomography (PET). *Schizophr. Res.* 11(1):47-54
- Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, et al. (2003) Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *NeuroReport* 14:977-980
- Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, et al. (2006) Neuronavigated transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in a schizophrenic patient: monitoring of neurobiological effects. *Schizophr. Res.* 84(1):185-186
- Langguth B, Klienjung T, Landgrebe M, de Ridder D, Hajak G (2010) rTMS for the treatment of tinnitus: The role of neuronavigation for coil. *Clin Neurophysiology* 40(1):45-58
- Mennemeier M, Chlette KC, Allen S, Bartel TB, Triggs W (2011) Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *The Laryngoscope* 121(4):815-822.

- Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S (2009) Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: A 6 month follow-up pilot study. *Schizophr. Res.* 113:77–83
- Nickl-Jockschat T, Schneider F, Pagel AD, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2011) Progressive pathology is functionally linked to the domains of language and emotion: meta-analysis of brain structure changes in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261 Suppl 2:S166-171
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, et al. (1997) Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci.* 17(9):3178–3184
- Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, et al. (2004) Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 15:1669-1673
- Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, et al. (2005) Accuracy of Stereotaxic Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography* 17(4):253-259
- Siebner HR, Peller M, Willoch F, et al. (2000) Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54(4):956–963
- Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A (1999) Rapid Assessment of Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Single Subjects with Quantitative and Nonquantitative ¹⁸FDG PET: A Clinical Validation of Statistical Parametric Mapping. *NeuroImage* 9(1):63-80
- Slotema, CW, Blom JD, deWeijer AD, et al. (2011b) Can Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Really Relieve Medication-Resistant Auditory Verbal Hallucinations? Negative Results from a Large Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry* 69(5):450-456
- Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZI, Sommer IE (2012) Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: Update and effects after one month. *Schizophr. Res.* 142(1-3): 40-45
- Sommer IEC, Slotema CW, de Weijer AD, Blom JD, Daalman Ket al (2007) Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr. Res.* 93(1-3):406-408
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M (1993) Left Superior Temporal Blood-Flow Increases in Schizophrenic and Schizophreniform Patients with Auditory Hallucination – A Longitudinal Case-Study Using I-123 Imp Spect. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 257–261

Seznam publikací

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Klirova M, Horacek J, Novak T, Spaniel F, Skrdlantova L, Mohr P, Höschl C, Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism (18FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS. A double-blind, sham-controlled study, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012; DOI : 10.1007/s00406-012-0368-x, **IF 3,494**

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;55:132-142 (DOI: 10.1159/000106055), **IF 1.992**

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. 2006 Apr 25;27(1-2):209-213, **IF 0,924**

Klirova 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 1,443**

b) bez IF

Klířová M., Horáček J., Novák T., Tintěra J., Škrdlantová L., Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii; Psychiatrie 2006, číslo 2, s.114-118, ISSN 1211-7579

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

Spaniel F, Horacek J, Tintera J, Ibrahim I, Novak T, Cermak J, **Klirova M**, Hoschl C, Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients, Neuroscience Letters 2011;493(3):131-135, **IF 1.925**

Horacek J, Dockery C, Kopecek M, Spaniel F, Novak T, Tislerova B, **Klirova M**, Palenicek T, Hoschl C. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A (18)FDG PET covariation study. Neuro Endocrinol Lett 2006;27:587-594, **IF 0,924**