



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

**Změny metabolismu mozku
v léčbě psychiatrických onemocnění
sledované pomocí kvantitativní encefalografie
a pozitronové emisní tomografie**

Dizertační práce

Barbora Kohútová, roz. Tišlerová

Psychiatrické centrum Praha

2012

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

Dizertační práce

**Změny metabolismu mozku v léčbě psychiatrických onemocnění
sledované pomocí kvantitativní encefalografie a
pozitronové emisní tomografie**

**Changes in Brain Metabolism in the Treatment of Psychiatric Disorders
Revealed by Quantitative Electroencephalography and
Positron Emission Tomography**

Obor: Neurovědy

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

Školící pracoviště: Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91, 181 03, Praha

Autor: MUDr. Mgr. Barbora Kohútová, roz. Tišlerová

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, PhD.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována ve Středisku vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům, za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>).

V Praze, 30.4.2012

Barbora Kohútová

Podpis.....

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D., svému školiteli, za jeho odborné vedení, originální nápady, nadšení, laskavost, za podporu a trpělivost, za důvěru a pochopení.

Děkuji prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., FRCPsych., řediteli Psychiatrického centra Praha, za jeho nadčasové vize, praktičnost, lidkost.

Děkuji i všem kolegům z Psychiatrického centra Praha, zvláště pak MUDr. Martinovi Brunovskému, Ph.D., za uvedení do tajů elektroencefalografie, dále MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D., za seznámení s principy statistických a metodologických postupů a MUDr. Milanovi Kopečkovi, Ph.D., za trpělivé předávání cenných odborných rad a zkušeností.

Děkuji své rodině, především svému manželovi, za absolutní toleranci a vytvoření podmínek k práci.

Obsah

Souhrn v českém jazyce, klíčová slova	8
Summary in English, key words	9
Seznam použitých zkratk	10
1 Úvod a formulace cílů práce	12
2 Zobrazení mozku pomocí QEEG a PET	15
2.1 Kvantitativní elektroencefalografie (QEEG)	16
2.1.1 Principy a nástroje QEEG.....	17
2.1.2 Metodika QEEG	20
2.2 Pozitronová emisní tomografie (PET)	22
2.2.1 Principy PET	22
2.2.2 Metodika PET	23
3 Problematika psychiatrických onemocnění a jejich léčby, která je předmětem práce	25
3.1 Schizofrenie	26
3.1.1 Psychopatologie, patofyziologie schizofrenie	26
3.1.2 Nálezy QEEG a PET u schizofrenních pacientů	28
3.2 Atypická antipsychotika	31
3.2.1 Mechanismus účinku	31
3.2.2 Farmako-EEG, nálezy QEEG u antipsychotik	32
3.3 Deprese	34
3.3.1 Psychopatologie, patofyziologie depresivní poruchy	34
3.3.2 Nálezy QEEG a PET u depresivních pacientů	35
3.4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)	38
3.4.1 Principy rTMS	38
3.4.2 Metodika rTMS	39
3.4.3 Léčebné využití rTMS u deprese a schizofrenie.....	39
3.4.4 Výzkumné využití rTMS	40

4	Empirická část – soubor 4 původních studií	42
4.1	Studie 1: Změny elektrické aktivity mozku (QEEG-LORETA) u nemedikovaných schizofrenních pacientů a u pacientů medikovaných atypickými antipsychotiky	43
4.1.1	Souhrn studie 1	43
4.1.2	Úvod studie 1	44
4.1.3	Metodika studie 1	44
4.1.4	Výsledky studie 1	46
4.1.5	Diskuze a závěr studie 1	47
4.2	Studie 2: Vliv nízkofrekvenční rTMS na elektromagnetickou tomografii (LORETA) a regionální metabolismus mozku (PET) u schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi	57
4.2.1	Souhrn studie 2	57
4.2.2	Úvod studie 2	58
4.2.3	Metodika studie 2	58
4.2.4	Výsledky studie 2	61
4.2.5	Diskuze a závěr studie 2	63
4.3	Studie 3: Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy	73
4.3.1	Souhrn studie 3	73
4.3.2	Úvod studie 3	73
4.3.3	Metodika studie 3	74
4.3.4	Výsledky studie 3	75
4.3.5	Diskuze a závěr studie 3	76
4.4	Studie 4: Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.	83
4.4.1	Souhrn studie 4	83
4.4.2	Úvod studie 4	83
4.4.3	Metodika studie 4	84
4.4.4	Výsledky studie 4	85
4.4.5	Diskuze a závěr studie 4	86
5	Společná diskuze, zhodnocení cílů práce	93

Seznam použité literatury	97
Seznam publikací doktoranda	117
Přílohy (kopie originálů 4 vědeckých publikací tvořících dizertaci)	122

Souhrn

Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA) je metoda kvantitativní analýzy EEG (QEEG) umožňující aktuální, 3D zobrazení distribuce neuronální elektrické aktivity mozku. Pozitronová emisní tomografie (PET) zobrazuje změny metabolismu a prokrvení jednotlivých mozkových oblastí. Cílem práce bylo hodnocení neurobiologického korelátu změny psychopatologie v průběhu terapie schizofrenie a deprese pomocí metod QEEG a PET, dále pak zhodnocení využitelnosti těchto dvou odlišných metod ve výzkumu a do třetice porovnání mechanismu účinku dvou specifických léčebných intervencí, antipsychotik a nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace (NF-rTMS), z hlediska QEEG nálezů. Úvodní část je tvořena teoretickými informacemi o výše uvedených onemocněních a jejich léčbě a přehledem dosavadních QEEG a PET nálezů. Vlastní empirická část práce je souborem čtyřech původních vědeckých publikací (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008), závěrem dizertace je pak společná diskuze a zhodnocení cílů práce. Ve studii 1 byly u schizofrenních pacientů léčených monoterapií olanzapinem nebo klozapinem v porovnání s pacienty dosud neléčenými nalezeny změny v elektrické aktivitě v předním cingulu a ve frontálních a temporo-limbických oblastech. Ve studii 2 došlo u schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi v souvislosti se zmírněním psychopatologie k poklesu metabolismu v místě aplikace NF-rTMS, v oblasti temporálního kortexu a k jeho navýšení kontralaterálně a frontálně. V souladu s těmito nálezy byly i změny v elektrické aktivitě, ve které byly navíc detekovány změny v oblasti předního cingula. Závěry studie 3 poukazují na spojení antidepresivního efektu NF-rTMS se změnami elektrické aktivity v oblasti prefrontální kůry. Studie 4 je kazuistika prezentující individuální využití QEEG v průběhu léčby deprese. Na základě našich nálezů lze konstatovat, že neurobiologickým korelátem zmírnění psychopatologie u schizofrenie jsou změny neuronální aktivity v oblasti frontálního kortexu, předního cingula a temporo-limbických strukturách, u deprese jsou změny lokalizovány v oblastech kůry prefrontální. Naše nálezy potvrzují senzitivitu metod QEEG i PET vůči změnám psychopatologie v průběhu léčby. Z hlediska QEEG došlo při léčbě antipsychotiky i NF-rTMS ke změnám poukazujícím na možný kompenzační mechanismus v neurofyziologickém podkladu schizofrenie a deprese.

Klíčová slova: EEG, LORETA, sLORETA, PET, atypická antipsychotika, rTMS, schizofrenie, deprese.

Summary

Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) is a method of quantitative analysis of EEG (QEEG), which permits truly 3-dimensional tomography of electrical brain activity. Positron emission tomography (PET) represents a functional imaging method, which reflects changes of brain metabolism and regional blood flow. The aim of the thesis was to evaluate the neurobiological correlates of the changes in psychopathology during treatment of schizophrenia and depression, revealed by QEEG and PET, subsequently to evaluate the applicability of these two methods in neuropsychiatric research, and third to compare the mechanism of two specific therapeutic tools, antipsychotics and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) from QEEG point of view. The first part of the thesis contains the theoretical information about psychiatric disorders and therapeutic tools mentioned above and of the review of existing QEEG and PET findings. The empirical part is based on four original articles (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008) and a common discussion including conclusions constitutes the end part of the thesis. In the study 1, we compared in the group of schizophrenic patients treated with the monotherapy of olanzapine or clozapine with the control group of antipsychotic-naive patients. We found changes in the distribution of electrical activity in anterior cingulate and in temporo-limbic structures. In the study 2 we studied schizophrenic patients with auditory hallucinations treated by LF-rTMS. The clinical improvement was associated with the decrease of metabolism in the temporal cortex underlying the site and with the increase contralaterally and frontally. The changes of electrical activity were consistent with these findings moreover there were detected changes in anterior cingulate. Our findings of the study 3 implicate that the antidepressant effect of LF-rTMS is connected with the changes of electrical activity in prefrontal regions. The study 4 represents a case report of an individual evaluation of QEEG during the treatment of depression. With respect to our findings, we can summarize that the neurobiological correlates of clinical improvement in schizophrenia are changes of neuronal activity in the frontal cortex, anterior cingulate and temporo-limbic structures, in depression in the prefrontal cortex. Our results document the sensitivity of both QEEG and PET approaches for analyses of psychopathology changes during the treatment. From QEEG point of view the changes during treatment with antipsychotics and LF-rTMS could suggest a compensatory mechanism in the neurophysiological substrate for schizophrenia and depression.

Key words: EEG, LORETA, sLORETA, PET, atypical antipsychotics, rTMS, schizophrenia, depression.

Seznam použitých zkratk

AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale / stupnice pro hodnocení sluchových halucinací
ALPFC	anterolateral prefrontal cortex, ALPFC
AP	antipsychotika
BA	Brodmannova area
BDNF	brain derived neurotrophic factor / neuronální růstový faktor
CGI	Clinical Global Impression Scale / posuzovací stupnice celkového klinického dojmu
D1, D2	podtypy dopaminových receptorů
2D / 3D	dvoudimenzionální, dvourozměrný / trojdimenzionální, trojrozměrný
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex / dorzolaterální prefrontální kůra
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti
EEG	elektroencefalografie, elektroencefalogram
¹⁸ FDG	18-fluoro-deoxyglukóza
FFT	fast Fourier transform / rychlá Furierova transformace
fMRI	functional magnetic resonance imaging / funkční magnetická rezonance
GABA	kyselina γ -aminomáselná
HCS	Hallucinacion Change Scale / stupnice pro hodnocení změny halucinací
5-HT	serotonin, i ve významu serotoninový receptor
LORETA	Low Resolution Brain Elecromagnetic Tomography / Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením
LTD	long-term depression / dlouhodobá deprese
LTP	long-term potentiation / dlouhodobá potenciace
M.I.N.I.	The Mini – International Neuropsychiatric Interview / strukturovaný diagnostický psychiatrický rozhovor
MADRS	stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové
MARTA	multi acting receptor targeted antipsychotics / multireceptoroví antagonisté
MEG	magnetoencefalografie
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
NF-rTMS	nízkofrekvenční rTMS
NGF	nerve growth factor / neurotrofin
NMDA	N-metyl D-aspartát, obvykle ve významu NMDA glutamátový receptor

PANNS	Positive and Negative Syndrom Scale / škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie
PET	pozitronová emisní tomografie
PFC	prefrontal cortex / prefrontální kůra
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
sLORETA	standardized LORETA / standardizovaná LORETA
SDA	serotonin and dopamin antagonists / antagonisté serotoninu a dopaminu
SPECT	single-photon emission computed tomography / jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPM 99	Statistical Parametric Mapping / statistické parametrické mapování; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm
QEEG	kvantitativní elektroencefalografie, kvantitativní analýza EEG

1 Úvod a formulace cílů práce

Metody kvantitativní elektroencefalografie a pozitronová emisní tomografie jsou v posledních dvou desetiletích v neurovědním výzkumu široce využívány. Kvantitativní EEG analýza (QEEG) spočívá v digitalizaci kontinuálního analogového signálu snímaného z povrchu lbi, tato diskontinuální číselná forma může být následně zpracovávána matematickými metodami a umožňuje získání informací o elektrické aktivitě mozku, které nejsou postižitelné prostou vizuální inspekcí křivky. Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA) je QEEG metodou, která je schopna stanovit okamžitou, přímou a skutečnou trojrozměrnou distribuci neuronální elektrické aktivity mozku (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999; 2002). Pozitronová emisní tomografie (PET) je neurofyziologická funkčně zobrazovací metoda, která je schopna zobrazit změny metabolismu a prokrvení jednotlivých mozkových oblastí. PET využívá pozitronových zářičů, kterými jsou označeny biologicky aktivní látky a následně sledujeme chování těchto látek v organismu (např. H₂O, CO₂, glukóza). PET hodnotící vychytávání ¹⁸FDG za klidového stavu odráží regionální metabolismus mozku, míra vychytávání koreluje s relativní synaptickou denzitou v dané oblasti (Rocher et al., 2003; Shulman 2001). Při použití obou metod se kombinují výhody prostorové rozlišovací schopnosti PETu s výhodami časové rozlišovací schopnosti QEEG.

Roste množství poznatků týkajících se neurobiologického korelátu psychopatologického obrazu, i když toto množství stále nelze považovat za dostačující. Významný, až alarmující nedostatek nálezů máme k dispozici v oblasti sledování neurobiologického korelátu zlepšení psychopatologického obrazu, resp. korelátu léčebné odpovědi.

Z výše uvedených důvodů jsem si za téma mé dizertační práce zvolila „Změny metabolismu mozku v léčbě psychiatrických onemocnění sledované pomocí QEEG a PET“. Předkládaná dizertační práce je souborem čtyřech původních vědeckých publikací týkajících se uvedeného tématu, na kterých jsem se autorsky podílela (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008), opatřených společným teoretickým úvodem, společnou diskuzí a souhrnem.

V průběhu svého postgraduálního studia jsem se odborně zaměřila na počítačovou analýzu elektroencefalografických záznamů a využití nových nástrojů QEEG v neurovědním výzkumu. S tímto hlavním předmětem mého zájmu souvisí i výběr publikací do dizertace. Tři prezentované publikace shrnují výsledky studijní práce zabývající se hodnocením změny aktivity mozku při léčebné odpovědi u schizofrenie a deprese pomocí metody QEEG, jedna publikace pak předkládá výsledky obdržené

kombinací metod QEEG a PET. Další studie s využitím PET, na kterých jsem se autorsky podílela, se věnují spíše sledování neurobiologického korelátu psychopatologického obrazu schizofrenie než korelátu vlastní léčebné odpovědi, jejich náplň a výsledky jsou proto stručně zmíněny v úvodní teoretické části, ale mezi stěžejní publikace empirické části dizertační práce jsem je nezařadila (Kopeček et al., 2007; Tišlerová et al., 2005; Horacek et al., 2006).

První studie je zaměřena na sledování změn aktivity mozku při léčbě schizofrenie atypickými antipsychotiky pomocí QEEG metody LORETA. Druhá studie se rovněž týká léčby schizofrenie, konkrétně pak sleduje změny metabolismu mozku při léčbě sluchových halucinací pomocí metody repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), hodnocené pomocí LORETA a PET. Cílem třetí studie je sledování změn mozkové aktivity souvisejících s léčebnou odpovědí na rTMS u depresivních pacientů, detekovaných pomocí metody sLORETA (standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography). Čtvrtá studie předkládá kazuistiku pacienta s depresivním onemocněním, která pomocí metod LORETA a QEEG kordance zachycuje změny aktivity mozku při opakovaném přesmyku z deprese do hypo/mánie během léčby antidepresivy. Zhodnocení cílů dizertační práce bylo provedeno především na základě výsledků prvních třech studií, které byly realizovány na větších souborech pacientů. Čtvrtá, kazuistická studie, která má spíše doplňující charakter, dokresluje další široké možnosti uplatnění nástrojů QEEG a zároveň představuje názornou ukázkou potenciálu individuálního využití těchto nástrojů v klinické praxi.

Formulace cílů práce

Cíle dizertační práce jsou stanoveny následovně:

- i) hodnocení neurobiologického korelátu změny psychopatologie v průběhu terapie schizofrenie a deprese pomocí QEEG a PET;
- ii) zhodnocení využitelnosti metod QEEG a PET ve sledování neurobiologického korelátu psychopatologických změn;
- iii) porovnání mechanismu účinku dvou specifických léčebných intervencí (antipsychotika, rTMS) z hlediska QEEG nálezů.

2 Zobrazení mozku pomocí QEEG a PET

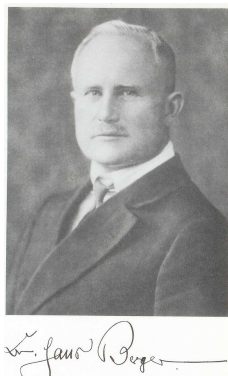
2.1 Kvantitativní elektroencefalografie (QEEG)

Elektroencefalografie (EEG)

EEG je diagnostická metoda, pomocí které jsou z povrchu hlavy snímány bioelektrické potenciály vznikající při činnosti mozku. EEG je výsledkem časové a prostorové sumace postsynaptických potenciálů a souvisejících extracelulárních proudů, které jsou generovány kortikálními neurony. Počátek EEG lze datovat do roku 1929, kdy německý neuropsychiatr Hans Berger (Obrázek 1) publikoval článek o záznamech elektrické aktivity mozku u člověka (Berger, 1929).

Obrázek 1: Hans Berger (1873-1941)

zdroj: Brain & Mind Magazine, 1997



Kvantitativní EEG analýza (QEEG)

Rozvoj počítačové techniky znamenal obrovský přínos pro registraci a analýzu EEG, jelikož umožnil převést kontinuální analogový signál snímáný z povrchu lbi do formy digitalizované (tj. do diskontinuální číselné řady). Použití číslicového zpracování signálu umožňuje extrahovat informace, které nejsou postižitelné prostou vizuální inspekcí EEG křivky a oproti dřívějším papírovým EEG systémům umožňuje úpravu dat a aplikaci rozličných metod numerické analýzy po jakémkoliv době od prvotního naměření. Nejčastěji používanými metodami počítačové analýzy jsou frekvenční analýza (spektrogram), EEG koherence a fáze, nověji pak také metody pro řešení inverzního problému (viz níže; přehled Brunovský, 2004).

2. 1. 1 Principy a nástroje QEEG

Historie QEEG

První generace (semi)automatických frekvenčních analyzátorů byla objevena v 50. letech 20. století. Skutečný rozvoj QEEG byl nastartován zavedením FFT (Fast Fourier transform, rychlá Furierova transformace; Cooley a Tukey, 1965).

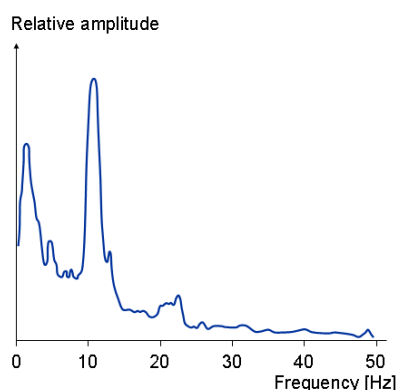
Principy QEEG a základní pojmy

Principem QEEG je *vizuální selekce* bezartefaktových úseků (v celkové délce 1–2 minuty) vícekanálového EEG (minimálně 19 elektrod v standardním rozložení), natočeného v relaxovaném stavu při zavřených očích, které jsou pak analyzovány pomocí *rychlé Fourierovy transformace*. Výsledkem FFT je odhad zastoupení různých frekvencí (tzv. power spectral density) napříč celým frekvenčním spektrem, tzv. *výkonové spektrum* = *power spectrum*. Výkonové spektrum bývá obvykle spočteno pro frekvenční rozmezí 1 - 20 Hz, které je tradičně děleno do čtyř základních frekvenčních pásem, delta (1,5 - 3,5 Hz), theta (3,5 - 7,5 Hz), alfa (7,5 – 12,5 Hz) a beta (12,5 – 20 Hz).

Výsledek z každé elektrody pak může být vyjádřen jako *absolutní výkon v každém pásmu* (delta, theta, alfa a beta), *relativní výkon v každém pásmu* (procento celkového výkonu v každém kanálu), *koherence* (míra synchronizace mezi dvěma kanály) nebo *symetrie* (poměr výkonu v každém pásmu mezi symetrickými páry elektrod z levé a pravé hemisféry) (Hughes a John, 1999).

Obrázek 2: Frekvenční spektrum normálního EEG záznamu

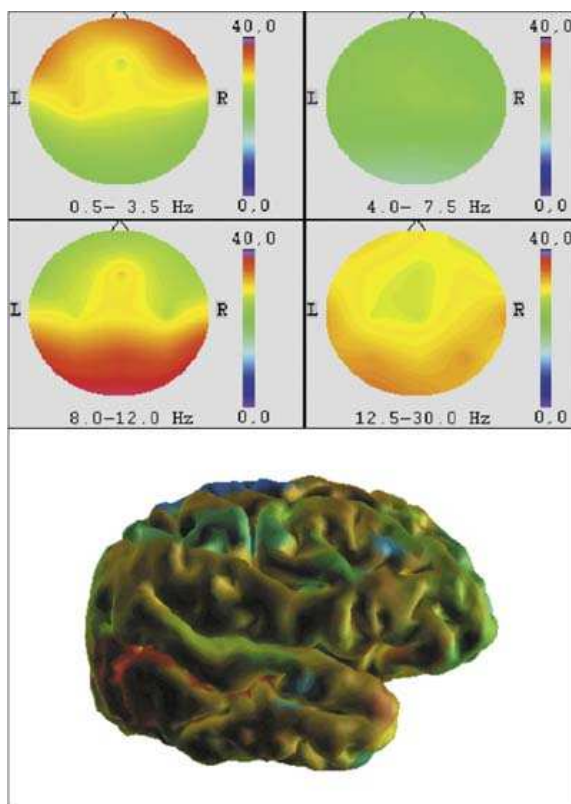
zdroj: Malmivuo a Plonsey; 1995



Topografické rozložení hodnot získaných matematickou analýzou EEG lze pak pomocí interpolace graficky zobrazit v 2D nebo 3D obraze jako mapování mozkových aktivit, tzv. *brain mapping* (přehled Brunovský, 2004).

Obrázek 3: Brain mapping ve 2D a 3D obraze

Zdroj: přehled Brunovský, 2004



EEG koherence

EEG koherence udává míru synchronizace dvou signálů snímaných z různých míst skalpu a umožňuje nám tím hodnotit míru funkční konektivity mezi neuronálními populacemi různých mozkových oblastí (Shaw et al., 1983; Thatcher et al., 1986). Matematickým podkladem této metody je výpočet křížového výkonového spektra. Hodnota EEG koherence se pohybuje v intervalu 0 – 1 a informuje nás o míře podobnosti dvou EEG signálů (1 = identický signál; 0 = různý signál).

EEG kordance

QEEG kordance (Leuchter et al., 1993, 2002) reprezentuje číselné vyjádření vzájemné shody mezi rozdíly absolutního a relativního spektra od jejich normalizovaných hodnot. Kategorická hodnota (+/-) informuje o tom, zda jsou rozdíly ve stejném nebo opačném směru (plus "konkordance" a mínus "diskordance"), číselná hodnota kordance pak reprezentuje sumaci obou rozdílů. Bylo prokázáno, že hodnoty EEG kordance

(zejména ve frekvenčních pásmech theta a beta) korelují s mozkovým metabolismem/perfuzí podstatně lépe, než jakýkoliv jiný QEEG indikátor.

Mikrostavy

Spontánní elektrická aktivita mozku se mění jako souslednost tzv. *mikrostavů* (*EEG microstates*) o délce přibližně 300 ms (Lehmann a Skrandies, 1980; Lehmann, 1987). Jednotlivé latenční složky vyvolaných korových potenciálů ukazují na posloupnost šíření korové aktivity v milisekundových intervalech. Jemné časové rozlišení použité zobrazovací metody je tedy důležité pro poznání dynamiky mozkové činnosti. Měření mozkové aktivity s vysokým časovým rozlišením lze provádět podle záznamů elektroencefalografických (EEG) a magnetoencefalografických (MEG) signálů získaných pomocí povrchových elektrod nebo magnetometrů (Brunovský et al., 2005).

Inverzní problém

Inverzní problém (úloha) představuje způsob, jakým lze odhadnout lokalizace zdrojů EEG aktivity. Jedná se tedy o neinvazivní lokalizaci neuronálních generátorů, zodpovědných za vznik EEG fenoménu. Řešení inverzního problému není jednoznačné a dokonalé, což je způsobeno fyzikální podstatou problému – naměřená data neobsahují dostatek informace pro jednoznačnou lokalizaci zdrojů aktivity. Zohledněním dodatečných informací o úloze (anatomické podmínění úlohy, apriorní poloha zdrojů, zahrnutí časové vazby průběhu generátorů) se přibližujeme řešení, které by mohlo lépe modelovat realitu (Brunovský et al., 2005).

LORETA a sLORETA (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999; 2002)

Mozková elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením (*Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA*) představuje moderní funkční zobrazovací metodu QEEG, která je založena na elektrofyziologických a neuroanatomických předpokladech a omezeních tzv. inverzního, zpětného problému (viz výše). Je schopna z hodnot povrchového EEG vyřešit inverzní problém tak, že v 3D modelu mozku nachází distribuci neuronální elektrické aktivity, která má maximální podobnost (synchronizaci) z pohledu orientace a síly mezi sousedními neuronálními populacemi (reprezentovanými přilehlými voxely). Tato metoda je zatížena minimální prostorovou chybou (prům. 1 voxel).

LORETA stanovuje distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity mozku (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, který je omezen na oblast kortikální šedé

hmoty a hipokampu. Subkortikální struktury, jako jsou bazální ganglia a jádra mozkového kmene, totiž představují uzavřené dipóly, jejichž elektrické potenciály nedosahují povrchu hlavy, a tudíž je nelze snímat povrchovými EEG elektrodami. Prostorové objemové jednotky (voxely), ve kterých je distribuce proudových hustot počítána, jsou definované za použití Talairachového atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute; Talairach et Tournoux, 1988). Při splnění podmínek determinujících sounáležitost voxelu k šedé hmotě mozkové kůry a hipokampu stanovuje LORETA proudové hustoty v celkem 2394 voxelech s prostorovým rozlišením 7x7x7 mm (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999).

Standardizovaná mozková elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením (*standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, sLORETA*) je novější verzí, umožňující získat okamžitou, přímou a skutečnou 3D tomografii elektrické aktivity mozku s nulovou lokalizační chybou. sLORETA počítá tzv. proudovou hustotu (current density) v každém kortikálním voxelu pro celkem 6239 voxelů, přičemž se dosahuje prostorové rozlišení 5x5x5 mm (Pascual-Marqui RD, 2002).

2. 1. 2 Metodika QEEG

Následující oddíl je věnován metodice EEG, LORETA a sLORETA, která byla užita v původních čtyřech studiích (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008), jejichž cíle a výsledky jsou podrobně rozepsány v empirické části dizertační práce. Případné drobné odchylky od této metodiky, stejně jako další užití statistické postupy a analýzy jsou popsány u každé studie zvlášť.

Metodika EEG

EEG vyšetření bylo hodnoceno z minimálně 10ti minutového klidového záznamu vícekanálového EEG. Natáčení všech záznamů bylo provedeno pomocí EEG systému Brainscope (firma unimedis, Praha). Bylo použito 19 povrchových elektrod ve standardním rozložení (mezinárodní 10/20 systém) s odporem elektrod pod 5 k Ω . Byla použita vzorkovací frekvence signálu 250 Hz a frekvenční filtr 0,5 – 70 Hz.

Nahrávání EEG bylo prováděno za standardních podmínek v dopoledních hodinách. Účastníci byli během natáčení v klidném, bdělém stavu, se zavřenými očima, natáčení probíhalo ve zvukově odstíněné místnosti s tlumeným osvětlením. Během

natáčení byla kontrolována bdělost. V případě zaznamenání poklesu bdělosti či usnutí byl vyšetřovaný probuzen akustickým stimulem.

Metodika LORETA / sLORETA

Před analýzou byly vizuálně selektovány a vyloučeny artefakty, epochy kontaminované očními pohyby a pohyby hlavy, svalové artefakty a úseky s poklesem vigility. Po přepočtení k průměrné referenci byla provedena spektrální analýza selektovaných bezartefaktových epoch v celkové délce nejméně 30 sekund pro sedm frekvenčních pásem: delta (1.5-6 Hz), theta (6.5-8 Hz), alfa1 (8.5-10 Hz), alfa2 (10.5-12 Hz), beta1 (12.5-18 Hz), beta2 (18.5-21 Hz) a beta3 (21.5-30 Hz) (Kubicki et al., 1979). Následně bylo provedeno 3D zhodnocení distribuce proudových hustot pomocí software LORETA (Pascual-Marqui et al., 1994, 2002, 1999). LORETA počítá proudovou hustotu v každém kortikálním voxelu jako lineární, vážený součet skalpových elektrických potenciálů. Výsledkem je tedy vypočtení hodnot proudových hustot v každém pásmu pro celkově 2394 voxelů mozkové kůry (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999).

Skupinová statistická analýza individuálních LORETA dat a lokalizace změn v elektrické aktivitě byla provedena za pomoci voxel-by-voxel t testů LORETA obrazů, založeném na srovnání log-transformovaných výkonových spekter. Výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnání za použití tzv. nonparametrického single-treshold testu, vytvořeného na základě teorie randomizace a permutace (Holmes et al., 1996). Nulová hypotéza (žádná aktivace) byla zamítnuta, pokud alespoň jedna hodnota t (voxel, t_{MAX}) překračovala kritický práh (t_{CRIT}) pro $p=0.05$, přičemž hodnota t_{CRIT} byla stanovena po provedení 5000 randomizací. Voxely s nejvýznamnějším rozdílem proudových hustot v jednotlivých frekvenčních pásmech (ve srovnání s kontrolami) pak byly charakterizovány x, y, z koordinátami v Talairachovém prostoru.

2. 2 Pozitronová emisní tomografie (PET)

PET řadíme mezi neurofyziologické funkčně zobrazovací metody. Zobrazuje změny metabolismu a perfúze jednotlivých oblastí mozku. Podkladem těchto změn je změna neuronální aktivity, která vede k lokálním změnám prokrvení, okysličení a metabolismu.

2. 2. 1 Principy PET

Pozitronová emisní tomografie využívá pozitronových zářičů (*pozitron* = pozitivně nabitá antičástice elektronu) vyrobených v cyklotronu. Tyto zářiče jsou nestabilními izotopy s nadbytkem protonů. Pozitron putuje z jádra a sráží se s elektronem při ději zvaném *anihilace*. Při anihilaci dojde ke vzniku dvou paprsků γ -záření, které se šíří v opačných směrech. γ -záření je registrováno elektronovým systémem, detektory jsou spojeny obvodem, který zajišťuje, že pouze současný dopad obou paprsků na opačných stranách je registrován jako relevantní událost. Počítač pak provádí rekonstrukci časové a prostorové distribuce záření. Rozlišovací schopnost PET je uváděna v rozmezí 4-6mm, je limitována vzdáleností, kterou elektron urazí před anihilací, vzdáleností mezi detektory a rozměrem scintilačních detektorů.

V neurověděch se využívají pozitronové zářiče: ^{15}O s poločasem rozpadu 2,1 min, ^{11}C s poločasem 20,4 min a ^{18}F s poločasem 110min. Těmito pozitronovými zářiči jsou označeny biologicky aktivní látky, následně sledujeme chování těchto látek v organismu (H_2O , CO_2 , glukóza, prekurzory neurotransmiterů, substráty enzymů, farmaka). Tyto látky jsou inkorporovány do organismu i.v. aplikací nebo inhalací. V organismu pak dochází k přeměně protonu na neutron (stabilizace jádra) a následně dojde k emisi pozitronu.

18-fluorodeoxyglukóza (^{18}FDG) PET

Při zvýšené aktivitě spotřebovávají neurony největší část energie v oblasti synapsí, kde také dochází ke zvýšení metabolického obratu a spotřebě glukózy. Zvýšené prokrvení pak odpovídá zvýšeným energetickým požadavkům.

Metabolický obrat je zjišťován pomocí glukózového analogu (deoxyglukózy) značeného pozitronovým zářičem ^{18}F . Fluorovaná deoxyglukóza (^{18}FDG) vstupuje do

buňky, je dále fosforylována na ^{18}F FDG-6-fosfát a je zdrojem záření detekovatelného pomocí scintilačních sond.

PET hodnotící vychytávání ^{18}F FDG za klidového stavu odráží regionální metabolismus mozku, resp. obrat glutamátu na synaptické úrovni (především presynaptické). Míra vychytávání koreluje s relativní synaptickou denzitou v dané oblasti (Rocher et al., 2003; Shulman 2001).

2. 2. 2 Metodika PET

Ve studii prováděných v rámci projektů PCP spolupracujeme s PET centrem Na Homolce, kde jsou prováděna vlastní vyšetření. Jako radiofarmakum ke sledování regionálního metabolismu mozku je v našich studiích využívána ^{18}F -deoxyglukóza (^{18}F FDG). Níže uvedená metodika PET vyšetření byla použita ve studii 2 (Horacek et al., 2007), jejíž cíle a výsledky jsou podrobně rozepsány v empirické části dizertační práce.

Pacienti byli na lačno minimálně 6 hodin před vyšetřením. V tiché místnosti s tlumeným osvětlením byla periferním žilním katétrem aplikována ^{18}F FDG v množství 3MBq/kg. Pacienti odpočívali 30 minut v klidných podmínkách specifikovaných jako definovaných jako náhodné epizodické tiché přemýšlení (Random Episodic Silent Thinking, REST) (Andreasen et al., 1995). Bylo provedeno snímání pomocí skeneru ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, Tenn., USA). Snímání bylo provedeno ve 2D modu transmisním skenerem (10min) pro korekci absorpce záření, poté následovaly emisní skeny po dobu 15min v 3D modu. Rekonstrukce dat proběhla podle OS-EM algoritmu (matice: 1282, mozkový režim (brain mode), 47 řezů, zoom: 2, subsets: 16, iterations: 6, Hann filter: 5 mm) a implementována v softwaru ECAT 7.2.

Analýza dat byla provedena pomocí SPM 99 (Statistical Parametric Mapping; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) pomocí Matlab (MathWorks, Natick, Mass., USA). PET data byla nejprve normalizována a transformována do standardního stereotaktického prostoru a byl proveden smoothing („vyhlazení“) za použití Gaussovského filtru, ke zvýšení poměru signálu vůči šumu (12 mm). Celkové rozdíly v intenzitě byly korigovány pomocí proporcionálního škálování (celkový průměr=50, práh pro analýzu=0.8) a celkový výpočet byl vyjádřen průměrnou hodnotou voxelu.

K určení vlivu léčby rTMS na změny vychytávání ^{18}F FDG byly použity párové t-testy pro srovnání každého voxelu (prostorová jednotka 2x2x2mm) 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. Koordináty MNI používané v programu SPM99 byly převedeny do koordinát Talairachových (Talairach a Tournoux, 1988) pomocí programu mni2tal.m. Pomocí programu Talairach Daemon verze 1.1 (Lancaster et al., 2000) byly koordináty vyjádřeny pomocí odpovídajících Brodmannových oblastí. Za významný výsledek byla považována p hodnota ≤ 0.001 ($t_{krit}=4,02$) na úrovni voxelu za podmínky minimálně 10 signifikantních voxelů v klastu v oblasti, která byla předem určena jako oblast zájmu (temporo-parietální přechod a propojené oblasti).

**3 Problematika psychiatrických onemocnění a jejich léčby,
 která je předmětem práce**

3.1 Schizofrenie

3.1.1 Psychopatologie, patofyziologie schizofrenie

Základní klinické údaje, psychopatologie

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění z okruhu psychotických poruch s obvykle chronickým průběhem a celoživotní prevalencí kolem 0,7% (Tandon et al., 2008). Schizofrenie propuká typicky v adolescenci či v časně dospělosti a obě pohlaví postihuje s přibližně stejnou pravděpodobností. K popisu klinického obrazu schizofrenie je zavedeno používání několika příznakových klastrů, rozlišují se především příznaky *pozitivní* (halucinace, bludy, dezorganizované myšlení), *negativní* (afektivní zploštělost, apatie, abulie, alogie), *kognitivní* (pozornost, paměť, exekutivní funkce) a *afektivní* (deprese, anhedonie). V některých pramenech je jako zvláštní příznakový klastr uváděna *dezorganizace myšlení a chování*. Současně se předpokládá, že jednotlivé příznakové oblasti mají částečně odlišný neurobiologický podklad (Tandon et al., 2009). Vlivem chronického průběhu onemocnění dochází u nemocných často k *sociální dysfunkci* (postižení v oblasti zaměstnání, interpersonálních vztahů, soběstačnosti).

Patofyziologie

Schizofrenie považována za *neurovývojové onemocnění* s dědičně či časně environmentálně založenou dysfunkcí specifických neuronálních okruhů. Dle neurovývojových teorií pak dochází v období adolescence či časně dospělosti vlivem stresových podnětů k překročení kapacity narušené neuronální sítě či k další progresi dysfunkce neuronálních okruhů excesivním úbytkem synaptických spojů, což se na klinické úrovni manifestuje propuknutím onemocnění. Po začátku klinické manifestace onemocnění dochází k dalším změnám neuronální tkáně, jejich charakter je některými autory považován za důkaz, že v průběhu onemocnění se uplatňují i neurodegenerativní změny (např. úbytek objemu šedé a bílé hmoty). Tyto změny často korespondují s progresivním klinickým průběhem onemocnění (Rapoport et al., 2005, Fatemi and Folsom, 2009).

Z funkčního pohledu lze schizofrenii považovat za onemocnění charakterizované *narušeným informačním procesingem* na podkladě odchylek ve funkčním propojení a integraci aktivity neuronálních okruhů na kortikální i subkortikální úrovni, zahrnující

deficit v senzorigickém filtrování (sensory gating) na úrovni talamu a poruchu synchronizace aktivity neuronálních populací především v asociačních oblastech kortexu a limbického systému (Lieberman et al., 2008).

Dopaminová teorie schizofrenie byla formulována na základě účinnosti antipsychotik na pozitivní psychotické symptomy vlivem jejich antagonistického působení na dopaminové receptory. Zjednodušeně je tato teorie založena na hyperaktivitě dopaminergního systému (D2) v mezolimbické oblasti, která se projevuje pozitivními příznaky a hypoaktivitou dopaminergního systému (D1) mezokortikálně, která je spojena s negativními a kognitivními příznaky.

Glutamátová teorie schizofrenie je v současné době považována za klíčovou. Snížená funkce N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru na GABAergních interneuronech, které mají úlohu při kontrole noradrenergických, dopaminergních, i jiných gletamátergních neuronů, je podstatou hypotézy Olneye a Farbera ze St. Louis (1995) o dysfunkci gletamátergní dysfunkci v patofyziologii schizofrenie. Důkazy dysfunkce glutamátergního systému jsou založeny na účincích antagonistů NMDA receptoru (fencyklidin, ketamin), na nálezech změn vazby ligandů na glutamátové receptory, odchylek v expresi podjednotek glutamátového receptoru a transportéru pro excitační aminokyseliny a na nálezech odchylek ve funkcích intracelulárních proteinů sdružených s glutamátovými receptory (nejčastěji nacházených v PFC a hipokampu, v postmortem studiích, částečně i ve studiích se značenými ligandy). Dle předpokladů vede hypofunkce NMDA glutamátových receptorů k nedostatečné stimulaci GABAergních inhibičních interneuronů, a tím k dezinhibici dopaminergního přenosu. Současně dochází k narušení neuronální plasticity a konektivity. Některé nálezy podporují i možnost primární poruchy GABAergní transmise (např. změny v transkripci enzymu pro syntézu a proteinu pro membránový transport GABA). Pravděpodobně sekundárně dochází k narušení dalších neurotransmiterových systémů, především serotoninu, noradrenalinu a acetylcholinu (Keshavan et al., 2008, Lieberman et al., 2008).

3. 1. 2 Nálezky QEEG a PET u schizofrenních pacientů

Nálezky QEEG u schizofrenních pacientů

Výzkum elektrické aktivity mozku u schizofrenních pacientů prošel v posledních letech významným rozvojem, a to především díky metodám QEEG. Předchozí LORETA studie u nemedikovaných schizofrenních pacientů zjistily především nárůst v pomalých frekvencích (Mientus et al., 2002; Pascual-Marqui et al., 1999; Saletu et al., 2003), pravděpodobně odrážející frontální kortikální hypoaktivaci.

Nárůst hodnot v pomalých frekvenčních pásmech je opakovaným nálezem v QEEG studiích porovnávajících schizofrenní pacienty se zdravými subjekty.

Pascual-Marqui (1999) pomocí software LORETA ve své studii u 9 antipsychoticko-naivních pacientů s první epizodou schizofrenie našel nárůst v anteriorních oblastech, anterior-inferiorní pokles theta a alfa a posterior-superiorní pravostranný nárůst v beta1, beta2 a beta3 frekvenčních pásmech. Výsledek LORETA studie (Mientus et al., 2002) u 19 nemedikovaných schizofreniků ukázal generalizovaný nárůst delta aktivity nad celým kortexem, především v oblasti předního cingula a temporálního laloku. Veigha et al. (2003) porovnávali 25 medikovaných pacientů se 40 zdravými kontrolami a našli signifikantní zvýšení v pásmech theta a delta v pravém středním frontálním gyru a dolním frontálním gyru a zvýšení v theta pásmu v oblasti pravé insuly. Veigha (2003) dále popisuje zmnožení delta a theta u schizofrenie v předním cingulu, což identifikoval v delta pásmu též Mientus s kol. (2002), který ještě navíc popisuje zmnožení delty v temporálních oblastech.

Výsledky naší studie sledující změny elektrické aktivity u 11 antipsychoticko-naivních pacientů ve srovnání se skupinou zdravých kontrol (N=20), jsou včetně diskuze podrobně rozepsány v empirické části dizertační práce, v rámci Studie 1 (Tislerova et al., 2008).

Nálezky PET u schizofrenních pacientů

Nálezky funkčních zobrazovacích studií (PET, SPECT) u schizofrenních pacientů opakovaně předkládají změny metabolismu především v oblasti předního kortexu (hypofrontalitu) a změny (v obou směrech) v temporo-limbické oblasti (Frith et al., 1997; Liddle et al., 1997).

Liddle s kol. (1992) rozdělili podle symptomatických skupin schizofrenie na tři syndromy: 1. syndrom zkreslení (distorze) reality (bludy, halucinace), 2. psychomotorický útlum (negativní příznaky), 3. syndrom dezorganizace. Autoři uvádějí, že syndrom distorze reality je spojen se zvýšenou perfúzí v oblasti mediálního temporálního kortexu,

psychomotorický útlum se snížením metabolismu v oblasti dorzolaterálního prefrontálního kortexu a syndrom dezorganizace se zvýšením prokrvení v oblasti pravého předního cingula.

Neurozobrazovací studie ukazují, že auditivní halucinace jsou spojeny se zvýšenou aktivitou sluchové a řečové kůry (Copolov et al., 2003), přesněji řečeno, levého (Suzuki et al., 1993) a pravého (Shergill et al., 2000; Wolkow et al., 1987) horního temporálního gyru a Brocova centra (McGuire et al., 1993; Cleghorn et al., 1990). Tyto nálezy jsou v souladu s abnormální aktivací primárního řečového centra u halucinací, která kompetuje se sluchovými podněty (Hubl et al., 2007). V totožných oblastech byly nalezeny i strukturální abnormality (Menon et al., 1995; Kim et al., 2003). Patologie sluchového a řečového kortexu u sluchových halucinací je součástí dysfunkce kortiko-subkortikální neuronální sítě (Silbersweig et al., 1996), která zahrnuje i hippokampální a parahipokampální oblasti (Musalek et al., 1988).

Původní práce domácích autorů sledující neurobiologický korelát psychopatologie schizofrenie:

Tišlerová B, Horáček J, Brunovský M, Kopeček M. Hebefrenní schizofrenie v obraze ¹⁸FDG PET a qEEG. Kazuistika. Psychiatrie 2005; 9(2):144–149.

Hebefrenní (desorganizovaná) schizofrenie je vzácnější formou schizofrenie charakterizovanou především klinickým obrazem a průběhem. Patofyziologie a charakteristické změny metabolismu mozku u tohoto podtypu nejsou dosud prozkoumané. V kazuistickém sdělení jsou prezentovány výsledky vyšetření pomocí ¹⁸FDG PET a QEEG osmnáctiletého pacienta s první epizodou hebefrenní schizofrenie.

Mozkový metabolismus byl vyšetřen pomocí ¹⁸FDG PET v klidovém stavu. Pomocí jednovýběrového t-testu (SPM99) byl porovnán metabolismus s kontrolní skupinou zdravých jedinců. 3D intracerebrální rozložení mozkové elektrické aktivity (proudová hustota) bylo získáno z povrchového EEG za použití metody LORETA, s následnou komparací těchto hodnot se zdravými kontrolami.

Nalezli jsme zvýšení vychytávání ¹⁸FDG v uncu, středním a horním temporálním gyru a dolním a středním frontálním gyru a precuneu na pravé straně, v levém dolním parietálním lobulu, horním temporálním gyru a oboustranně pak v claustru a okcipitálních oblastech a okcipitálně bilaterálně. Snížení metabolismu bylo nalezeno pouze v pravém precentrálním gyru (p=0,001).

Ve srovnání se zdravými kontrolami jsme našli signifikantní zvýšení proudové hustoty v delta pásmu na pravé straně v dolním a středním frontálním gyru, dolním temporálním a středním okcipitálním gyru, cuneu a také v limbických strukturách: v uncu, zadním cingulu a inzule. Vlevo bylo zvýšení proudových hustot patrné v horním frontálním gyru, středním temporálním gyru, cingulu a precuneu. V theta pásmu jsme indentifikovali zvýšení proudové hustoty v dolním a horním frontálním gyru, dolní části gyrus precentralis a horním temporálním gyru. V beta3 pásmu jsme našli signifikantně nižší proudovou hustotu v parietální oblasti precuneu ($p=0,001$). Ve frekvenčních pásmech alfa1, alfa2, beta1 a beta2 jsme signifikantní rozdíly nenalezli.

Naše data poukazují na dominantní nárůst mozkového metabolismu a změnu elektrické aktivity v pravých fronto-temporo-limbických a parietálních strukturách jako podklad neurobiologické dysfunkce u hebefrenní schizofrenie. Výsledky kvantitativní analýzy EEG s použitím metody LORETA jsou v souladu s publikovanými nálezy metabolických i neurofyziologických změn u pacientů se schizofrenií.

Kopecek M, Spaniel F, Novak T, Tislerova B, Belohlavek O, Horacek J.: ¹⁸FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Feb 4;28(1); p. 53-9.

Cílem naší studie bylo zjistit, zda abnormální regionální mozková aktivita koreluje s přítomností auditivních verbálních halucinací (AVH) ve skupině pacientů se schizofrenií a schizofrenní psychózou.

15 pacientů s výraznými AVH (skóre halucinační intenzity – položka 3 PANNS ≥ 4) a 15 pacientů bez sluchových halucinací v kontrolní skupině (položka 3 PANNS ≤ 2) podstoupili klidovou ¹⁸FDG pozitronovou emisní tomografií.

U pacientů s výraznými verbálními sluchovými halucinacemi jsme v porovnání s pacienty bez halucinací našli pomocí skupinové SPM analýzy zvýšené vychytávání ¹⁸FDG v pravém středním frontálním gyru (BA 46) ($p<0,001$, nekorigováno). Klidový metabolismus v oblasti BA 46 pozitivně koreloval s intenzitou halucinací (Spearman $r=0,57$; $p\leq 0,001$).

Pozorované funkční změny v pravé prefrontální kůře u pacientů s výraznými halucinacemi mohou odrážet narušení integrace zamýšlených kroků a sensorické zpětné vazby, ústící v chybné přisuzování vnitřních prožitků vnějším příčinám. Tento mechanismus může tvořit kognitivní podklad sluchovým halucinacím.

3.2 Atypická antipsychotika

Pokrok ve farmakologii v oblasti antipsychotik je jedním z největších úspěchů aplikovaného neurovědního výzkumu. Přestože jsou antipsychotika základním nástrojem v léčbě schizofrenie i jiných psychických poruch, mechanismus jejich účinku je i nadále spojen s mnoha nevyřešenými otázkami. Například dosud není zcela jasné, který z neurobiologických mechanismů (kromě blokády D2 receptorů) je konečným terapeutickým cílem, zodpovědným za příznivý efekt na poruchu informačního processingu u schizofrenie a následně za ústup či zmírnění psychotické symptomatiky (Horáček et al., 2006).

Původní exaktní třídění antipsychotik podle chemické struktury (fenothiaziny, thioxanteny, butyrofenony, perathiepiny a difenylpiperidiny) a převažujícího sedativního a antipsychotického (incizivita) potenciálu zůstává zachováno především ve skupině klasických antipsychotik. Pro atypická antipsychotika je používáno dělení spíše farmakodynamické podle afinit k jednotlivým receptorům.

Zástupci atipsychotik ze skupiny *antagonisté serotoninu a dopaminu* (SDA) mají vysokou selektivitu pro serotoninové (5-HT), dopaminové (D) receptory a $\alpha 1$ receptory. Zástupci ze skupiny SDA jsou např. risperidon nebo ziprasidon. Jako *multireceptoroví antagonisté* (multi acting receptor targeted antipsychotics, MARTA) jsou označována antipsychotika s afinitou i pro další systémy (cholinergní, histaminergní, 5-HT1A, 5-HT2C atd.), do této skupiny řadíme clozapin, olanzapin nebo quetiapin. Mezi *kombinované antagonisty D2 a D3 receptorů* patří např. amisulprid. Ve skupině *parciálních agonistů dopaminových receptorů* je hlavním zástupcem aripiprazol.

3.2.1 Mechanismus účinku

Doposud stále převažují argumenty pro to, že klíčovou roli hraje *dopaminergní blokáda*. Ta však musí mít adekvátní míru (okupance). Pro antipsychotické působení stačí pouze přechodná blokáda D2 receptorů a naopak blokáda trvalá zvyšuje riziko toxicity (především extrapyramidové komplikace). Zajištění optimální blokády a funkce D2 receptorů může být také zprostředkováno parciálním agonismem D2 receptorů. Balancování poměru presynaptické a postsynaptické D2 blokády je dalším možným mechanismem, který v tomto případě zvýšením výdeje endogenního dopaminu působí

projektivně proti příliš vysoké blokádě D2 okupanci. *Serotonergní modulace* atypickými antipsychotiky rovněž zajišťuje ve striatu žádoucí vyšší výdej dopaminu. Efekt na kognitivní a negativní příznaky může být zprostředkován indukcí výdeje dopaminu do prefrontální kůry mechanismy kombinované D2 a 5-HT_{2A} blokádou, parciálním agonismem D2 receptorů nebo preferenční blokádou inhibičních autoreceptorů dopaminergních buněk.

V kontextu dyskonekční teorie schizofrenie je významné, že atypická antipsychotika (na rozdíl od klasických) indukují zvýšení neuronální plasticity a remodelace synapsí nejen ve striatu, ale také v dalších oblastech mozku, především v prefrontální kůře a hipokampu, čímž může docházet k ovlivnění glutamatergní dysfunkce a vlastních patofyziologických podkladů schizofrenie (Horáček et al., 2006). Bylo popsáno regionálně stratifikované zvýšení syntézy neurotrofinu NGF (nerve growth factor) po podávání antipsychotik (Angelucci et al., 2000). Zvýšení NGF je mediováno blokádou D2 receptorů a NGF zvyšují i klasická antipsychotika (Ozaki et al., 1999; Ozaki 2000). BDNF (brain derived neurotrophic factor) je druhým neuronálním růstovým faktorem, jehož exprese je ovlivněna antipsychotiky. V případě BDNF se však účinky jednotlivých antipsychotik výrazně liší. Po podání haloperidolu a risperidonu bylo pozorováno snížení jeho produkce (mRNA) v hipokampu, frontálním a orbitálním kortexu potkanů (Angelucci et al., 2000). Naopak po chronickém podávání olanzapinu došlo ke zvýšení exprese BDNF v oblasti hipokampu a v gyrus dentatus (Bai et al., 2003).

3. 2. 2 Farmako-EEG, nálezy QEEG u antipsychotik

Farmako-EEG se profiluje jako samostatná vědní disciplína, sledující elektrofyziologické změny v klasickém popisu i kvantitativní analýze EEG při užívání psychoaktivních léků a látek. Farmako-EEG nálezy jsou využívány především v rámci experimentální farmakologie, klinického výzkumu nebo neurotoxikologie.

Olanzapin a klozapin jsou atypická antipsychotika ze skupiny thienobenzodiazepinů. Vykazují podobnosti ve své molekulové struktuře i receptotovém profilu. Oba způsobují změny elektrické aktivity mozku, které jsou patrné jak při vizuálním, tak i při kvantitativním hodnocení EEG (Centorrino et al., 2002). V posledních letech byly publikovány změny v kvantitativním EEG spojené s užíváním různých druhů atypických antipsychotik (Saletu et al., 2006; Gross et al., 2004; Veiga et al., 2003; Galderisi et al., 1996; Hubl et al., 2001; Yoshimura et al., 2007). Klozapin i olanzapin

způsobují v kvantitativní analýze EEG nárůst v pomalých frekvenčních pásmech, a to jak u pacientů těmito léky rutinně léčených (Gross et al., 2004; Veiga et al., 2003), tak i u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání. (Galderisi et al., 1996; Hubl et al., 2001).

Risperidon je představitelem SDA skupiny antipsychotik. Ve vizuálním hodnocení EEG způsobuje risperidon méně změn než klozapin a olanzapin (Centorrino et al., 2002), v QEEG hodnocení nemáme k dispozici dostatek nálezů.

3.3 Depresivní porucha

3.3.1 Psychopatologie, patofyziologie depresivní poruchy

Základní klinické údaje, psychopatologie

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen.

Deprese je stav charakterizovaný smutnou náladou, beznadějí, pocity viny, vlastního selhávání, somatickými a vegetativními obtížemi, poruchami spánku, sexuální dysfunkcí, nezájmem, nesoustředěním, zpomalením psychomotorického tempa, nedostatkem vůle a motivace k činnostem, sebevražednými myšlenkami, případně pokusy.

Výsledky klinických studií ukazují, že 30–40 % pacientů neodpoví (< 50 % redukce příznaků) na adekvátní léčbu prvním antidepresivem či ji netoleruje (Fava, 2000). Pouze mezi 30–40 % pacientů dosáhne remise po léčbě (bezpříznakový stav) jedním antidepresivem (O'Reardon a Amsterdam, 1998), jak to mimo jiné dokládají i výstupy multicentrické studie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, Rush et al., 2006, Trivedi; et al., 2006). Nedostatečná odpověď na léčbu (rezistence) představuje závažný zdravotní i ekonomický problém (Bareš et al., 2006).

Patofyziologie

Hypotézy depresivní poruchy vycházejí z několika různých oblastí, i samotná etiologie vzniku je multifaktoriální a individuální. Dva hlavní přístupy ke studii etiologie deprese lze rozdělit na přístup biologický a psychologický. Biologické formulace teorie deprese pak můžeme zjednodušeně rozdělit na teorii hereditární (genetické faktory), dysregulační (stres, chronobiologické vlivy), imunoendokrinní teorie (narušení hypotalamo- hypofyzárně- adrenergního systému) a teorie neurochemické (Seifertová et al., 2008). Nutno podotknout, že v praxi se všechny uvedené oblasti se vzájemně ovlivňují, uvedené etiologické rozdělení je používáno spíše z didaktických důvodů. U téhož jedince se deprese může rozvinout nejen kombinací různých biologických mechanismů, ale také kombinací mechanismů biologických a psychologických.

Neurochemické teorie deprese vychází z teorie dysregulace jednotlivých neurotransmiterových systémů monoaminů (serotonin, dopamin, noradrenalin). Neurochemické teorie lze pak dále dělit na neuromediátorové, receptorové a postreceptorové. Neuromediátorové teorie předpokládají, že primární příčinou deprese je

zvýšená nebo snižená dostupnost neurotransmiterů na synapsích, receptorové teorie se zabývají počtem, afinitou a senzitivitou pre- i postsynaptických receptorů a postreceptorové teorie se zaměřují na děje vyvolané aktivací receptoru v plazmatické membráně, cytoplazmě a buněčném jádru (G-proteiny, systémy druhých posílů, fosforylace a defosforylace, transkripce) (Seifertová et al., 2009).

3. 3. 2 Nález QEEG a PET u depresivních pacientů

Nález QEEG u deprese

V nejnovější studii Leuchtera et al. (2012) byla pomocí QEEG sledována klidová funkční konektivita u 121 nemedikovaných depresivních jedinců a 37 zdravých kontrol, cílem studie bylo potvrdit předchozí nález funkčně-zobrazovacích studií v oblasti narušení konektivity. U depresivních pacientů v porovnání s kontrolami bylo zjištěno signifikantní navýšení koherencí v pásmech delta, theta, alfa i beta, s nejvýznamnějšími změnami ve frontální oblasti. U depresivních pacientů bylo nalezeno v pásmech theta a alfa zvýšení koherencí mezi frontálními a temporálními či parietookcipitálními oblastmi, v pásmu beta pak zvýšení koherencí mezi oblastí dorzolaterálního temporálního kortexu (DLPFC) a temporálními oblastmi. Autoři interpretují své nález jako snížení selektivity v klidové funkční konektivě u deprese, poukazují ve světle svých nálezů na nový kontext interpretace předchozích nálezů změn ve frontálním alfa výkonovém spektru u deprese (Bruder et al., 1997; Debener et al., 2000; Henriques et al., 1991; von Stein et al., 2000).

Nález PET u deprese

Předchozí PET a SPECT (single-photon emission computed tomography) studie u depresivních nemocných prokázaly zvýšení i snížení metabolismu u depresivních pacientů převážně v oblasti prefrontální kůry (PFC), v cingulu a hippocampu (Kennedy et al., 1997; Mayberg et al., 1997a; 1999; 2003; Drevets et al., 1997; 1998; Videbech et al., 2000). V několika studiích bylo po léčbě antidepresivy potvrzeno snížení prefrontální kortikální perfúze (Nobler et al., 1994; Drevets et al., 1998; Brody et al., 2001; Saxena et al., 2002). Ve studii Baxtera et al. (1989) korelovalo snížení vychytávání ¹⁸FDG v oblasti levého anterolaterálního prefrontálního kortexu (anterolateral prefrontal cortex, ALPFC) s mírou depresivity hodnocené pomocí Hamiltonovy stupnice pro depresi a po užívání antidepresiv došlo opět k jeho navýšení.

Na základě těchto nálezů převažuje hypotéza, že depresivní symptomy jsou důsledkem dysfunkce limbických a frontálních oblastí, a pozitivní odpověď na léčbu je doprovázena recipročními změnami mozkového metabolismu v těchto oblastech.

Frontální theta aktivita u depresivních pacientů v kontextu nálezů neurozobrazovacích studií

Předchozí studie EEG/ MEG (Asada et al., 1999) a EEG/ PET (Pizzagalli et al., 2003) poukázaly na to, že frontální theta aktivita odráží aktivitu předního cingula, tyto údaje jsou podpořeny nedávnou studií EEG a default mode fMRI (Scheeringa et al., 2008). Abnormity v oblasti předního cingula u pacientů s poruchou nálady byly již dříve popsány ve studiích pomocí strukturální MRI (Hajek et al., 2008) a PET (Drevets et al., 1997). Respondéři a nonrespondéři vůči antidepresivní terapii vykazovali rozdíly ve frontální theta aktivitě sledované pomocí EEG (Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001), v glukózovém metabolismu (Mayberg et al., 2000) a prokrvení dle fMRI (Greicius et al., 2007; Chen et al., 2007) nebo SPECT (Langguth et al., 2007).

V předchozích studiích bylo popsáno spojení poklesu theta prefrontální kordance s predikcí antidepresivní odpovědi jak na léky (Bares et al. 2008, 2007, 2006; Cook et al., 2002, 2005), tak i na rTMS (Kopeček et al., 2007). Vzestup prefrontální theta kordance byl spjat s pozdější odpovědí na placebo (Leuchter et al., 2002) nebo dissimulací (Kopeček et al., 2007).

Původní práce domácích autorů využívající LORETA ve výzkumu neurobiologického korelátu antidepresivní odpovědi:

Brunovský M., Bareš M., Kopeček M., Stopková P., Novák T., Krajča V., Závěšická L., Tišlerová B., Šóš P.: The response-specific changes in EEG tomography (LORETA) after 1 and 4 weeks of treatment in patients with drug-resistant depression. Psychiatrie 2006;10(Suppl.3):71-79.

Cílem naší práce bylo přezkoumání rozdílů v distribuci mozkové elektrické aktivity nemocných s rezistentní depresivní poruchou v závislosti na čase (po 1 a 4 týdnech léčby) a odpovědi na léčbu.

25 pacientů s rezistentní depresivní poruchou bylo vyšetřeno klinicky a pomocí EEG na začátku, po 1 týdnu a po 4 týdnech nové antidepresivní léčby (různé skupiny

antidepresiv, rTMS). LORETA analýza byla spočtena pro rozdíly jednotýdenních a čtyřtýdenních léčebných efektů u respondérů a nonrespondérů (párové t-testy).

Po jednom týdnu léčby došlo u respondérů ke zvýšení excitačních proudových hustot (beta pásmo) v oblasti zadního cingula a insuly, zatímco nonrespondéři vykazovali jejich snížení v oblasti zadního cingula a zvýšení v subgenuální části předního cingula. Po 4 týdnech léčby došlo ke zvýšení inhibičních procesů v paralimbické oblasti a v rostrální části předního cingula (respondéři) a v oblasti zadního cingula (nonrespondéři). Zvýšení excitačních procesů bylo přítomné v rozsáhlejších neokortikálních oblastech u respondérů, zatímco u nonrespondérů došlo k jejich poklesu v pravé parietální oblasti.

Výsledky naší studie naznačují existenci statisticky významných změn neuronální elektrické aktivity po 1 a 4 týdnech antidepresivní léčby. Zdá se, že tyto změny souvisí mnohem více s typem odpovědi na léčbu než s typem použité antidepresivní léčby.

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. Psychological Medicine, 2010 Sep;40(9):1443-51.

Řada předchozích studií demonstrovala pokles prefrontální theta kordance po jednom týdnu antidepresivní léčby jako prediktor klinického zlepšení. Ketamin, nekompetitivní antagonist N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, má jedinečný, rychlý antidepresivní efekt, nicméně jeho vliv na theta kordanci není znám.

Ve dvojité slepé, cross-over, placebem kontrolované studii jsme sledovali vliv akutního podání ketaminu (0,54 mg/kg po dobu 30min) na změnu theta kordance u skupiny 20 zdravých dobrovolníků.

Ketaminová infúze indukovala pokles prefrontální theta kordance a vzestup centrální theta kordance po 10 a 30 minutách. Změna prefrontální theta kordance korelovala s hladinou ketaminu a norketaminu v krvi po 10 minutách ketaminové infúze.

Naše data poukazují na to, že ketaminová infúze okamžitě indukuje změny podobné pozvolným změnám navozeným monoaminergními antidepresivy. Redukce theta kordance by mohla být markerem a prediktorem rychle působícího antidepresivního efektu ketaminu a tato hypotéza by mohla být testována na depresivních pacientech léčených ketaminem.

3. 4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace mozku (rTMS) je neinvazivní metoda, která indukuje depolarizaci neuronálních membrán a následně i funkční změny v jednotlivých oblastech mozkové kůry (Barker et al., 1985). Efekt rTMS závisí na intenzitě magnetického pole, lokalizaci stimulů a jejich frekvenci (Georgie et al., 2002). Nízkofrekvenční rTMS ($\leq 1\text{Hz}$) inhibuje korovou excitabilitu a vede k oslabení synaptického přenosu (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1999).

3. 4. 1 Principy rTMS

Princip rTMS vychází ze zákona elektromagnetické indukce. Časově proměnlivý elektrický proud v elektromagnetické cívce generuje pulzy magnetického pole v trvání mikrosekund (obvykle 100-250 μs , intenzita 1-4 T), které je kolmé ke směru procházejícího proudu. Magnetické pole snadno proniká biologickými tkáněmi a jeho intenzita klesá se vzdáleností od cívky. V cílové tkáni (kortexu) jsou následně generovány sekundární elektrické proudy, které jsou kolmé k směru magnetického pole (tj. rovnoběžné s směrem původního elektrického proudu, ale opačného směru), a které ovlivňují populace neuronů v objemu několika cm^3 pod cívkou (dosah cca 2-3 cm od cívky) (Hallett and Chokroverty, 2005). Konečným efektem je tedy elektrickým polem navozená depolarizace neuronů s následnou indukcí akčního potenciálu, který se poté šíří obvyklým způsobem (Post and Keck, 2001).

Frekvence aplikovaných stimulů je jedním z rozhodujících parametrů magnetické stimulace. Pro rTMS s frekvencí $\leq 1\text{Hz}$ se užívá název *nízkofrekvenční rTMS* (NF-rTMS), pro stimulaci s frekvencí $>1\text{Hz}$ (obvykle 5-20Hz) *vysokofrekvenční rTMS* (VF-rTMS).

Intenzita magnetického pole je obvykle uváděna v % maximálního výkonu rTMS přístroje. Individuální nastavení intenzity se vzhledem k interindividuálním anatomickým a fyziologickým rozdílům stanovuje dle individuálního *motorického prahu*, což je nejnižší intenzita magnetické stimulace motorického kortexu, která je schopná vyvolat malý motorický evokovaný potenciál (MEP) měřený elektromyografem (EMG) v cílovém svalu (obvykle jde o malé svaly ruky) konkrétního jedince.

3. 4. 2 Metodika rTMS

Uvedená základní metodika rTMS byla použita ve studii 2 (Horacek et al., 2007) a studii 3 (Kopecek et al., 2011), jejichž cíle a výsledky jsou podrobněji rozepsány v empirické části dizertační práce. Další podrobnosti stimulace (počet sezení, pulzů, lokalizace aplikace) jsou popsány u každé studie zvlášť.

Použili jsme stimulátor Magstim Super Rapid (Magstim, Whitland, UK) se vzduchem chlazenou, osmičkovou, 70 mm cívkou. Motorický práh byl nastaven jako nejnižší intenzita dostačující k vyvolání 5 a více elektromyografických odpovědí (EMG, Neurosign 400) $\geq 50 \mu\text{V}$ při použití 10ti pokusů (Rossini et al., 1994).

3. 4. 3 Léčebné využití rTMS u deprese a schizofrenie

Předpokládá se, že podkladem přetrvávání změn po skončení rTMS je spojeno s mechanismy podobnými *dlouhodobé potenciaci* (long-term potentiation, LTP) a *dlouhodobé depresi* (long-term depression, LTD), tedy změny v *synaptické plasticitě* (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

Zatím poslední metaanalýza účinnosti rTMS u duševních poruch shrnuje výsledky studií u deprese, u obsedantně kompulzivní poruchy a schizofrenie (Slotema et al., 2010). Práce dále informuje o existenci jednotlivých rTMS studií s negativními nebo nedostatečně signifikantními výsledky u panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy, mentální bulimie, mánie a bipolární deprese.

Léčebné využití rTMS u deprese

Z duševních poruch byla rTMS zkoušena především v léčbě depresivní poruchy, kde již byly publikovány výsledky metaanalýz dosavadních studií potvrzující mírný až středně významný klinický efekt (Kozel a George, 2002, Martin et al., 2003, Gross et al., 2007). Na základě těchto výsledků byla rTMS schválena jako léčebná metoda pro depresivní poruchu v některých zemích včetně ČR.

rTMS bylo v indikaci léčby deprese zkoušeno jako monoterapie proti placebo (sham) stimulaci, jako augmentační strategie k pokračující léčbě antidepressivy nebo jako augmentační strategie souběžně s nasazením nového antidepressiva. Nejčastěji byla použita VF-rTMS nad levým prefrontálním kortexem (PFC), v méně případech byla testována

účinnost NF-rTMS nad pravým PFC. rTMS bylo dále srovnáváno s elektrokonvulzivní terapií (ECT).

Účinnost rTMS v léčbě deprese je hodnocena jako srovnatelná s výsledky při léčbě antidepressivy. Nejlepších výsledků v léčbě deprese (tzn. rozdílu proti falešné stimulaci) bylo dosaženo ve studiích s rTMS v monoterapii a ve studiích, ve kterých nebyli zařazeni depresivní pacienti s psychotickými příznaky (Slotema et al., 2010). Při srovnání účinnosti VF-rTMS nad levým PFC a NF-rTMS nad pravým PFC sice druhá strategie dosahovala lepšího výsledku, ale pro menší počet studií rozdíl nebyl signifikantní. Při srovnání s ECT dosáhla rTMS horších výsledků.

Srovnatelnou účinnost rTMS a AD potvrdila i čtyřtýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie prováděná na našem pracovišti porovnávající účinnost NF-rTMS (1Hz, 100%MP, 600 pulzu na sezení, 20 sezení) a venlafaxinu (v dávce 150-375mg) v léčbě depresivních pacientů (n=60), kteří dostatečně neodpověděli na předchozí AD léčbu (Bares et al., 2009).

Léčebné využití rTMS u schizofrenie, resp. ovlivnění auditivních halucinací

První studie ověřující účinnost rTMS u pacientů se schizofrenií byly publikovány koncem 90.let minulého století (Feinsod et al., 1998). S ohledem na předpoklad zvýšené aktivity v oblasti levé temporoparietální sluchové a řečové kůry publikoval Hoffman et al. (2000) první práci poukazující na účinnost 1Hz rTMS v léčbě sluchových halucinací u schizofrenie, a to s intenzitou stimulace menší, než je motorický práh. Tyto slibné výsledky byly replikovány při prodloužení trvání stimulace na dva týdny (d'Alfonso et al., 2002) a při použití vyšší intenzity magnetického pole (Hoffman et al., 2003; Lee et al., 2005; Hoffman et al., 2005; Jandl et al., 2006). Naopak, účinek rTMS nebyl replikován ve studiích s délkou léčby do 5 dnů (McIntosh et al., 2004; Schonfeldt-Lecuona et al., 2004) nebo pokud byla použita podprahová intenzita magnetického pole (Saba et al., 2006; Fitzgerald et al., 2005).

Hodnocení elektrofyziologických změn pomocí QEEG navozených při terapii rTMS je předmětem studie 2 a 3 (Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011), jejichž cíle a výsledky jsou podrobně rozepsány v empirické části.

Hodnocení metabolických změn pomocí ¹⁸FDG PET navozených terapií rTMS je předmětem studie 2 (Horacek et al., 2007), jejíž cíle a výsledky jsou podrobně rozepsány ve speciální části.

3. 4. 4 Výzkumné využití rTMS

Význam QEEG při výzkumném využití rTMS je převážně v zachycení bezprostředního vlivu indukovaného elektrického pole na lokální korovou excitabilitu a šíření výboje do vzdálenějších oblastí.

Původní práce domácích autorů využívající rTMS jako výzkumnou metodu:

Tišlerová B, Kopeček M, Audrlický J, Šoš P, Brunovský M, Horáček J. Změny rozložení elektrické aktivity mozku (LORETA) po rTMS mozečku (Abstract). Psychiatrie 2008;12(Suppl. 1):41.

V předchozích studiích byly opakovaně detekovány změny elektrické aktivity mozku po rTMS mozečku. Předpokládali jsme, že rTMS mozečku ovlivní elektrickou aktivitu levého prefrontálního kortexu. Cílem naší studie bylo zjistit, zda 1Hz a 10Hz rTMS pravé hemisféry mozečku budou mít na frontální elektrickou aktivitu opačný vliv.

Studie se zúčastnilo 10 praváků, mužů, rTMS probíhala ve dvou sezeních, 10 min 1Hz rTMS a 10 min 10Hz rTMS (oboje celkem 600 pulzů, aplikace nad pravou cerebellární hemisférou- tj. 1cm pod protuberancia occipitalis externa a 2cm doprava). Před a po aplikaci rTMS bylo natočeno 31-kanálové EEG. 3D distribuce elektrické aktivity byla hodnocena pomocí metody LORETA.

Po 1Hz rTMS pravé hemisféry mozečku jsme našli pokles proudových hustot v pásmech alfa2, beta1, beta2 and beta3 především nad levou frontální kůrou, včetně mediální části frontální kůry a předního cingula ($p < 0.01$). Po 10Hz rTMS jsme našli pokles proudových hustot ve frontálních oblastech v pásmech delta, theta and alfa1 oboustranně, více vlevo ($p < 0.01$).

Naše výsledky poukazují na možnost ovlivnění frontální kortikální aktivity pomocí mozečkové rTMS a naznačují opačný vliv 1Hz a 10Hz rTMS (pokles proudových hustot v rychlejších frekvenčních pásmech po 1Hz a v pomalejších frekvenčních pásmech po 10Hz rTMS).

4 Speciální část – soubor 4 původních vědeckých prací

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;58:1-10. (IF 2008: 1,752)

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. (IF 2007:1,992)

Kopeček M, Kohútová B, Bareš M, Novák T, Stopková P, Šóš P, Brunovský M.:

Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy.

Psychiatrie 2011;15(Suppl. 2):65-69.

Kopecek M, Tislerova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, Brunovsky M.:

QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report.

Neuro Endocrinol Lett. 2008 Jun;29(3):295-302. (IF 2008: 1,359)

4.1 Studie 1

Změny elektrické aktivity mozku (LORETA) u nemedikovaných schizofrenních pacientů a u pacientů medikovaných atypickými antipsychotiky.

Autoři: Tišlerová Barbora, Brunovský Martin, Horáček Jiří, Novák Tomáš, Kopeček Miloslav, Mohr Pavel, Krajča Vladimír

4.1.1 Souhrn studie 1

Cílem naší práce bylo zjistit změny v distribuci neuronální elektrické aktivity u skupiny schizofrenních pacientů, kteří dosud antipsychotika neužívali (antipsychotic-naive) a u nemocných léčených klozapinem, olanzapinem a risperidonem.

Do studie jsme zahrnuli 41 pacientů se schizofrenií (antipsychotic-naive = 11; klozapin = 8; olanzapin = 10; risperidon = 12) a 20 zdravých kontrol. LORETA (low-resolution brain electromagnetic tomography, Pascual-Marqui et al. 1994; 1999) byla hodnocena z 19ti kanálového EEG pro frekvenční pásma delta, theta, alfa1, alfa2, beta1, beta2 a beta3. Porovnávali jsme antipsychotic-naive pacienty se skupinou zdravých kontrol a se skupinami medikovaných pacientů.

(1) Srovnáním antipsychotic-naive pacientů se zdravými kontrolami byl nalezen generalizovaný nárůst proudové hustoty v pomalých delta a theta frekvencích v oblasti fronto-temporo-okcipitálního kortexu, především v temporo-limbických strukturách, nárůst v alfa1 a alfa2 v temporálním kortexu a nárůst v beta1 a beta2 v temporo-okcipitálních a zadních limbických strukturách. (2) Porovnáním pacientů medikovaných klozapinem s antipsychotic-naive skupinou došlo k nárůstu v delta a theta frekvencích v oblasti předního cingula a mediálního frontálního kortexu a pokles v alfa1 a beta2 okcipitálně. (3) Porovnáním pacientů medikovaných olanzapinem s antipsychotic-naive skupinou byl nalezen nárůst v pásmu theta v předním cingulu, pokles v alfa1, beta2 a beta3 v okcipitálních a zadních limbických strukturách a pokles v beta3 ve frontotemporální kůře a předním cingulu. (4) Porovnáním pacientů medikovaných risperidonem s antipsychotic-naive skupinou nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly.

Naše výsledky u antipsychotic-naive pacientů jsou v souladu s dosavadními nálezy funkčních zobrazovacích metod. Výsledky u pacientů medikovaných klozapinem a olanzapinem v porovnání s antipsychotic-naive skupinou mohou poukazovat na možný kompenzační mechanismus v neurobiologickém podkladu schizofrenie. Negativní

výsledky obdržené při srovnání pacientů medikovaných risperidonem s antipsychotic-naive pacienty mohou souviset s odlišným farmakodynamickým mechanismem risperidonu.

4. 1. 2 Úvod studie 1

Studie zaměřená na změny v 3D prostorové distribuci elektrické aktivity mozku u schizofrenních pacientů léčených různými typy antipsychotik nebyla dosud publikována. Cílem naší práce bylo zjistit změny v distribuci neuronální elektrické aktivity (proudových hustot) u skupiny schizofrenních pacientů, kteří dosud antipsychotika neužívali (antipsychotic-naive) a u nemocných léčených klozapinem, olanzapinem a risperidonem. Na základě dosavadních nálezů jsme předpokládali, že antipsychotiky dosud neléčení schizofrenní pacienti budou vykazovat nárůst proudových hustot v pomalých frekvenčních pásmech, a to především ve frontálních a temporo-limbických strukturách. U medikovaných pacientů jsme předpokládali nárůst v pomalých frekvenčních pásmech a vliv atypických antipsychotik na distribuci elektrické aktivity ve frontálních oblastech.

4. 1. 3 Metodika studie 1

Charakteristika souboru

Do studie jsme zahrnuli 41 pacientů se schizofrenií, praváků, hospitalizovaných v Psychiatrickém centru Praha (22M/19F; věk medián - 26.0, mezikvartilové rozpětí 22.0-32.0) s diagnózou Paranoidní schizofrenie nebo Akutní přechodná psychotická epizoda s příznaky schizofrenie (F 20.0 nebo F23.1 dle MKN-10, WHO, 1993). Pacienti s první psychotickou epizodou, kteří dosud neužívali žádná antipsychotika, byli zařazeni do tzv. antipsychotic-naive skupiny. Pro ostatní pacienty byla hlavní podmínkou zařazení do studie monoterapie antipsychotikem. Všichni účastníci studie užívali pouze jeden typ antipsychotika a neužívali žádnou jinou psychotropní medikaci (např. benzodiazepiny, antidepressiva, anticholinergika nebo stabilizátory nálady). Minimální délka trvání stabilní monoterapie byla jeden měsíc. Medikovaní pacienti byli rozděleni do skupin na základě druhu antipsychotika, které užívali (klozapin, olanzapin, risperidon). Pacienti s patologickým EEG nálezem byli vyloučeni, stejně jako pacienti s jinou psychiatrickou či neurologickou komorbiditou (např. pacienti s anamnézou zneužívání návykových látek, závislosti, epilepsie či poranění hlavy). Sběr dat proběhl v letech 2003 až 2006.

Kontrolní skupinu tvořilo 20 zdravých dobrovolníků, praváků (10M/10F; věk-medián 26.0, mezikvartilové rozpětí 25.0-28.0). Vstupními kritérii byla pravorukost, negativní psychiatrická rodinná anamnéza, odpovídající věk a EEG nálezy bez patologických změn. Tato studie byla schválena Etickou komisí Psychiatrického centra Praha a všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla uskutečněna v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace.

EEG a LORETA

Podrobná EEG a LORETA metodika je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 1. 2 Metodika qEEG.

EEG data byla hodnocena z 10ti minutového klidového záznamu vícekanálového EEG (19 elektrod ve standardním rozložení), kde bylo vizuálně selektováno 20 dvouvteřinových epoch bez kontaminace biologickými a technickými artefakty. Následně byla provedena qEEG-LORETA analýza těchto bezartefaktových úseků.

Statistická porovnávání LORETA proudových hustot byla provedena srovnáním následujících skupin subjektů: 1. antipsychotic-naive skupina vs. zdravé kontroly; 2. clozapinem léčení pacienti vs. antipsychotic-naive skupina; 3. olanzapinem léčení pacienti vs. antipsychotic-naive skupina; 4. risperidonem clozapinem léčení pacienti vs. antipsychotic-naive skupina.

Statistická analýza

Demografická a klinická charakteristika čtyř skupin pacientů a jedné skupiny zdravých kontrol jsou udávána v mediánech a mezikvartilovém rozpětí (IQR). Rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly získány pomocí chí kvadrát testu a Kruskal-Wallisova testu analýzy variance. Signifikantní statistické rozdíly byly identifikovány pomocí Kruskal-Wallisova testu ($p < 0.05$), pro porovnávání dvou různých skupin byl použit Wilcoxonův dvouvýběrový test s Bonferroniho korekcí pro vyrovnání hodnot p pro mnohočetné srovnávání. Statistická analýza byla získána použitím Statistica 7.0 (Statsoft Inc.).

Statistická analýza LORETA dat byla provedena za pomoci nepárových t-testů log-transformovaných LORETA výkonových spekter. Výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnání za použití tzv. nonparametrického single-threshold testu, vytvořeného na základě teorie randomizace a permutace (Holmes et al., 1996). Voxely s nejvýznamnějším rozdílem proudových hustot v jednotlivých frekvenčních pásmech (ve

srovnání s kontrolami) pak byly charakterizovány x, y, z koordinátami v Talairachově prostoru (hemisféra, lalok, gyrus, Brodmanova area).

4. 1. 4 Výsledky studie 1

Pacienti ani kontroly se signifikantně nelišili v pohlaví, věku ani stupni vzdělání. Statisticky signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani v délce léčby nebo v klinickém hodnocení (Clinical Global Impression Scale, CGI). Délka trvání nemoci byla signifikantně delší u klozapinové skupiny, protože klozapin je indikován u pacientů, kteří na předchozí léčbu neodpověděli. CGI škála byla signifikantně vyšší v antipsychotic-naive skupině, protože u těchto pacientů dosud nebyla zahájena léčba. Počet pacientů s diagnózou F23.1 byl signifikantně vyšší v antipsychotic-naive skupině, a to z důvodu, že v této skupině byli zahrnuti pacienti s první psychotickou epizodou. Podrobná demografická a klinická data účastníků studie včetně průměrných dávek léků jsou znázorněna v Tabulce 1.

Srovnáním **antipsychotic-naive pacientů se zdravými kontrolami** byl nalezen signifikantní nárůst proudové hustoty ve frekvenčních pásmech delta, theta, alfa1, alfa2, beta1 a beta2. Dále byl nalezen globální nárůst proudové hustoty v delta pásmu nad celým kortexem, s maximem v temporo- limbických strukturách vpravo. V pásmech theta a alfa1 jsme našli nárůst v temporo- limbických strukturách. V alfa2 pásmu byl pozorován signifikantní nárůst proudové hustoty v pravém temporálním kortexu a v pásmech beta1 a beta2 nárůst v temporo-okcipitálních a zadních limbických strukturách. Vzhledem k masivnímu nárůstu proudových hustot na apriori stanovené hladině významnosti $p=0.05$, jsme pro stanovení rozdílů mezi oběma skupinami použili více konzervativní práh ($p<0,01$ po korekci pro mnohočetné srovnávání (Tabulka2, Obrázek 1).

U **pacientů medikovaných klozapinem** ve srovnání s **antipsychotic-naive skupinou** byl zjištěn signifikantní nárůst proudové hustoty ve frekvenčních pásmech delta a theta v oblasti předního cingula a mediálního frontálního kortexu a signifikantní pokles proudové hustoty v pásmech alfa1 a beta2 v temporo-okcipitálních strukturách. Všechny voxely, které dosáhly kritického prahu $p<0.05$ po korekci pro mnohočetné srovnávání, jsou znázorněny v Tabulce 3.

Pacienti **medikovaní olanzapinem** se od **antipsychotic-naive skupiny** lišili v nárůstu proudových hustot v theta pásmu v oblasti předního cingula a mediálního frontálního kortexu. Signifikantní pokles proudové hustoty byl zjištěn ve frekvenčních

pásmech alfa1, beta2 a beta3 v okcipitálních a zadních limbických strukturách a v pásmu beta3 v předním cingulu a frontotemporální kůře. Všechny voxely, které dosáhly kritického prahu $p < 0.05$ po korekci pro mnohočerné srovnávání, jsou znázorněny v Tabulce 4.

Porovnáním **pacientů medikovaných risperidonem s antipsychotic-naive skupinou** jsme nenalezli žádné signifikantní rozdíly v rozložení proudových hustot.

4. 1. 5 Diskuze a závěr studie 1

V naší studii jsme sledovali rozdíly v rozložení elektrické aktivity u schizofrenních pacientů, kteří dosud žádná antipsychotika neužívali (antipsychotic-naive) a u pacientů, kteří užívali klozapin, olanzapin, nebo risperidon.

Výsledky srovnání antipsychotic-naive skupiny se zdravými kontrolami jsou v částečném souladu s ostatními QEEG a funkčními neurovizuálními studiemi (Mientus et al., 2002; Pascual-Marqui et al., 1999; Frith et al., 1997; Liddle et al., 1997). Nárůst proudových hustot ve frekvenčních pásmech delta a theta ve frontálním a temporo-limbicko-okcipitálním kortexu naznačuje sníženou funkční aktivitu v předních mozkových oblastech (hypofrontalitu). Tento nálezn je odpovídající konceptu glutamatergí dysfunkce u schizofrenie, prokázané redukcí denzity dendritů, synaptozomů a synaptofyzinu pyramidových buněk prefrontálního kortexu (Glantz et al. 2000, Bartzokis et al., 2002; Weinberger et al., 2001).

Nárůst hodnot v pomalých frekvenčních pásmech (delta) je opakovaným nálezem v QEEG studiích porovnávajících schizofrenní pacienty se zdravými subjekty. Výsledek LORETA studie (Mientus et al., 2002) u 19 nemedikovaných schizofreniků ukázal generalizovaný nárůst delta aktivity nad celým kortexem, především v oblasti předního cingula a temporálního laloku. Přestože pacienti v této studii byli bez medikace (medication-free), a nikoli antipsychotic-naive, naše nálezy jsou v souladu s výsledky této studie. Pascual-Marqui (1999) pomocí software LORETA ve své studii u 9 antipsychotic-naive pacientů s první epizodou schizofrenie našel delta nárůst v anteriorních oblastech, anterior-inferiorní pokles theta a alfa a posterior-superiorní pravostranný nárůst v beta1, beta2 a beta3 frekvenčních pásmech. Obdobně tomu jsme v naší studii našli frontální nárůst proudové hustoty v delta pásmu a nárůst v beta pásmu v zadních oblastech, přesto se naše výsledky liší v theta a alfa pásmu. Jedním z možných vysvětlení může být, že změny

ve frekvenčních pásmech alfa a theta jsou úzce spjaty se stavem bdělosti, pozornosti a relaxace, spíše než s psychopatologií samotnou.

Nálezy funkčních zobrazovacích studií (PET, SPECT) u schizofrenních pacientů opakovaně předkládají změny v obdobných oblastech mozku, ve kterých jsme v naší studii našli změny distribuce elektrické aktivity, především pak se jedná o oblast předního kortexu (hypofrontalitu) a temporo-limbické oblasti (Frith et al., 1997; Liddle et al., 1997). Při porovnání schizofrenních pacientů léčených klozapinem a olanzapinem s antipsychoticko-naive skupinou jsme našli obdobné výsledky – nárůst v pomalých frekvenčních pásmech v oblasti předního cingula a mediálního frontálního kortexu. Tyto nálezy jsou v souladu s anatomickými i funkčními studii u schizofreniků, které konzistentně popisují změny v objemu a metabolismu předního cingula v souvislosti s léčbou atypickými antipsychotiky (Gross et al., 2004; Veiga et al., 2003; Lahti et al., 2004, 2005; McCormick et al., 2005).

V další LORETA studii (Veiga et al., 2003), sledující 25 chronicky medikovaných pacientů se schizofrenií, byl nalezen nárůst v pásmech delta a theta, lokalizovaný v pravém středním frontálním gyru, pravém dolním frontálním gyru a pravé inzule, dále pak bilaterálně v předním cingulu. Nutno podotknout, že pouze dva pacienti v této studii užívali atypická antipsychotika, ostatní byli léčeni klasickými. Jiná prospektivní longitudinální QEEG studie sledovala u 16 schizofrenních pacientů změny indukované medikací klozapinem (Gross et al.). Po třech týdnech medikace klozapinem byl nalezen signifikantní nárůst v theta pásmu v oblastech fronto-centrálních elektrod. Tyto elektrody snímají elektrickou aktivitu frontálního kortexu, včetně předního cingula.

Dosavadní QEEG nálezy sledující vliv antipsychotik u zdravých dobrovolníků ukázaly tlumící efekt v porovnání s placebem (Saletu et al., 2006; Galderisi et al., 1996; Hubl et al., 2001; Yamada et al., 2004). Studie na zdravých dobrovolnících (Hubl et al.) našla nárůst elektrické aktivity v theta pásmu a pokles v pásmech alfa2 a beta po jednorázové dávce olanzapinu, v jiné studii (Yamada et al., 2004) byl nalezen nárůst v delta pásmu u zdravých dobrovolníků rovněž po jednorázovém podání olanzapinu a v jiné studii na zdravých dobrovolnících (Galderisi et al., 1996) byl po podání klozapinu nalezen nárůst v delta a theta a pokles v alfa a beta pásmu.

Úloha předního cingula v patofyziologii schizofrenie byla popsána ve funkčních (PET) (Lahti et al., 2004, 2005), volumetrických (McCormick et al., 2005; Kopelman et al., 2005), ale také v elektrofyziologických (LORETA) studiích (Fallgatter et al., 2003; Mulert et al., 2001). MRI studie (McCormick et al., 2005) provedená u 31 antipsychoticko-naive schizofreniků našla pozitivní korelaci mezi zvýšením objemu předního cingula a

vlivu klasických antipsychotik v čase (o 2-3 roky později), zatímco zvýšený vliv atypických antipsychotik koreloval se snížením objemu předního cingula. V jiné MRI studii byla nalezena pozitivní korelace mezi zvýšením objemu cingula a užíváním typických antipsychotik (Kopelman et al., 2005). V PET studii (Lahti et al., 2004) bylo pozorováno, že klozapin, nikoli pak haloperidol, normalizuje prokrvení (rCBF - regional cerebral blood flow) předního cingula u schizofreniků v průběhu kognitivní úlohy. Novější PET studie téhož autora (Lahti et al., 2005) poukazuje na zvýšení rCBF v předním cingulu a temporálním kortexu po podání jednorázové dávky olanzapinu u nemedikovaných schizofreniků. Nálezy elektrofyziologických LORETA studií ukazují na sníženou aktivaci v oblasti předního cingulárního gyru u pacientů se schizofrenií (Fallgatter et al., 2003; Mulert et al., 2001).

Absence haloperidolu a jiných klasických antipsychotik je limitujícím faktorem naší studie. Důvodem absence těchto pacientů je, že hlavním vstupním kritériem do studie byla monoterapie antipsychotikem, přičemž monoterapie haloperidolem již není v současné době součástí běžných léčebných postupů.

Při porovnání skupiny pacientů medikovaných risperidonem s antipsychotic-naive skupinou nebyly nalezeny žádné signifikantní změny - toto může souviset s jeho odlišným mechanismem účinku. Významné rozdíly mezi klozapinem a olanzapinem na jedné straně a risperidonem na straně druhé mohou souviset s mechanismy účinku obou skupin léků. Risperidon je charakterizován vysokou selektivitou k dopaminovým D2 a serotoninovým 5-HT2A receptorům. Klozapin a olanzapin jsou zástupci skupiny antipsychotik označované jako multireceptoroví antagonisté (MARTA), která vykazuje slabší afinitu k D2 receptorům, ale kromě toho mají zástupci této skupiny afinitu k dalším systémům - cholinergnímu, histaminergnímu, 5-HT1A, 5-HT2C, a dalším (Horáček et al., 2006). Risperidon i MARTA antipsychotika sdílejí srovnatelný antipsychotický účinek, ale liší se vzájemně v indukci neuroplastických změn, zprostředkovaných neurotrofickým faktorem BDNF (brain derived neurotrophic factor). Po podávání risperidonu u potkanů byla nalezena snížená produkce mRNA pro BDNF v hipokampu a oblastech orbitálního kortexu. Na druhé straně, chronické podávání olanzapinu vede naopak k navýšení exprese BDNF (Bai et al., 2003; Angelucci et al., 2000). V souladu s tímto nálezem, vede užívání olanzapinu k pozitivním volumetrickým změnám u pacientů se schizofrenií (Okugawa et al., 2007). Stojí za zmínku, že 5-HT2A antagonismus jako takový vede k vyšší produkci BDNF (Chlan-Fourney et al., 2002; Vaidya et al., 1999), a naopak, D2 antagonismus vede k redukci BDNF (Meredith et al., 2004). Tato skutečnost vysvětluje BDNF-stimulující účinek olanzapinu a klozapinu. Risperidon je taktéž silným 5HT2A- antagonistou, ale

vzhledem k jeho současné silné afinitě k D2 receptorům může převládat jeho tlumivý efekt na produkci BDNF. Z tohoto důvodu předpokládáme, že rozdíl v elektrické aktivitě mezi oběma skupiny detekovaný pomocí LORETA by mohl být vysvětlen neuroplastickou charakteristikou antipsychotik ze skupiny MARTA. Tyto neuroplastické změny pak mohou být zodpovědné za inhibiční vliv na mediální frontální kortex, doložený nárůstem v delta a theta frekvencích.

Celkově vzato, porovnáním antipsychotic-naive pacientů se zdravými kontrolami jsme našli generalizovaný nárůst proudové hustoty v pomalých frekvencích, především v temporo-limbických strukturách, který je v souladu s dosavadními funkčními nálezy. Porovnáním pacientů medikovaných klozapinem a olanzapinem s antipsychotic-naive skupinou jsme našli významné změny v nárůstu pomalých frekvencí v oblasti předního cingula a mediálního frontálního kortexu a pokles v rychlých frekvencích okcipitálně. Výsledky u pacientů medikovaných klozapinem a olanzapinem v porovnání s antipsychotic-naive skupinou mohou poukazovat na možný kompenzační mechanismus v neurobiologickém podkladu schizofrenie. Absence detekovatelných změn při srovnání pacientů medikovaných risperidonem s antipsychotic-naive pacienty může souviset s odlišným farmakodynamickým mechanismem risperidonu.

Studie 1 / Tabulka 1

Demografická a klinická data. Data jsou znázorněna jako medián a mezikvartilové rozpětí (IQR).

	Zdravé kontroly (N=20)	Antipsychotici naivě (N=11)	Klozapin (N=8)	Olanzapin (N=10)	Risperidon (N=12)	p value
Pohlaví (Male/Female)	(10/10)	(7/4)	(2/6)	(6/4)	(7/5)	n.s.*
Věk (roky)	26 (25-28)	27 (23.5-31)	26 (25.5-30.5)	24.5 (19-30)	26 (23.5-34)	n.s.**
Délka léčby (měsíce)	–	0	1.5 (1-15)	1 (1-2)	1.5 (1-2)	n.s.** †
Trvání nemoci (měsíce)	–	2 (1-4.5)	24 (12-39)	7.5 (2-12)	4.5 (2-5)	<0.01**
Dávka léku (mg/d)	–	0	312 (231-425)	20 (15-20)	4 (4-4.2)	NA
CGI	–	5 (5-6)	4 (3.75-4)	4 (3.25-4)	3.5 (3-4)	<0.001**
Diagnózy (F20.0/F23.1)	–	3/8	7/1	7/3	6/6	<0.05*
Vzdělání (roky)	16 (15-18)	14 (12-16)	13.5 (12-17)	12 (12-16.5)	12 (11-16.5)	n.s.**

n.s. = non significant; * = chi square test; ** = Kruskal Wallis test; † = zahrnuty byly pouze skupiny medikovaných pacientů; NA = not applicable; CGI = Clinical Global Impression Scale. Tučně jsou znázorněny signifikantní rozdíly po post hoc analýze.

Studie 1 / Tabulka 2

Statisticky signifikantní výsledky ($p < 0.01$) po srovnání antipsychotic-naive skupiny se zdravými kontrolami.

Antipsychotic-naive skupina vs. zdravé kontroly ($p < 0.01$)

Frekvenční pásmo	Brodmannova area	Delta		Theta		Alfa1	
		nárůst	nárůst	nárůst	nárůst	nárůst	nárůst
Korová oblast		Počet voxelů					
		L	R	L	R	L	R
Anterior Cingulate	10, 24, 25, 32	16	16				
Precentral Gyrus	4, 6, 44	13	39				
Inferior Frontal Gyrus	9, 10, 11, 13, 44, 45, 46, 47	70	82	63	1	37	
Medial Frontal Gyrus	9, 10, 11, 25	37	41				
Middle Frontal Gyrus	9, 10, 11, 43, 46, 47	77	89	14		13	
Superior Frontal Gyrus	8, 9, 10, 11	54	61	2		6	
Middle Temporal Gyrus	19, 20, 21, 22, 37, 38, 39	90	97	11	81	8	19
Inferior Temporal Gyrus	19, 20, 21, 37	37	39	6	30	4	4
Superior Temporal Gyrus	13, 21, 22, 38, 39, 41, 42	82	96	19	45	17	19
Transverse Temporal Gyrus	41, 42	3	3				
Insula	13	37	36	14		2	
Middle Occipital Gyrus	18, 19, 37	26	22	19	21		
Inferior Occipital Gyrus	17, 18, 19	9	9	3	8		
Superior Occipital Gyrus	19	4	4	3	4		
Uncus	20, 28, 36, 38	21	21	21	21	3	
Fusiform Gyrus, Sub-gyral	18, 19, 20, 21, 36, 37	58	52	26	13	1	
Parahippocampal Gyrus	27, 28, 30, 34, 35, 36, 37	43	46	15	22		
Cuneus, Precuneus	7, 17, 18, 19, 23, 31	49	49	7	5		
Lingual Gyrus	17, 18, 19	16	15				
Postcentral Gyrus	1, 3, 40, 43	11	35				
Posterior Cingulate	30, 31	5	5				
Inferior Parietal Lobule	7, 39, 40	9	55				
Superior Parietal Lobule	7		11				
Orbital, Rectal Gyrus	11	18	15				
Subcallosal Gyrus	13, 25, 34	8	8	3			
Angular, Supramarginal Gyrus	39, 40	5	18				
Extra-Nuclear	13, 47	4	3	3			
Precentral Gyrus	6, 44			9			

Studie 1 / Tabulka 3

Statisticky signifikantní výsledky ($p < 0.05$) po srovnání skupiny pacientů léčených klozapinem s antipsychotic-naive skupinou.

Klozapin vs. antipsychotic-naive skupina ($p < 0.05$)									
Frekvenční pásmo		Delta nárůst		Theta nárůst		Alfa1 pokles		Beta2 pokles	
Korová oblast	Brodmannova area	Počet voxelů							
		L	R	L	R	L	R	L	R
Anterior Cingulate	24, 31, 32, 33	9	8	6	6				
Cingulate Gyrus	24, 31, 32	15	17	46	46			1	
Paracentral Lobule	4, 5, 6, 31			10	10				
Medial Frontal Gyrus	6, 8, 9	5	5	22	17				
Superior Frontal Gyrus	6, 8	4	6	20	18				
Fusiform Gyrus, Sub-gyral	19, 37						5		13
Parahippocampal Gyrus	19, 27, 30, 35							18	30
Cuneus	17, 18, 19					4	6	15	11
Precuneus	19, 23, 24, 30, 31			3	5			7	5
Middle Occipital Gyrus	18, 19, 37					12	21	14	21
Inferior Occipital Gyrus	17, 18, 19								6
Superior Occipital Gyrus	19					2	4	2	4
Middle Temporal Gyrus	19, 21, 37, 39						23		32
Inferior Temporal Gyrus	18, 19, 37						12		6
Superior Temporal Gyrus	13, 22, 39								14
Lingual Gyrus	18						1		1
Posterior Cingulate	30, 31							4	1
Inferior Parietal Lobule	40								3
Angular, Supramarginal Gyrus	39						1		8

Studie 1 / Tabulka 4

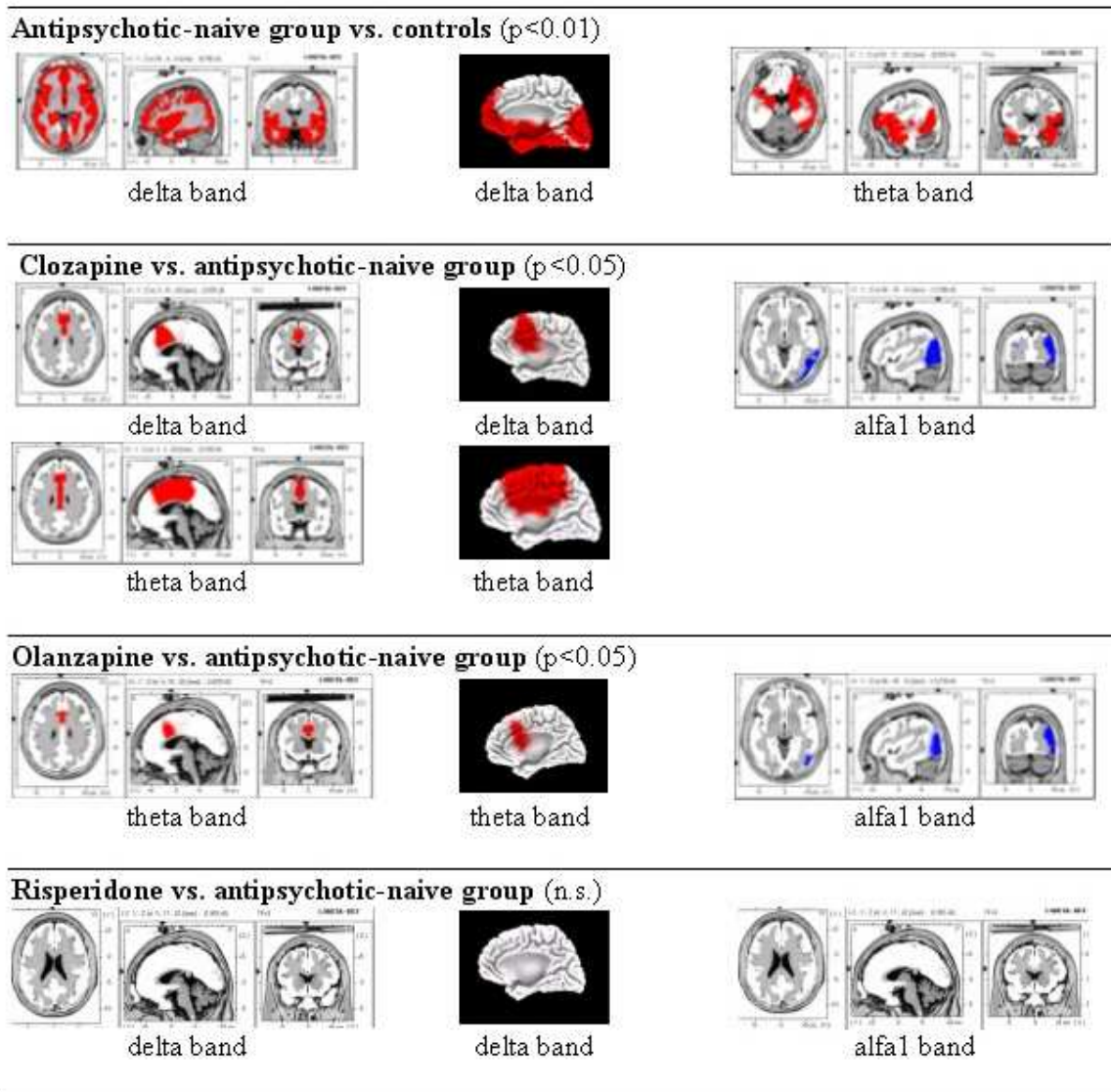
Statisticky signifikantní výsledky ($p < 0.05$) po srovnání skupiny pacientů léčených olanzapinem s antipsychotic-naive skupinou.

Olanzapin vs. antipsychotic-naive skupina ($p < 0.05$)									
Frekvenční pásmo		Theta	Alfa1	Beta2	Beta3				
		nárůst	pokles	pokles	pokles				
		Počet voxelů							
Korová oblast	Brodmannova area	L	R	L	R	L	R	L	R
Anterior Cingulate	24, 31, 32, 33	2	2					12	11
Cingulate Gyrus	24, 31, 32	12	10			2	2	10	9
Medial Frontal Gyrus	6, 8, 9, 25							10	7
Subcallosal Gyrus	25, 34							3	2
Superior Frontal Gyrus	6, 8							2	5
Middle Frontal Gyrus	8							2	
	19, 27, 30, 35, 36,								
Parahippocampal Gyrus	37					18	30	20	20
Fusiform Gyrus, Sub-gyral	19, 20, 37							11	6
Cuneus	17, 18, 19					24	17		
Precuneus	19, 23, 24, 30, 31					23	24		
Middle Occipital Gyrus	18, 19, 37					25	22		
Inferior Occipital Gyrus	17, 18, 19					9	9		
Superior Occipital Gyrus	19					4	4		
Middle Temporal Gyrus	19, 21, 37, 39			19	39	16	35		
Inferior Temporal Gyrus	18, 19, 37			2	3	8			
Superior Temporal Gyrus	13, 22, 39					2	22		1
Lingual Gyrus	18					36	27	10	7
Posterior Cingulate	30, 31					19	25		
Inferior Parietal Lobule	40					1	19		
Angular, Supramarginal Gyrus	39, 40						18		1

Studie 1 / Obrázek 1

Zobrazení výsledků voxel-by-voxel nepárových t-testů kortikálních proudových hustot pomocí software LORETA pro vybraná frekvenční pásma. Jsou prezentovány **výsledky čtyř skupinových srovnání vyšetřovaných subjektů**. Nárůst proudové hustoty je znázorněn červenou barvou, pokles modrou barvou. Barevně jsou znázorněny pouze voxely dosahující určitého statistického prahu (p). Tři na sebe kolmé roviny mozku procházející oblastí s maximální t hodnotou a jsou znázorněny jako X,Y,Z koordináty Talairachova prostoru (graficky jsou na jednotlivých osách znázorněny černým trojúhelníkem).

n.s. = žádné signifikantní rozdíly v rozložení proudových hustot



Související publikace ke studii 1

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;58:1-10.
(IF 2008: 1,752)

Tislerova B, Brunovsky M, Horacek J, Kopecek M: Differences in distribution of brain electrical activity in antipsychotic-naive and olanzapine, clozapine and risperidone treated patients (revealed by LORETA analysis). Abstract. European psychiatry, Vol.21- Suppl. 1. Abstract (14th European Congress of Psychiatry, Nice, France, 4-8 March 2006).

Kohutova (Tislerova) B, Brunovsky M, Horacek J, Novak T, Kopecek M.: LORETA, Atypical Antipsychotics and Schizophrenia. 16th Biennial IPEG (International Pharmacoelectroencephalography Society) Congress. 7.-10. Abstract. October 2010, Prague.

Kohutova (Tislerova) B, Brunovsky M, Horacek J, Novak T, Kopecek M.: LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine, clozapine and risperidone treated schizophrenic patients. In The 14th Biennial Congress of International Pharmacoelectroencephalography Society Training Course/Symposium. Program/Abstracts. Antwerp : IPEG, 2006, p. 61.

Tišlerová B, Brunovský M, Horáček J, Kopeček M. Změny v rozložení elektrické aktivity mozku (QEEG) u schizofrenních pacientů doposud antipsychotiky nemedikovaných a medikovaných olanzapinem, clozapinem a risperidonem (hodnocené pomocí softwaru LORETA) (Abstract). Psychiatrie 2006;10(Suppl. 1):55.

Tišlerová B., Brunovský M., Horáček J., Novák T., Kopeček M., Krajča V.: Změny elektrické aktivity mozku (qEEG-LORETA) u nemedikovaných schizofrenních pacientů a pacientů medikovaných atypickými antipsychotiky (Abstract). Psychiatrie 2009;13(Suppl. 1):30.

4.2 Studie 2

Vliv nízkofrekvenční rTMS na elektromagnetickou tomografii (LORETA) a regionální metabolismus mozku (PET) u schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi.

Autoři: Horáček Jiří, Brunovský Martin, Novák Tomáš, Škrdlantová Lucie, Klírová Monika, Bubeníková–Valešová Věra, Krajča Vladimír, Tišlerová Barbora, Kopeček Miloslav, Španiel Filip, Mohr Pavel, Höschl Cyril

4.2.1 Souhrn studie 2

Sluchové halucinace patří mezi klinicky významné charakteristické příznaky schizofrenie. Opakovaně bylo publikováno, že nízkofrekvenční (≤ 1 Hz) repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) snižuje intenzitu farmakorezistentních sluchových halucinací. Neurozobrazovací studie objasňující vliv rTMS na sluchové halucinace a mechanismus účinku dosud publikována nebyla. Cílem studie bylo zhodnocení distribuce neuronální elektrické aktivity a mozkového metabolismu po aplikaci nízkofrekvenční rTMS u pacientů se sluchovými halucinacemi.

Nízkofrekvenční rTMS (0,9Hz, 100% motorického prahu, 20 min) aplikována nad levým temporoparietálním kortexem, po dobu 10 dnů, u schizofrenních pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi ($n = 12$). Vliv rTMS na mozkovou elektromagnetickou tomografii s nízkým rozlišením (LORETA) a mozkový metabolismus (18 FDG PET) byl hodnocen před a po dvoutýdenní léčbě.

V hodnocení psychopatologie došlo k signifikantnímu zlepšení v celkových a pozitivních příznacích (PANNS) a v halucinačních škálách (HCS, AHRs). rTMS snížila mozkový metabolismus v levém temporálním gyru a přilehlých oblastech a zvýšila metabolismus kontralaterálně a ve frontálních lalocích. Zaznamenali jsme pokles proudových hustot (LORETA) v beta-1 a beta-3 pásmech v levém temporálním laloku, zatímco navýšení proudových hustot jsme zaznamenali v beta-2 pásmu kontralaterálně.

Naše výsledky poukazují na spojení léčebného efektu se snížením metabolismu v kortexu v místě aplikace rTMS, zatímco facilitace metabolismu je propagována transkalosálně a intrahemisferálně. LORETA výsledky jsou v souladu s těmito nálezy, naznačují na vliv neuroplastických změn na funkční lateralitu a zajištění podkladu pro metabolický účinek.

4. 2. 2 Úvod studie 2

Neurozobrazovací studie objasňující vliv rTMS na sluchové halucinace a mechanismus účinku dosud publikována nebyla. Hlavním cílem naší studie bylo detekovat změny v intracerebrální distribuci neuronální elektrické aktivity a změny regionálního mozkového metabolismu po sérii léčby nízkofrekvenční rTMS u pacientů se sluchovými halucinacemi.

Vliv rTMS na regionální mozkový metabolismus byl hodnocen v klidovém stavu před a po dvoutýdenní léčbě ^{18}F FDG PET. Protože EEG signál odráží proudy vznikající díky excitačním a inhibičním postsynaptickým potenciálům (Nunez et al., 2000), lze předpokládat souvislost s mozkovým metabolismem (PET), a následně lze tedy předpokládat, že informace získané oběma metodami budou vzájemně komplementární. Na rozdíl od PETu, kvantitativní EEG má vysoké časové rozlišení (milisekundy), ale prostorové rozlišení je limitováno oblastí plochy elektrod. Použili jsme metodu LORETA k určení elektrofyziologického vlivu léčby rTMS na regionální funkční aktivitu, hodnoceného separátně pro každé frekvenční pásmo se specifickými funkčními interpretacemi.

Na základě předpokládaných přetrvávajících neuroplastických změn indukovaných léčbou rTMS jsme očekávali, že klinický efekt nízkofrekvenční rTMS na sluchové halucinace může být spojen se snížením glukózového metabolismu v levém sluchovém a řečovém kortexu (oblast umístění cívky) a odpovídajícími změnami v distribuci elektrické aktivity s propagací inter- a intra- hemisferálně.

4. 2. 3 Metodika studie 2

Charakteristika souboru

Soubor se stával z 12ti pravorukých pacientů (5žen a 7 mužů), s průměrným věkem 34,4 let (SD = 9,1) a průměrnou délkou trvání schizofrenie 76,3 měsíců (SD = 47,0). Všechny 12 pacientů splňovalo kritéria pro paranoidní schizofrenii podlen DSM-IV. Hlavní vstupní kritéria do studie byly farmakorezistentní sluchové halucinace léčené minimálně 1 atypickým a 1 klasickým antipsychotikem a minimálně 5 epizod sluchových halucinací denně v průběhu posledního měsíce (Hoffman et al., 2003). Všichni pacienti měli stabilní

medikaci nejméně 3 týdny před zahájením léčby a po celou dobu trvání série rTMS. Šest pacientů bylo medikováno monoterapií (olanzapin 15 a 20 mg, levomepromazin 50mg, quetiapin 600mg, amisulpirid 900mg a ziprasidon 160mg), tři pacienti užívali kombinaci 2 antipsychotik (risperidon 4mg s amisulpiridem 500mg nebo clozapinem 100mg a olanzapin 5mg s haloperidolem 4mg). Zbývající tři pacienti byli na kombinaci se stabilizátory nálady (lithium carbonicum 1350mg se sulpiridem 500mg a levomepromazinem 25mg, karbamazepin 900mg s risperidonem 3mg a ziprasidonom 160mg a karbamazepin 900mg s quetiapinem 800mg a fluphenazinem decanoate 40mg po dvou týdnech).

K vyloučení neurologického či interního onemocnění a užívání návykových látek bylo provedeno standardní fyzikální vyšetření, odběr anamnézy, biochemické vyšetření, EKG a EEG. Vyšetření bylo provedeno v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace, všichni účastníci podepsali písemný informovaný souhlas a studie byla schválena lokální etickou komisí.

Psychometrická měření a protokol studie

Psychometrická vyšetření k hodnocení psychopatologie byla provedena před zahájením první stimulace (baseline) a po prvním a druhém týdnu léčby rTMS. PET a QEEG vyšetření byly provedeny za klidových podmínek 1-4 dny před a po léčbě rTMS. EEG data byla analyzována u 9ti pacientů, PET analýza byla provedena u všech 12ti pacientů.

Klinický efekt byl hodnocen pomocí škály pozitivních a negativních příznaků PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al., 1987) - 30 položkové stupnice hodnotící pozitivní, negativní a všeobecné příznaky schizofrenie, a dále halucinačních škál HCS (Hallucination Change Scale, stupnice pro hodnocení změny halucinací) a AHRS (Auditory Hallucination Rating Scale, stupnice pro hodnocení sluchových halucinací). HCS je škála požadující po pacientovi vytvoření popisu jeho halucinací (stupeň 10 je pak výchozí hodnota) a následně pokračovat zhodnocením halucinací na škále od 0 do 20 ve srovnání s výchozím stavem. Jako objektivní složku škálování jsme použili AHRS, která se skládá ze sedmi položek pro podrobnější kvantifikaci sluchových halucinací (AHRS 1: frekvence halucinací, AHRS 2: vnímaná skutečnost halucinací, AHRS 3: hlasitost halucinací, AHRS 4: počet hlasů, AHRS 5: trvání halucinací, AHRS 6: míra ovlivnění pozornosti, AHRS 7: úroveň nepohody spojené s halucinacemi, Tabulka 1) (Hoffman et al., 2003, 2005). Náš soubor byl součástí

rozsáhlejší studie, zaměřené na neurobiologii různých léčebných metod, škálující byli zaslepení vzhledem k užitému typu léčby.

rTMS

Základní metodika rTMS byla rozepsána ve společném úvodu této dizertační práce, v kapitole 3. 4. 2 Metodika rTMS.

Nízkofrekvenční 0,9Hz rTMS v intenzitě 100% motorického prahu (MT) byla aplikována nad levou temporoparietální oblastí, definovanou jako polovina vzdálenosti mezi elektrodami T3 a P3 dle mezinárodního 10/20 EEG systému rozmístění elektrod, jak bylo popsáno v předchozích pracích (Hoffman et al., 2000, 2003, 2005; Lee et al., 2005; Jandl et al., 2006). Délka stimulace byla 20 minut denně, v deseti po sobě následujících pracovních dnech po dobu dvou týdnů, s celkovým počtem obdržných 10 800 pulzů. K zajištění inhibičního efektu na mozkovou kůru jsme v naší studii zvolili frekvenci stimulace 0,9 Hz namísto 1 Hz. Inhibiční efekt 0,9Hz rTMS na korovou konektivitu a funkční spoje byl dokumentován pomocí EEG a byl doložen vztah mezi frekvencí a korovou excitabilitou (Maeda et al., 2000; Chen et al., 2003).

PET vyšetření a analýza

Podrobná metodika PET vyšetření byla popsána ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 2. 2 Metodika PET.

K určení vlivu rTMS na regionální metabolismus byl použit párový t test. Vztah mezi mozkovým metabolismem, závažností sluchových halucinací a jejich klinickým zlepšením byl hodnocen pomocí celkového AHRS skóre a změnou AHRS jako kovariáty. Dále byla zjišťována konektivita mezi levým temporálním gyrem umístěným pod cívkou a ostatními oblastmi mozku. Extrahovali jsme průměrný metabolismus levého temporálního gyru (za použití VoiTool software; http://www.ihb.spb.ru/~pet_lab/VTO) a tuto hodnotu jsme použili jako kovariátu před a po rTMS.

Natáčení EEG a LORETA analýza

Podrobná EEG a LORETA metodika je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 1. 2 Metodika QEEG.

EEG data pro LORETA analýzu byla analyzována pro skupinu 9 pacientů (5 mužů a 4 ženy, průměrný věk = 32,4, SD = 7,4, průměrná délka trvání schizofrenie = 104,3 měsíců, SD = 52,7). EEG data zbývajících 3 pacientů analyzována nebyla, protože tito pacienti se nebyli schopni zúčastnit alespoň jednoho ze dvou EEG vyšetření. Lokalizace

změn v elektrické aktivitě byla provedena za pomoci voxel-by-voxel párových t-testů LORETA obrazů, výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnání.

Statistická analýza

Vzhledem k odklonu od normálního rozložení u většiny získaných hodnot dle testů na normalitu a malé velikosti souboru jsou data udávány jako medián a mezikvartilové rozpětí. Pro srovnání výsledků v posuzovacích psychometrických škálách před a po léčbě rTMS byl použit Friedmanův test (neparametrická analýza rozptylu pro opakovaná měření). Pokud byl zjištěn signifikantní výsledek ($p < 0,05$) byla provedena následná srovnání mezi měřeními při vstupu, po 1 a po 2 týdnech neparametrickými párovými t-testy (Wilcoxonův test) s korekcí hladiny významnosti na mnohočetná srovnávání dle Bonferroniho ($p \leq 0,016$). Výpočty byly provedeny ve programu Statistica 7.0 (StatSoft).

4. 2. 4 Výsledky studie 2

Klinický efekt rTMS

Léčba rTMS byla pacienty velmi dobře snášena, s výjimkou mírných bolestí hlavy. Vliv rTMS na psychometrické škály je uveden v Tabulce 1. Po dvoutýdenní léčbě došlo k signifikantnímu poklesu v halucinačních škálách a v pozitivním a celkovém skóre PANNS. V obou halucinačních škálách, celkovém AHRS skóre a HCS skóre jsme zaznamenali signifikantní pokles po prvním i po druhém týdnu léčby. V analýze jednotlivých položek AHRS jsme po prvním týdnu zaznamenali signifikantní pokles v položce hlasitost hlasů a úroveň nepohody spojené s halucinacemi. Po skončení léčby byl pokles v položce úroveň nepohody výraznější a signifikantní pokles jsme zaznamenali i v položce míra ovlivnění pozornosti ($p \leq 0,05$).

Vliv rTMS na mozkový metabolismus (PET)

Po dvou týdnech léčby jsme našli signifikantní pokles metabolismu v oblastech odpovídajících umístění cívky, tedy v levém horním a dolním temporálním gyru a v levé insule (Tabulka 2). Pokles metabolismu jsme taktéž zaznamenali v cerebellu, cuneu a bilaterálně v hippocampu (Obr. 1a). Metabolismus ^{18}F FDG se naopak zvýšil v kontralaterálních oblastech k místu stimulace (Obr. 1b) tj. v pravém temporálním a okcipitálním kortexu a oboustranně ve středním frontálním gyru ($t = 4,02$, $p \leq 0,001$).

Vzhledem k lateralizaci metabolického efektu jsme předpokládali, že série rTMS ovlivní funkční konektivitu levého horního temporálního gyru. K ověření této hypotézy jsme použili průměrný ^{18}F FDG metabolismus levého horního temporálního gyru jako kovariátu vzhledem k celkovému mozkovému metabolismu. Před zahájením rTMS jsme našli robustní pozitivní kovarianci s rozsáhlými oblastmi zahrnující oboustranně laterální a mediální temporální kůru. Po skončení rTMS pozitivní kovariance celkově poklesla, zůstala signifikantní pouze čásečně v oblasti levého temporálního kortexu. Navíc, po rTMS došlo k poklesu negativní kovariance v oblastech pre- a postcentrálních gyrů a parietálně. Nově jsme pak zaznamenali negativní kovarianci v pravém horním frontálním gyru. Přesné oblasti signifikantních změn a jsou zaznamenány v Obrázku 2.

K určení vztahu mezi regionálním mozkovým metabolismem a závažností sluchových halucinací jsme použili jako kovariátu AHRS skóre. Před zahájením léčby celkové AHRS skóre pozitivně korelovalo s regionální mozkovým metabolismem v oblasti levého dolního temporálního gyru (54 voxelů), o něco méně pak v oblasti pravého středního temporálního gyru (13 voxelů). Po skončení léčby jsme našli pozitivní korelaci mezi AHRS skóre a oblastí pravého středního temporálního gyru (145 voxelů). K zaznamenání vztahu meziregionálním metabolismem před léčbou a klinickým efektem rTMS, použili jsme jako kovariátu změnu AHRS během léčby vzhledem k metabolismu ^{18}F FDG před léčbou. Změna AHRS skóre byla pozitivně predikována metabolismem před léčbou v oblasti levého dolního temporálního gyru (34 voxelů), parahippocampálního gyru (13 voxelů) a pravého precentrálního gyru (478 voxelů). Negativním prediktorem klinického zlepšení byl vyšší metabolismus v oblasti levého dolního frontálního gyru (16 voxelů) ($t = 4,14$, $p \leq 0,001$ pro všechny analýzy kovariance).

Vliv rTMS na LORETA

Léčba rTMS vedla k signifikantním změnám elektické neuronální aktivity, přehled všech signifikantních oblastí změn, včetně koordinát pro jejich maximum, znázorňuje Obrázek 3. Bilaterální pokles proudových hustot v delta pásmu byl nalezen v předním cingulu (Obr. 3a). Na straně stimulace v temporálním laloku došlo k poklesu proudových hustot v pásmech beta1 a beta3 (Obr. 3b, d). V beta2 pásmu byl zaznamenán signifikantní nárůst proudových hustot na pravé straně ve středním temporálním a dolním parietálním laloku (Obr. 3c). Ve frekvenčních pásmech theta, alfa1 a alfa2 nebyly detekovány žádné signifikantní změny.

4. 2. 5 Diskuze a závěr studie 2

Naše data potvrdila účinnost nízkofrekvenční rTMS v léčbě sluchových halucinací, která byla prezentována v předchozích studiích (Hoffman et al., 2000, 2003, 2005; d'Alfonso et al., 2002; Lee et al., 2005; Jandl et al., 2006). S ohledem na studie s negativními výsledky (McIntosh et al., 2004; Schonfeldt-Lecuona et al., 2004; Saba et al., 2006; Fitzgerald et al., 2005) jsme za účelem dosažení příznivějších výsledků léčby rTMS zvolili delší trvání aplikace (20 min po dobu 10 dnů) a vyšší intenzitu magnetického pole, 100% MT. Pro zvýšení terapeutické účinnosti rTMS v léčbě deprese je pozorován podobný trend ve smyslu zvýšení počtu pulzů a intenzity magnetického pole (Fitzgeralds et al., 2002). S ohledem na otevřené uspořádání studie však naše výsledky klinického hodnocení nelze brát jako důkaz stejné síly, a proto by tento klinický předpoklad měl být případně potvrzen sham-kontrolovanou studií. Hlavním cílem naší studie však bylo posoudit změny na úrovni metabolismu a v elektrické aktivitě po rTMS intervenci u halucinujících pacientů.

Pokles mozkového metabolismu v temporálním kortexu ipsilaterálně k umístění cívky je v souladu s inhibičním efektem nízkofrekvenční rTMS, a také v souladu s naší předem formulovanou hypotézou (Speer et al., 2003; Kimbrell et al., 2002). Klidový ¹⁸FDG PET primárně odráží regionální glutamátový obrat na synaptické úrovni (především presynaptické) a umožňuje tak zjišťovat relativní synaptickou sílu a tím pádem i metabolickou aktivitu (Shulman et al., 2001; Rocher et al., 2003). Naše výsledky jsou v souladu s předpokládaným mechanismem dlouhodobé deprese (LTD, viz kapitola 3.4.3. Léčebné využití rTMS u deprese), jako pravděpodobným mechanismem zodpovědným za přetrvávající inhibiční efekt indukovaný NF-rTMS (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1999). Vzhledem k umístění cívky odhadem nad zadní část horního temporálního gyru, anatomická lokalizace hlavního poklesu vychytávání ¹⁸FDG byla posunuta rostrálním (přední část horního temporálního gyru) a mediálním směrem (insula). Obdobný efekt anteromediálního posunu metabolického poklesu vzhledem k umístění cívky byl popsán u nízkofrekvenční rTMS nad levým prefrontálním kortexem (Kimbrell et al., 2002). Tento mírný posun inhibičních změn by mohl vyplývat z fyziologického šíření v temporálním kortexu do jeho přední části, směrem k nižším úrovním informačního processingu sluchového vjemu (Engelien et al., 2001). Snížení metabolismu v této oblasti je v souladu s klinickým účinkem, který je nejvíce vyjádřen v položkách AHRS hlasitost a udržení pozornosti, méně je pak vyjádřen v o něco více komplexních příznacích, jako je skutečnost hlasů ovlivnění pozornosti. Zvýšený metabolismus levého kortexu dle výsledků analýzy

kovariance koreluje s intenzitou halucinací před zahájením léčby, a tím představuje pozitivní prediktor na klinický efekt rTMS.

Snížení metabolismu jsme našli také v cerebellu a hippocampu. Pokles metabolismu v hippocampu mohl být zprostředkován jeho bohatými spoji z obou temporálních (Saleem et al., 2000) a prefrontálních (Seki et al., 1992; Irle et al., 1982) korových oblastí. Mozeček není přímo propojen s temporoparietální oblastí, proto jsme ho nezahrnuli do naší hypotézy, ve které jsme předpokládali metabolické změny pod cívkou a v přilehlých oblastech. V případě cerebella byly PET výsledky prezentovány $p \leq 0,001$ bez korekce pro mnohočetná srovnávání, proto je třeba je interpretovat obezřetně, s rizikem falešně pozitivních výsledků. Přesto však studie u primátů potvrdila spojení cerebella s areami 9 a 46 prefrontálního kortexu (Middleton et al., 2000; Schmahmann et al., 1995). Z tohoto pohledu by změny v prefrontálním kortexu, indukované rTMS, mohly být zodpovědné za nepřímé ovlivnění metabolismu mozečku.

Zvýšení metabolismu ve středním frontálním gyru bilaterálně je analogickým nálezem ke studii nízkofrekvenční prefrontální rTMS (Speer et al., 2003), která prokázala snížení prefrontální perfúze, a současně na intenzitě závislé její zvýšení ve vzdálených oblastech. Autoři tento fenomén vysvětlili projekcí inhibičních interneuronů z místa stimulační. Primární změny v temporálním kortexu indukované rTMS mohou způsobovat zaznamenané zvýšení metabolismu v prefrontální kůře (a naopak) prostřednictvím dlouhých intrahemisferálních fascikulů bohatě propojujících obě oblasti. Podpořením metabolismu frontálních laloků by mohla nízkofrekvenční rTMS aplikovaná temporálně zlepšit příznaky vyplývající z hypofrontality a indukovat reintegraci frontotemporální diskonekce, dokumentované u schizofrenie (Yurgelun-Todd et al., 1996; Gruzelier et al., 1990).

Překvapujícím nálezem je zvýšení vychytávání ^{18}F FDG v pravém temporoparietálním kortexu. Pokles metabolismu v levé temporální kůře může způsobit metabolický kompenzatorní vzestup v pravé odpovídající oblasti. Obdobný kontralaterální vliv opačným směrem byl popsán u vysokofrekvenční rTMS (George et al., 1999; Loo et al., 2003). Změny v distribuci proudových hustot v beta pásmu v naší studii, hodnocené pomocí LORETA, byly v souladu s lateralizovaným metabolickým efektem, hodnoceným PET analýzou. Konvenční dělení beta rytmu do pásem beta1, beta2 a beta 3 je založeno na faktorové analýze (Kubicki et al., 1979), ale fyziologická souvislost stále není objasněna. Obecně je beta chápána jako excitační frekvence, ale in vitro pokusy ukazují na výskyt bety jak při excitační aktivitě, tak v průběhu aktivace GABA-A receptorů (Whittington et al., 2000). Pokles proudových hustot v pásmech beta1 a beta3 v temporálním laloku

ipsilaterálně k místu stimulace a navýšení v beta2 pásmu temporoparietálně kontralaterálně v naší studii koresponduje s PET nálezy. Tyto lateralizované změny metabolismu a beta oscilací jsou v souladu s výsledky nedávné PET a LORETA studie, ve které korelovaly aktivity v pásmu beta1 a beta3 s mozkovým metabolismem pozitivně, zatímco beta2 korelovala negativně (Oakes et al., 2004). Naše data ukazují, že rTMS ovlivňuje populaci excitačních pyramidových buněk a interneuronů pod cívkou a v transkalozální projekční oblasti. Na rozdíl od naší práce, nedávná studie Jandla et al. (2006) nezaznamenala žádné změny ve spektrální analýze EEG u halucinujících pacientů léčených rTMS. Tato studie však byla limitována krátkým trváním léčby (5dní) a částečně také zvolenou metodou kvantitativní EEG.

Komunikace mezi oddělenými stranami je převážně zprostředkována pyramidovými neurony, prostřednictvím jejich dlouhých axonů, které ve svých projekčních oblastech způsobují synchronizaci jak inhibičních interneuronů, tak i excitačních neuronů (Traub et al., 1997). Předpokládáme, že inhibice temporálního kortexu indukovaná rTMS má za následek méně vstupů do kontralaterálních oblastí, jak jsme zaznamenali v poklesu pozitivní kovariace mezi vychytáváním ¹⁸FDG v levém temporálním gyru a odpovídajícími kontralaterálními oblastmi (Obr. 2). Tento mechanismus by mohl být déletrvajícím analogismem k výsledkům nedávno publikované práce, kdy po virtuální lézi indukované akutní rTMS došlo k interhemisferální kompenzaci (a kompetici) v informačním processingu (Sack et al., 2005). LORETA nálezy v beta2 pásmu by mohly přispět k objasnění tohoto fenoménu. Analýza vztahu mezi genovým umístěním GABA-A receptoru a beta frekvenčním spektrem ukázala, že nejužší vztah k GABA-A receptorům má pásmo beta2, v porovnání s pásmy beta1 a beta3 (Porjesz et al., 2002). Na základě tohoto nálezu lze uvažovat, že navýšení beta2 proudové hustoty a metabolismu kontralaterálně místu stimulace by mohlo být způsobeno poklesem GABA neuronální aktivity, vzniklé následkem nižšího transkalozálního vstupu a následné zpětnovazebné excitaci (Faulkner et al., 1999).

Vzestup proudových hustot pomocí LORETA v delta pásmu v předním cingulu lze vysvětlit navýšením inhibičních procesů v této oblasti vlivem rTMS (Altay et al., 2005; Guich et al., 1989). Zvýšená aktivita v této oblasti byla již dříve popsána u pozitivních schizofrenních příznaků (Molina et al., 2005; Davidson et al., 2003) a navýšení v delta pásmu by mohlo odrážet jejich zlepšení. Změny v cingulu mohou vyplývat z nepřímé stimulace prefrontálního kortexu, odkud vedou četné inhibiční spoje do cingula (Paus et al., 2001). Nedostatek korespondujících PET nálezů v cingulu v naší studii vysvětlujeme vyšší temporální senzitivitou EEG, která umožňuje zachytit navýšení inhibičních oscilací

v delta pásmu. Nízká korelace PET nálezů se změnami v delta pásmu, stejně jako jejich vyšší korelace s navýšením v beta pásmu, bylo popsáno i v nedávné PET a LORETA neurovizuální studii (Oakes et al., 2004).

Je nezbytné zdůraznit, že metabolický a EEG efekt v naší studii byl vyvolán dlouhotrvající stimulací, aplikovanou po dobu dvou týdnů. Klidové vychytávání ¹⁸FDG přímo koreluje s hladinou synaptophysinu a tím pádem představuje marker synaptické hustoty (Rocher et al, 2003). Rozložení EEG spektra je u každého jedince stabilní (Pollock et al., 1991; Salinsky et al., 1991) a je dáno dědičně pro všechna pásma, s nejvyšší dědičností pro pásmo beta (van Beijsterveldt, 1996). Rozdíly v nálezech obou metod v průběhu léčby rTMS v naší studii potvrzují dlouhotrvající neuroplastické remodelování synaptické architektury a kortikální integrace, na rozdíl od předchozích prací zaměřených na akutní změny prokrvení či excitability (Wasserman et al., 1998; Paus et al., 1998).

Naše nálezy potvrzují vliv rTMS na sluchové halucinace a pokles korového metabolismu v místě stimulace. Zaznamenali jsme ovlivnění metabolismu šířené transkalozálními a intrahemisferálními spoji. Výsledky LORETA analýzy korelují v beta pásmech s PET nálezy. Naše nálezy naznačují, že neuroplastické změny indukované rTMS pravděpodobně poskytují podklad pro metabolický efekt a změny na klinické úrovni (zmírnění auditivních halucinací).

Studie 2 / Tabulka 1

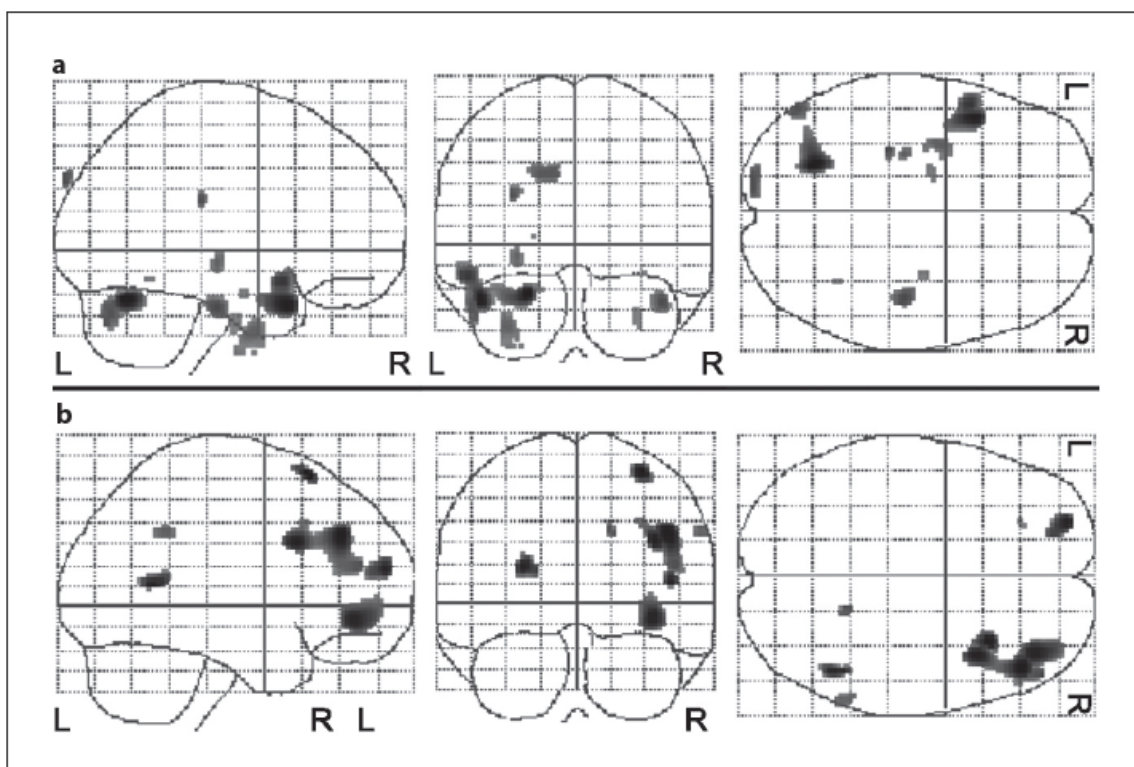
Klinický efekt rTMS na sluchové halucinace u schizofrenie (n=12) hodnocený po 1. a 2. týdnu léčby pomocí skóre HCS, AHRS (celkové skóre a jednotlivé položky), pozitivní, negativní a celkový PANNS. Data jsou uváděna jako medián a mezikvartilové rozpětí.

	Vstup	Po 1 týdnu	Po 2 týdnech
PANSS – pozitivní skóre	17,5 (14,5-20,0)	14,5 (13,0-18,0)*	14,0 (13,0-16,0) *
PANSS – položka P3	4,5 (4,0-5,0)	4,0 (3,0-4,5)	3,0 (3,0-4,0)*
PANSS – negativní skóre	20,0 (16,0-23,5)	20,0 (16,5-22,5)	10,0 (16,5-21,0)
PANSS – celkové skóre	70,0 (60,5-85,0)	70,5 (58,5-77,5)	66,0 (58,0-70,0) *
HCS	10 (10-10)	7,5 (6,5-9,0) *	7,5 (4,5-9,5) *
AHRS – celkové skóre	25,0 (23,0-32,0)	21,0 (19,5-24,5)*	17,0 (14,0-23,0) *
- frekvence halucinací	4,0 (2,0-6,5)	3,5 (2,5-4,0)	2,5 (1,0-4,0)
- skutečnost halucinací	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-4,0)	3,5 (1,5-4,0)
- hlasitost halucinací	3,0 (3,0-4,0)	2,0 (2,0-3,0)*	2,5 (1,5-3,0)
- počet hlasů	2,0 (1,0-3,5)	1,5 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,5)
- délka trvání	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,5-3,5)	2,5 (1,5-3,0)
- ovlivnění pozornosti	5,0 (4,5-5,0)	4,0 (3,0-4,5)	3,0 (2,0-4,5)*
- úroveň nepohody	4,0 (3,5-5,0)	3,0 (3,0-4,0)*	2,5 (1,5-3,5)*

*Poznámky: AHRS – stupnice pro hodnocení sluchových halucinací (Auditory Hallucination Rating Scale); HCS – stupnice pro hodnocení změny halucinací (Hallucination Change Scale), PANSS – škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie; PANSS -P3 – položka pro hodnocení závažnosti halucinací; * signifikantní rozdíly v čase ($p < 0,05$) dle Friedmanova testu pro opakovaná měření s následným Wilcoxonovým párovým testem srovnání výsledků po 1. a 2. týdnu vůči vstupním hodnotám.*

Studie 2 / Obrázek 1

Vliv nízkofrekvenční rTMS na regionální mozkový metabolismus. **a** Nejvýznamnější pokles vychytávání ^{18}F FDG PET byl zachycen v levé temporální kůře a mozečku. **b** Vychytávání ^{18}F FDG PET po nízkofrekvenční rTMS vzrostlo ve středním frontálním gyru oboustranně a v pravé temporoparietální kůře. Seznam všech signifikantních změn a technických podrobností je uveden v Tabulce 2. R = pravá hemisféra, L = levá hemisféra.



Studie 2 / Tabulka 2

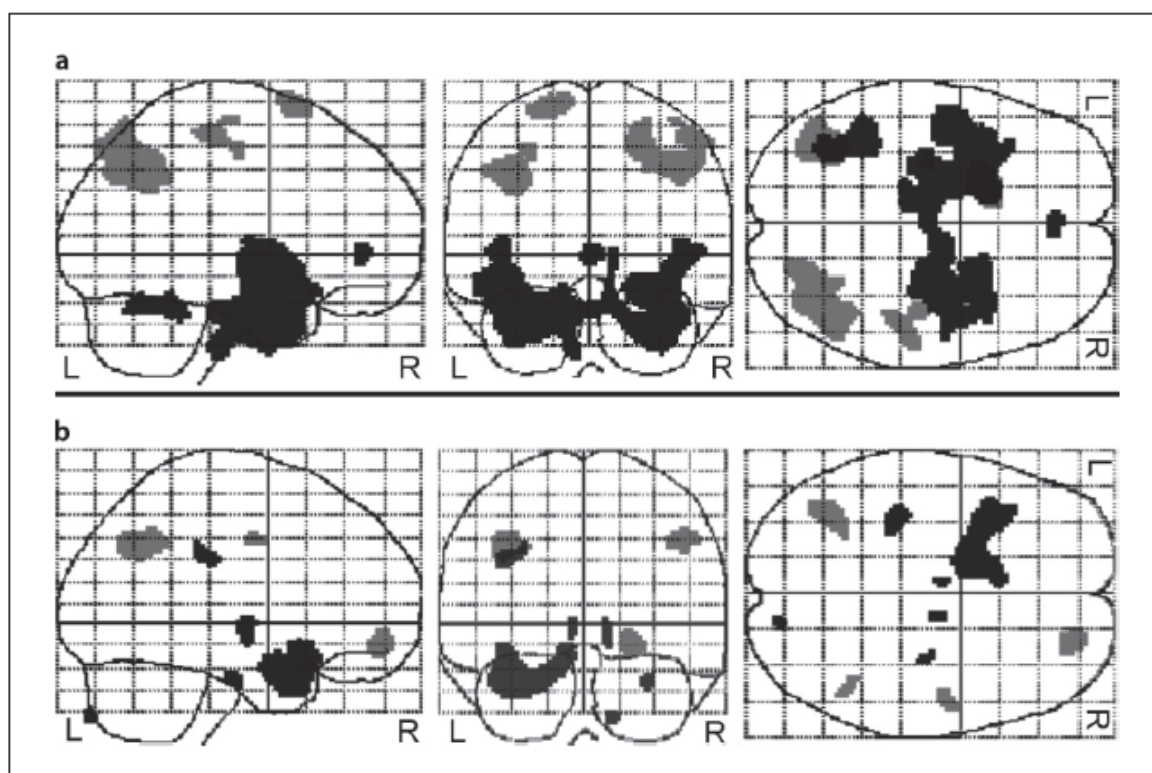
Srovnání změn ve vychytávání ^{18}F FDG dle PET po dvoutýdenní aplikaci 0,9Hz rTMS ve srovnání před zahájením léčby.

	Velikost klastru	x	y	z	Hemisféra	Mozková oblast	BA
Snížení vychytávání ^{18}F FDG po rTMS	252	-46	14	-26	L	Superior Temporal Gyrus	38
	-	-52	12	-16	L	Superior Temporal Gyrus	38
	167	-22	-64	-24	L	Cerebellum-Hemisphere, Lobule 6	
	56	42	-20	-28	R	Inferior Temporal Gyrus	20
	54	-50	-72	-32	L	Cerebellum-Hemisphere, Lobule 2	
	11	-30	-28	24	L	Insula	13
	33	-12	-94	34	L	Cuneus	19
	78	-32	-2	-40	L	Inferior Temporal Gyrus	20
	-	-32	-10	-50	L	Inferior Temporal Gyrus	20
	19	-28	-20	-6	L	Hippocampus	
	15	30	-10	-34	R	Uncus	20
Zvýšení vychytávání ^{18}F FDG po rTMS	35	32	20	64	R	Middle Frontal Gyrus	9
	382	44	36	34	R	Middle Frontal Gyrus	9
	-	38	16	30	R	Middle Frontal Gyrus	9
	-	48	44	20	R	Middle Frontal Gyrus	46
	79	-26	58	18	L	Middle Frontal Gyrus	10
	237	38	42	-6	R	Middle Frontal Gyrus	47
	36	46	-54	10	R	Superior Temporal Gyrus	39
	10	16	-48	36	R	Precuneus	31
	19	60	-50	36	R	Supramarginal Gyrus	40

Poznámky: BA – Brodmannova area, Velikost klastru – počet signifikantních voxelů ($t_{crit}=4,02$, $p \leq 0.001$), L – levá hemisféra, R – pravá hemisféra, xyz – koordináty v MNI prostoru pro každé maximum, - ve sloupci Velikost klastru označuje další maximum v klastru uvedeném o řádek výše.

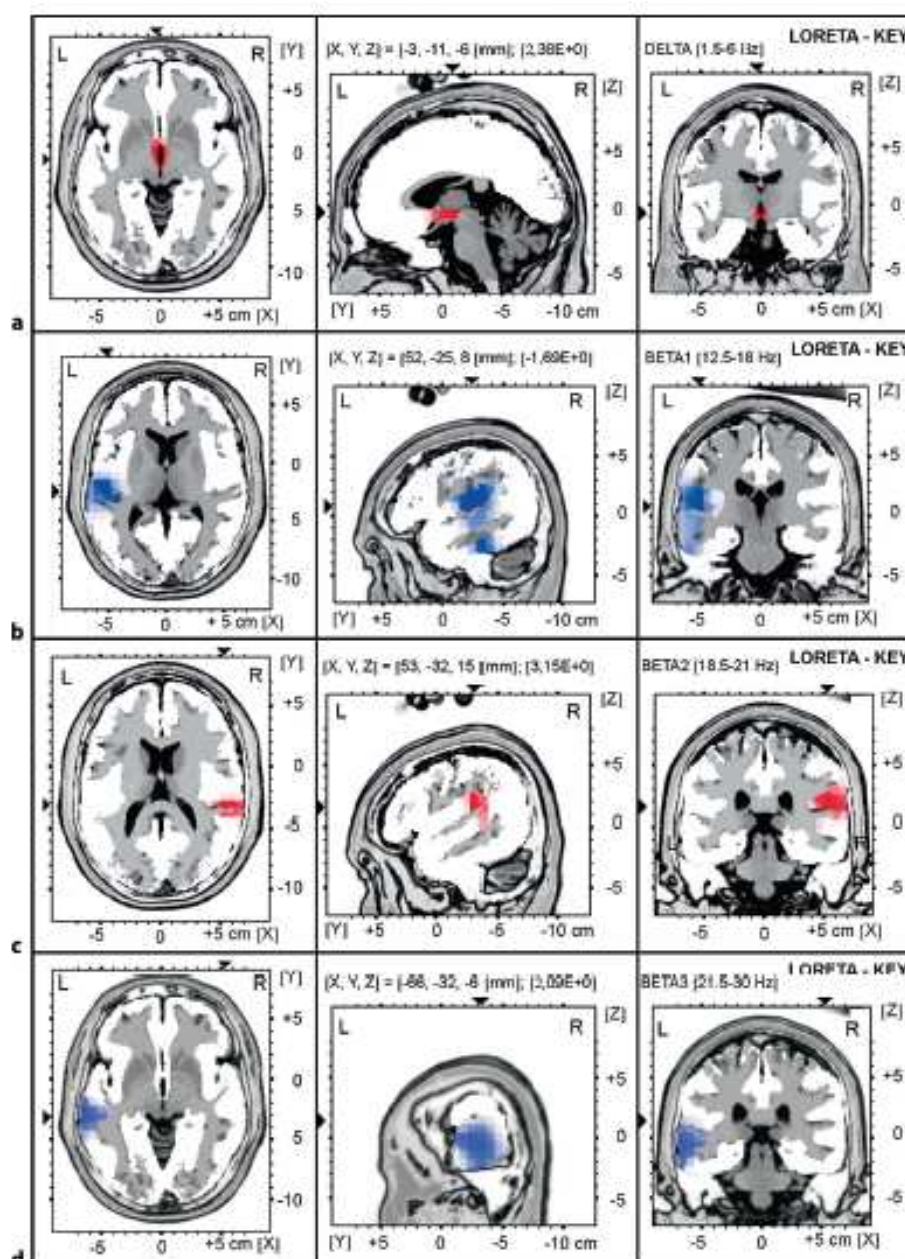
Studie 2 / Obrázek 2

Pozitivní (černá) a negativní (šedá) kovariance mezi průměrným vychytáváním ^{18}F FDG v levé horní temporální kůře a ostatními mozkovými oblastmi před (a) a po (b) léčbě rTMS. Před zahájením rTMS jsme našli pozitivní kovarianci s rozsáhlými oblastmi, zahrnující oboustranně dolní, střední a horní temporální gyri, parahippocampální gyrus, uncus a insulu, dále pak bilaterálně přední cingulum a levý fusiformní gyrus. Po skončení rTMS zůstala signifikantní pozitivní korelace v levém temporálním gyru, uncu, postcentrálním gyru, pravém uncu a cerebellu a oboustranně v subthalamickém jádru. Negativní kovariance byla před zahájením léčby zaznamenána vpravo v dolním parietálním lobulu, precuneu, postcentrálním a precentrálním gyru a vlevo v precentrálním gyru, horním frontálním gyru a precuneu. Po skončení rTMS jsme negativní kovarianci zaznamenali pouze v pravém precentrálním a horním frontálním gyru, pravém dolním parietálním lobulu a levém precuneu ($p \leq 0,001$).



Studie 2 / Obrázek 3

Vliv rTMS na distribuci proudových hustot, hodnocené pomocí LORETA. **a** Nárůst proudových hustot po rTMS v delta pásmu oboustranně v předním cingulu ($xyz = -3, -11, -6$; BA 41). **b** V beta1 pásmu došlo k poklesu proudových hustot v oblasti levého horního temporálního gyru ($xyz = -52, -25, 8$; BA 41) a levého fusiformního gyru ($xyz = -59, -32, -27$; BA 20). **d** Obdobný pokles proudových hustot ipsilaterálně k místu stimulace jsme zaznamenali v beta3 pásmu, a to v oblasti středního ($xyz = -66, -25, -6$; BA21) a horního temporálního gyru ($xyz = -66, -25, 1$; BA 22). **c** V beta2 pásmu jsme našli nárůst proudových hustot na pravé straně, v oblasti středního temporálního gyru ($xyz = 46, -39, 1$; BA 22) a dolního parietálního gyru ($xyz = 39, -32, 43$; BA 40). Byl použit párový t test s korigovanými hodnotami $p \leq 0,05$, xyz koordináty Talairachova prostoru značí maximum změn.



Související publikace ke studii 2

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. (IF 2007:1,992)

4.3 Studie 3

Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy.

Autoři: Kopeček Miloslav, Kohútová Barbora, Bareš Martin, Novák Tomáš, Stopková Pavla, Šóš Peter, Brunovský Martin

4.3.1 Souhrn studie 3

Cílem studie bylo zjistit, zda se změny proudové hustoty detekované standardizovanou elektromagnetickou tomografií s nízkým rozlišením (sLORETA) mění v závislosti na odpovědi na léčbu prefrontální rTMS.

Do studie bylo zařazeno 25 hospitalizovaných pacientů splňujících kritéria depresivní poruchy (dle DSM-IV), kteří neodpověděli minimálně na jednu antidepressivní léčbu, podrobili se 4 týdenní léčbě rTMS (1 Hz, 100% motorického prahu, 600 pulsů na sezení, 20 sezení) aplikované nad pravou dorsolaterální prefrontální kůru. Účinek rTMS na změny proudové hustoty před léčbou a po 3 dnech od ukončení léčby rTMS byl hodnocen pomocí sLORETA separátně pro respondéry (pokles $\geq 50\%$ MADRS) a non-respondéry.

U devíti pacientů, kteří odpověděli na léčbu, bylo zjištěno zvýšení proudové hustoty v pásmu alfa 1 ve frontální a limbické oblasti (Brodmannova area 6, 8, 9, 32) oboustranně ($p < 0,05$, po korekci na mnohočetná srovnávání). Ve skupině non-respondérů nebyly po léčbě detekovány žádné signifikantní změny.

Naše nálezy ukazují, že antidepressivní efekt 1Hz rTMS je spojen se zvýšením alfa 1 aktivity v oblasti prefrontální kůry.

4.3.2 Úvod studie 3

Vliv NF-rTMS na změny proudové density hodnocené pomocí metody sLORETA u pacientů s depresivní poruchou nebyl dosud zkoumán. Cílem naší studie bylo zjistit, zda lze detekovat pomocí sLORETA změny proudových hustot navozené úspěšnou antidepressivní terapií pomocí rTMS. V souladu s předchozími poznatky o inhibici kortikální excitability po NF-rTMS jsme předpokládali navýšení inhibičních procesů v místě stimulace.

4. 3. 3 Metodika studie 3

Charakteristika souboru a klinické hodnocení

Do studie bylo zařazeno 25 pacientů s depresivní poruchou naplňující diagnostická kritéria DSM-IV, kteří byli hospitalizováni v Psychiatrickém centru Praha. Všichni pacienti neodpověděli na minimálně jednu předchozí adekvátní antidepressivní léčbu (Bareš a Kopeček, 2006), dokončili léčbu rTMS a byli vyšetřeni pomocí EEG před a 3 dny po léčbě rTMS. Do studie nebyli zařazeni pacienti s rizikem sebevraždy, další psychiatrickou poruchou z osy I, osobnostní poruchou, vážným a nestabilním tělesným onemocněním či patologickým nálezem na EEG. Výše uvedená vylučovací kritéria byla ověřována pomocí psychiatrického a tělesného vyšetření včetně analýzy anamnestických údajů, biochemického vyšetření krve, moči a EEG vyšetření. Během léčby byla povolena současná medikace zolpidemem do dávky 20 mg/denně pro nespavost a hydroxyzinem do dávky 150 mg/denně v případě úzkosti. Bylo povoleno pokračování v terapii benzodiazepiny v nezměněné dávce, které byla používána již před vstupem do studie.

Odpověď na léčbu byla definována jako pokles $\geq 50\%$ ve stupnici deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS). Podrobný design studie, její průběh i celkové výsledky byly již publikovány (Bareš et al., 2008, Bares et al., 2009).

rTMS a protokol studie

Pacienti absolvovali léčbu 1Hz rTMS v rámci 4 týdnů, dvojitě-slepé, paralelní, randomizované studie porovnávající léčebný efekt 1Hz rTMS aplikované nad pravou dorsolaterální prefrontální kůrou (PDLPK), (20 sezení, 600 pulsů v sezení, 100% motorického prahu) kombinovanou s placebem a venlafaxinem ER kombinovaného s falešnou stimulací. Oblast PDLPK byla stanovena jako vzdálenost 5 cm vpřed od místa největší motorické odpovědi pro m. abductor pollicis brevis vlevo (Bareš et al., 2008, Bares et al., 2009).

Základní metodika rTMS byla popsána ve společném úvodu této dizertační práce, v kapitole 3. 4. 2 Metodika rTMS.

EEG a sLORETA

Podrobná EEG a sLORETA metodika je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 1. 2 Metodika QEEG.

EEG vyšetření (19 elektrod ve standardním rozložení, 10/20 systém) bylo realizováno v průběhu studie u každého subjektu celkem 3x, EEG 1 před zahájením léčby rTMS, EEG 2 po prvním týdnu léčby. EEG 3 po léčbě bylo provedeno s odstupem 3 dnů od poslední aplikace rTMS.

Po vizuální selekci bezartefaktových úseků byly hodnoty sLORETA spočteny u každého subjektu pro 7 frekvenčních pásem, tato individuální sLORETA data byla podrobena dalšímu statistickému hodnocení.

Statistická analýza

Ke srovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinami respondérů a nonrespondérů a hodnocení efektu léčby byly použity Fisherův exaktní test, Mann-Whitney U test, nepárový t-test a analýza kovariance (ANCOVA) s hladinou $p < 0,05$.

Statistické srovnání sLORETA dat bylo provedeno pomocí voxel-by-voxel párových testů ($p < 0,05$) sLORETA obrazů log-transformovaných výkonových spekter, kdy byly porovnávány sLORETA data po léčbě vůči datům před léčbou (EEG 3 vs. EEG 1). Výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnávání. Srovnání bylo provedeno jak ve skupině respondérů, tak i ve skupině non-respondérů na léčbu.

4. 3. 4 Výsledky studie 3

Efekt rTMS

Na léčbu rTMS odpovědělo 9 pacientů. Osm z nich dosáhlo remise MADRS \leq 12 bodů. V demografických parametrech nebyl shledán rozdíl mezi pacienty, kteří odpověděli a neodpověděli na léčbu (Tabulka 1). Intenzita depresivních příznaků byla u pacientů odpovídajících na léčbu rTMS významně nižší již před zahájením léčby, proto byla vstupní úroveň psychopatologie použita jako kovariáta při srovnání klinického efektu rTMS pomocí ANCOVA. Konečné skóre MADRS, absolutní změna MADRS i procentuální pokles intenzity v MADRS byl u respondérů významný ve srovnání se skupinou, která neodpověděla na léčbu (Tabulka 1).

Změny proudových hustot (sLORETA) po absolvování léčby

Ve skupině respondérů na léčbu rTMS došlo po léčbě (ve srovnání se stavem před zahájením léčby) k signifikantnímu navýšení proudových hustot ($p < 0,05$, po korekci na

mnohočetná srovnávání) pouze v pásmu alfa1 (8-10Hz), a to v oblasti prefrontální a limbické kůry (Brodmanova area 6, 8, 9, 32) bilaterálně (Obrázek 1; Tabulka 2). U non-respondérů nebyly po léčbě ve srovnání se stavem před léčbou zjištěny významné změny.

Doplnění dosud nepublikovaných výsledků sLORETA analýzy:

. Při párovém srovnání sLORETA dat po prvním týdnu léčby vs. sLORETA před zahájením léčby nebyly zjištěny žádné signifikantní změny ve skupině responderů ani ve skupině non-responderů. Při porovnání sLORETA dat responderů a non-responderů před léčbou (baseline) nepárovým t-testem nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly, stejně jako při srovnání sLORETA dat po prvním týdnu léčby.

Při nepárovém srovnání EEG po léčbě ve skupině responderů vs. EEG po léčbě ve skupině non-responderů došlo ke zjištění významných změn opět v pásmu alfa1, v totožných oblastech, pouze v menší míře.

4. 3. 5 Diskuze a závěr studie 3

Naše studie ukazuje, že sLORETA detekovala změny proudové hustoty po úspěšné léčbě NF-rTMS. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu NF-rTMS došlo ke zvýšení výkonu normalizovaných proudových hustot frekvenčního pásma alfa 1 v oblasti prefrontálních korových i limbických oblastí.

Studie u depresivních nemocných opakovaně potvrdily, že depresivní symptomy jsou důsledkem dysfunkce limbických a frontálních oblastí, a pozitivní odpověď na léčbu je doprovázená recipročními změnami mozkového metabolismu v těchto oblastech (viz teoretická část dizertační práce, kapitola 3. 3. 2 Nálezy QEEG a PET u depresivních pacientů. V rámci téže kapitoly byl uveden i souhrn studie domácích autorů provedené u depresivních pacientů (Brunovský et al., 2006), ve které došlo u responderů po 4 týdnech léčby ke zvýšení inhibičních procesů (navýšení proudové hustoty v pásmu delta) v paralimbické oblasti a v rostrální části předního cingula.

Změny ve frontálním alfa výkonovém spektru byly u depresivních pacientů opakovaně popsány, a to ve smyslu snížení i zvýšení aktivity (Bruder et al., 1997; Debener et al., 2000; Henriques et al., 1991; von Stein et al., 2000, Leuchter et al., 2012).

Mimo premotorických oblastí Brodmanovy arey (BA 6, BA 8) bylo zjištěno zvýšení proudových hustot v pásmu alfa 1 také v oblasti BA 9 a BA 32, které spadají do mozkového okruhu regulující emoce (Johansen-Berg et al., 2007). Dvě studie nenašly

změnu alfa aktivity po 4 a 12-týdenní léčbě antidepresivy (Bruder et al., 2008; Brunovský et al., 2006), jedna studie našla difúzní snížení výkonu v celém pásmu alfa po 6-týdenní léčbě paroxetinem u mužů (Knott et al., 2002). Snížení v pásmu alfa1 bylo popsáno 2 hodiny po podání imipraminu u zdravých dobrovolníků, zatímco 6 hodin po podání citalopramu bylo zjištěno navýšení v rychlejších pásmech - alfa2, beta 1, 2 a 3, více vpravo (Saletu et al., 2010). V jedné kazuistické studii byl spojen opakovaný robustní antidepresivní efekt (vedl k přesmyku do hypomanie/manie) se zvýšením proudových hustot v pásmu alfa2 v oblasti pravého středního frontálního gyru - BA 9 (Kopeček et al., 2008). Psychoaktivní látky navozující euforii vedly k rychlému zvýšení výkonu v pásmu alfa (Lukas et al., 1995). Náš efekt rTMS byl detekovaný 3 dny od poslední aplikace rTMS, z čehož lze předpokládat, že jde o přetrvávající antidepresivní efekt a jeho neurofyziologický korelát. Tento předpoklad je nezbytné ověřit korelační analýzou.

Výkon v alfa pásmu souvisel inverzně s perfuzí mozku (Cook et al., 1998), z čehož lze vyvozovat, že navýšení v pásmu alfa by mohlo odpovídat snížení prokrvení v oblasti frontální kůry. Snížení perfuze či metabolismu mozku po aplikaci NF- rTMS bylo opakovaně pozorováno (Horáček et al., 2007, Speer et al., 2000). Dvě studie sledovaly vliv NF-rTMS na proudové hustoty pomocí metody LORETA u pacientů se sluchovými halucinacemi. Po aplikaci rTMS v oblasti temporální kůry došlo ke snížení proudových hustot v pásmu beta1, beta 3 (Horáček et al., 2007) resp. beta 2 (Kopeček et al., 2005). V obou studiích se jednalo o aplikaci rTMS u pacientů s jinou diagnózou a v jiné oblasti, proto mohou být výsledky odlišné. Pásmo beta v EEG záznamu je interpretováno jako excitační, a tudíž lze hodnotit snížení beta aktivity jako převahu inhibice.

Naše hypotéza byla ověřována explorativní analýzou, neboť se jednalo o první studii sledující vliv NF-rTMS a inhibiční vliv v případě EEG může být interpretován jako navýšení pomalých či snížené rychlých EEG pásem. Pro omezení chyby 1. řádu byla prováděna korekce na mnohočetná testování. Naše hypotéza byla potvrzena, neboť zvýšení inhibice (navýšení alfa1) bylo pozorováno v místě aplikace a u pacientů, kteří odpověděli na léčbu.

Absenci zvýšení inhibice po aplikaci rTMS ve skupině non-respondérů lze teoreticky vysvětlit 1) nedokonalým zaměřením cívky 2) vyšší vzdáleností mezi cílovými korovými strukturami a rTMS cívkou 3) odlišným typem depresivní poruchy. Nedokonalé zaměřením cívky nelze vyloučit při absenci neuronavigace dle magnetické resonance mozku (Klirová et al., 2006). Je však málo pravděpodobné, že by došlo k rozdílům v zaměřením cívky mezi respondéry a non-respondéry, neboť osoba provádějící rTMS neprováděla hodnocení psychopatologie a dopředu nemohla předpovídat, kdo po 4 týdnech léčby

odpoví či neodpoví na léčbu. Provedení magnetické resonance by také pomohlo ověřit možný vliv vzdálenosti cívky a mozkové kůry u pacientů v našem souboru. Tento vliv byl v literatuře popsán a to především u starších pacientů, kde počínající atrofie vede k nárůstu vzdálenosti mozkové tkáně od lebky a tedy vzdálenosti rTMS cívky (Kozel et al. 2000). Obdobně lze zvažovat vliv vzdělanosti na objem mozkové tkáně. Non-respondéři v naší studii byli v průměru starší a méně vzdělaní, ale statistická analýza neprokázala významný rozdíl proti pacientům, kteří odpověděli na léčbu. Heterogenita depresivního syndromu (Kopeček et al., 2007) je dalším možným zdůvodněním absence zvýšení alfa1 aktivity u nonrespondérů. Kimbrell et al. (1999) popsal vztah mezi bazálním metabolismem mozku a odpovědí na NF a VF-rTMS. Pokud byla NF-rTMS aplikována u pacientů, kteří odpověděli na VF-rTMS a vice versa, došlo ke zhoršení stavu.

Výsledky naší studie ukazují, že sLORETA detekovala po léčbě změny u pacientů, kteří odpověděli na léčbu NF-rTMS. Naopak, časné změny po prvním týdnu léčby pomocí sLORETA detekovány nebyly, a to ani ve skupině respondérů, ani ve skupině non-respondérů. Odpověď na případnou otázku, zda je sLORETA schopna detekovat úvodní či časnou změna alfa1 aktivity a tím pádem predikovat odpověď na léčbu, stejně jako to bylo prokázáno pro snížení prefrontální kordance v pásmu theta (Kopeček et al., 2009), tedy zní „ne“.

Závěrem lze konstatovat, že změny v EEG (zvýšení proudových hustot v pásmu alfa1) jsou spíše odrazem antidepresivního efektu nežli nespécifickým vlivem rTMS nesouvisející s náladou.

Studie 3 / Tabulka 1

Demografické a klinické parametry u pacientů, kteří odpověděli či neodpověděli na léčbu rTMS.

	respondéři (9 osob) průměr±s.o. median(1.-3.kvartil)	non-respondéři (16 osob) průměr±s.o. median(1.-3.kvartil)	hodnota p
pohlaví ženy/ muži	6/3	14/2	ns ^F
věk	42,0±9,9	47,8±12,8	ns ^t
vzdělání (počet let ve škole)	14,6±3,1	12,8±2,8	ns ^t
trvání depresivní poruchy (měsíce)	60 (26-96)	24,5 (12,5-138,5)	ns ^M
počet předchozích episod deprese	1 (1-3)	1 (0,5-2)	ns ^M
trvání indexové epizody (týdny)	16 (11-18)	20 (9,5-42,5)	ns ^M
počet AD léčeb	1 (1-2)	1 (1-3)	ns ^M
úvodní MADRS	24,4±2,3	29,1±4,2	< 0,01 ^t
konečný MADRS	9,9±5,6	23,4±4,2	< 0,001 ^A
změna MADRS	-14,6±2,7	-5,7±3,2	< 0,001 ^t
%změna MADRS	-59,6±10,5	-20,1±11,7	< 0,001 ^t
Léčba BZD	5 (56%)	13 (81%)	ns ^F
BZD ekvivalenty	10 (7.5-10)	10 (5-15)	ns ^M

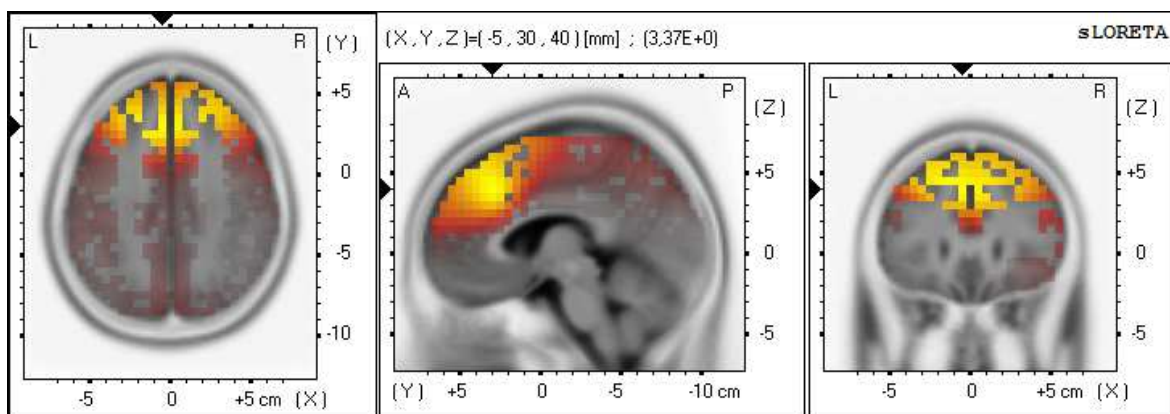
AD – antidepresivních, ^A-ANCOVA, ^F- Fisherův exaktní test, ^M - Mann-Whitney U test, MADRS - stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové, ^t - nepárový t-test, s.o. – směrodatná odchylka

Studie 3 / Obrázek 1

Vliv léčby NF-rTMS na změny proudových hustot ve skupině respondérů na léčbu hodnocen pomocí sLORETA. Signifikantní nárůst proudových hustot po léčbě ve srovnání se stavem před léčbou detekován pouze v pásmu alfa1. Byl použit párový t test s korigovanými hodnotami $p \leq 0,05$. Podrobný popis anatomických oblastí viz Tabulka 2.

Ve skupině non-respondérů na léčbu NF-rTMS nebyly pomocí sLORETA po léčbě ve srovnání se stavem před léčbou detekovány žádné signifikantní rozdíly ve změně proudových hustot.

Vlevo: axiální řez, pohled shora, nazální strana nahoře; střed: sagitální řezy, pohled zleva; vpravo: koronární řezy, pohled zezadu. Extrémní t-hodnoty jsou dány pomocí (x, y, z) koordinát Talairachova prostoru a graficky jsou určeny na jednotlivých osách pomocí černých trojúhelníků. Talairachovy koordináty: x - zleva (L) doprava (R); y – zezadu (P) dopředu (A); z – zespona nahoru.



Studie 3 / Tabulka 2

Oblasti významně zvýšené proudové hustoty v pásmu alfa1 po úspěšné rTMS ($p < 0,05$, korigováno) jsou seřazeny dle anatomických struktur v levé (L) resp. pravé (P) hemisféře.

hemisféra (L / P)	Brodmannova oblast	anatomická struktura	lalok	počet voxelů
L	6	Cingulate Gyrus	Frontal Lobe	1
L	32	Cingulate Gyrus	Frontal Lobe	2
L	32	Cingulate Gyrus	Limbic Lobe	1
L	6	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	4
L	8	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	8
L	9	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	4
L	8	Middle Frontal Gyrus	Frontal Lobe	9
L	9	Middle Frontal Gyrus	Frontal Lobe	3
L	8	Sub-Gyral	Frontal Lobe	1
L	6	Superior Frontal Gyrus	Frontal Lobe	1
L	8	Superior Frontal Gyrus	Frontal Lobe	20
P	6	Cingulate Gyrus	Frontal Lobe	1
P	32	Cingulate Gyrus	Frontal Lobe	1
P	32	Cingulate Gyrus	Limbic Lobe	4
P	6	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	5
P	8	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	14
P	9	Medial Frontal Gyrus	Frontal Lobe	12
P	9	Middle Frontal Gyrus	Frontal Lobe	5
P	8	Superior Frontal Gyrus	Frontal Lobe	23
P	9	Superior Frontal Gyrus	Frontal Lobe	2

Související publikace ke studii 3

Kopeček M, **Kohútová B**, Bareš M, Novák T, Stopková P, Šóš P, Brunovský M. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. Psychiatrie 2011;15(Suppl. 2):65-69.

Brunovský M., Bareš M., Kopeček M., Stopková P., Novák T., Krajča V., Závěšická L., **Tišlerová B.**, Šóš P.: The response-specific changes in EEG tomography (LORETA) after 1 and 4 weeks of treatment in patients with drug-resistant depression. Psychiatrie 2006;10(Suppl.3):71-79.

Kohutova (Tislerova) B., Kopecek M., Bares M., Novak T., Stopkova P., Sos P., Brunovsky M.: Brain electromagnetic tomography changes (sLORETA) after right prefrontal 1Hz rTMS in depressive patients. European psychiatry, Vol.27, Suppl.1 2012, p.1374. Abstract (20th European Congress of Psychiatry, 3-6 March 2012, Prague, Czech Republic)

4. 4 Studie 4

Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.

Autoři: Kopeček Miloslav, Tišlerová Barbora, Šoš Peter, Bareš Martin, Novák Tomáš, Krajča Vladimír, Brunovský Martin

4. 4. 1 Souhrn studie 4

QEEG kordance a LORETA jsou metodami QEEG. Předchozí studie potvrdily, že pokles QEEG prefrontální theta kordance po prvním týdnu léčby novým antidepresivem u unipolární deprese predikuje klinickou odpověď. U 54-letého depresivního muže opakovaně spočetli prefrontální theta kordanci a změny v 3D distribuci elektrické aktivity za použití LORETA.

Po týdnu nové léčby antidepresivy jsme nezaznamenali pokles prefrontální theta kordance a pacient na léčbu neodpověděl ani po čtyřech týdnech jejího trvání. Po zahájení nové léčby klomipraminem jsme pak zaznamenali pokles theta kordance po týdnu léčby klomipraminem, po dvou týdnech léčby se objevily manické symptomy. V průběhu další depresivní epizody se pak situace opakovala, pokles prefrontální theta kordance rovněž předcházel klomipraminem indukovanému přesmyku do mánie. LORETA před a během léčby klomipraminem detekovala signifikantní nárůst theta v pravém postcentrálním gyru v parietální oblasti a hraniční nárůst alfa2 v pravém středním frontálním gyru.

U pacienta s bipolární poruchou jsme tedy našli obdobné změny prefrontální theta kordance jako u pacientů s unipolární depresí. LORETA změny v elektické aktivitě spekulativně přisuzujeme anticholinergní aktivitě klomipraminu a specifickému vlivu přesmyku nálady.

4. 4. 2 Úvod studie 4

Přesmyk do hypománie/mánie v průběhu léčby antidepresivy byl u unipolární deprese popsán v cca. 0 - 22,4% (Chun et al., 2004; Menchon et al., 1993). Dle kritérií DSM-IV jsou tito pacienti diagnostikováni jako manická či hypomanická epizoda indukovaná antidepresivy. Někteří autoři se domnívají, že by tito pacienti měli mít diagnózu z bipolárního spektra (Akiskal et al., 2003; Chun et al., 2004), zatímco jiní nikoli

(Bader et al., 2007). U pacientů s bipolární poruchou se antidepresivy indukovaný přesmyk do hypománie/mánie objevuje u cca. 0 - 84,2% (Angst et al., 1985; Ghaemi et al., 2004). Přesmyk nálady byl popsán u všech typů antidepresivní léčby, včetně nefarmakologických (Angst et al., 1992; Colombo et al., 1999; Ulla et al., 2006; Xia et al., 2008).

Neurobiologický podklad přesmyku nálady indukovaného léky, stejně jako spontánního, není znám. Přesmyk spojený s užíváním antidepresiv může být chápaný jako typ přesmyku (Bunney et al., 1972), který se objevuje u predisponovaných jedinců jako jev vyvolaný účinkem antidepresiv (Serretti et al., 2004). Přesmyk do mánie po specifické antidepresivní terapii by mohl odrážet endofenotyp, který by mohl představovat více homogenní skupinu pacientů, než je fenotyp bipolární poruchy.

V naší kazuistické studii prezentujeme elektrofyziologické změny během přesmyku indukovaného antidepresivy, pomocí dvou nových nástrojů QEEG analýzy, theta QEEG kordance a LORETA. Obě tyto metody jsou popsány ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 1. 1 Principy a nástroje QEEG.

4. 4. 3 Metodika studie 4

EEG a LORETA analýza

Podrobná EEG a LORETA metodika je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2. 1. 2 Metodika QEEG.

Byla provedena spektrální analýza bezartefaktových epoch klidových EEG záznamů. Dále bylo provedeno 3D zhodnocení distribuce proudových hustot pomocí software LORETA, lokalizace změn byla provedena za pomoci voxel-by-voxel párového testu.

Statistická analýza LORETA dat byla provedena porovnáním dvou EEG záznamů natočených během klomipramonové léčby (vždy po 1. a 2. týdnu léčby, před přesmykem do hypománie) s dvěma záznamy natočenými během depresivní epizody, před zahájením léčby clomipraminem.

Theta prefrontální kordance

Na základě předchozích studií (Bares et al. 2008, 2007, 2006; Cook et al., 2002; Leuchter et al., 2002) byla spočtena, a následně podrobena statistické analýze průměrná hodnota kordance ze tří frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) ve frekvenčním theta pásmu (4-8Hz).

4. 4. 4 Výsledky studie 4

Vlastní kazuistika a změna prefrontální theta kordance

54-letý muž byl přijat do Psychiatrického centra Praha (PCP) se svou třetí depresivní epizodou. Jeho bratr trpí bipolární afektivní poruchou, typ I, sestra je zdravá. U rodičů se žádné duševní onemocnění neprojevovalo. Je ženatý, pracuje jako učitel na střední škole. První depresivní epizodu prodělal v 52 letech, užíval citalopram, následně escitalopram, bupropion, podstoupil psychoterapii. Nedosáhl však plné remise a nebyl schopen návratu do zaměstnání. V anamnéze neměl žádnou manickou ani hypomanickou epizodu. V průběhu své druhé depresivní epizody, v 54 letech, byl léčen kombinací mirtazapinu 45 mg/d a amisulpiridu 50mg/d. Došlo ke zlepšení nálady, plné remise dosaženo nebylo, po šesti měsících léčby uvedenou kombinací došlo k dvouměsíční plné úzdavě, pak však náhle došlo k nástupu třetí depresivní epizody, pro kterou byl hospitalizován v PCP. Po přijetí byl zařazen do klinické studie. V PCP byla potvrzena diagnóza rekurentní velké depresivní poruchy dle kritérií DSM-IV a českou verzí 5.0.0 dotazníku M.I.N.I. (The Mini – International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan et al., 1998). Pacient vykazoval příznaky depresivní nálady, abulie, psychomotorického zpomalení, sníženou chuť k jídlu, váhový úbytek, insomnie, snížený pracovní výkon a únavnost.

Podstoupil EEG vyšetření a vstupní hodnocení nálady (baseline) (Tabulka 1), poté čtyřtýdenní monoterapii venlafaxinem ER do 225 mg/d. Po týdnu léčby nedošlo ke snížení hodnoty theta prefrontální kordance a po čtyřech týdnech léčby nedosáhl signifikantní antidepressivní odpovědi (redukce $\geq 50\%$ v celkovém skóre MADRS – stupnice deprese Montgomeryho – Asbergové; Montgomery et al., 1979). Následně byla léčba změněna za klomipramin do 100mg/d, podávaný intravenózně, dále užíval oxazepam 30mg/d a nitrazepam 5mg/d. Po prvním týdnu klomipraminové léčby došlo k poklesu prefrontální kordance (Tabulka 1). K přesmyku nálady do mánie došlo ve druhém týdnu léčby. Pacient byl euforický, hyperaktivní a upovídaný. Klesla mu potřeba spánku, popisoval myšlenkový trysk, chování bylo odbržděné a neadekvátní (nosil dámské oblečení během hospitalizace). Byl přeložen na uzavřené oddělení, klomipramin byl vysazen a byla započata antimanická terapie. Manické příznaky odezněly po šesti týdnech léčby lithiem (900mg/d) a risperidonem (5mg/d).

Plná remise trvala další 4 měsíce, kdy došlo k návratu depresivní epizody. Ambulantní psychiatr přidal k lithiu (900mg/d) a risperidonu (2mg/d) sertralin 200mg/d. Šestitýdenní ambulantní léčba však byla bez efektu, proto byl pacient rehospitalizován v PCP. Příznaky byly stejné jako při předchozí depresivní epizodě (Tabulka 2). Plazmatická hladina lithia byla v terapeutickém rozmezí (0,69 mmol/l), zvýšení prolaktinémie (675 mIU/l) odpovídalo užívání nízké dávky risperidonu (Kopecek et al., 2006). Po neúspěšné antidepressivní léčbě sertralinem bylo rozhodnuto pro perorální formu podávání klomipraminu. Pacient byl informován o možnosti přesmyku do hypománie/mánie, ale i o snížení míry tohoto rizika díky užívání lithia a risperidonu (Bottlender et al., 2001; Mundo et al., 2006). Souhlasil s léčbou klomipraminem a dalšími EEG vyšetřeními. Orální dávka klomipraminu 100mg/d byla přidána ke stávající terapii lithiem (900mg/d) a risperidonem (2mg/d). Po týdnu klomipraminové terapie došlo k poklesu prefrontální theta kordance, k dalšímu poklesu došlo o dva týdny později (Tabulka 2). V průběhu druhého týdne léčby se náhle vymizela ranní únava a objevily se první příznaky přesmyku do hypománie (pacient byl hyperaktivní, veselý a upovídaný). V třetím týdnu byla snížena dávka klomipraminu na 50mg/d a theta prefrontální kordance stoupla. Vzhledem k přetrvávající elaci nálady byl klomipramin vysazen a risperidon byla změněn za olanzapin. Po týdnu nové léčby došlo opět k navýšení theta prefrontální kordance a do osmi týdnů došlo k normalizaci nálady.

LORETA změny

K objasnění elektrofyziologických změn předcházejících přesmyku do mánie/hypománie jsme provedli LORETA analýzu před a po prvním týdnu první a druhé léčby klomipraminem. K zvýraznění změn jsme sloučili EEG data z obou epizod. Nalezli jsme signifikantní nárůst proudových hustot v theta pásmu ($p = 0,002$) v pravém parietálním laloku (postcentrální gyrus, BA 2) a hraniční nárůst alfa2 v pravém středním frontálním gyru (BA 9) $p = 0,056$ (Obrázek 1).

4. 4. 5 Diskuze a závěr studie 4

Pokud je nám známo, jedná se o první práci týkající se aplikace theta prefrontální kordance ve studiu pacientů s bipolární poruchou. V souladu s předchozími studiiemi u pacientů s unipolární depresí (Bares et al. 2008, 2007, 2006; Cook et al., 2002, 2005), absence poklesu prefrontální theta kordance u našeho pacienta při terapii venlafaxinem

predikovala, že pacient na léčbu neodpoví. Další terapie s intravenózně podávaným klomipraminem vedla k poklesu theta kordance, a následně, o týden později, k přesmyku do mánie.

Druhý léčebný pokus perorálně podávaným klomipraminem indukoval hypománii, a to i přes to, že pacient kromě klomipraminu užíval kombinaci lithia a risperidonu, u které se dal předpokládat preventivní vliv na mánii, vzhledem k tomu, že byla dříve účinná jako antimaničká terapie. Plazmatická hladina lithia byla stabilní, dávka risperidonu byla 2mg/g, tedy nižší, než během léčby akutní mánie. Domníváme se, že objevení se druhého přesmyku do hypománie během léčby klomipraminem vyloučilo možnost spontánního přesmyku či přesmyku indukovaného benzodiazepiny (Dorevitch et al., 1991; Goodman et al., 1987) a potvrdilo užívání klomipraminu jako pravděpodobnou příčinu přesmyku. Pro totéž svědčí, že po první a druhé depresivní epizodě nedošlo k přesmyku ani při léčbě antidepresivy.

Oběma manickým epizodám předcházela pokles prefrontální theta kordance po nasazení nové léčby jako prediktor antidepresivní odpovědi, a pokud k poklesu nedošlo, jednalo se o prediktor negativní odpovědi na léčbu (Bares et al. 2008, 2007, 2006; Cook et al., 2002, 2005). Není zcela jasné, která mozková aktivita tvoří podklad poklesu prefrontální theta kordance, dosavadní poznatky jsou uvedeny v teoretické části práce, v kapitole 3. 3. 2 Nálezů QEEG a PET u depresivních pacientů.

Pacient nevykazoval příznaky mánie po užívání escitalopramu, citalopramu či bupropionu, tedy inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu či norepinefrinu-dopaminu. Nepozorovali jsme známky přesmyku do mánie ani po užívání sertralinu nebo venlafaxinu, které působí jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a slabě i dopaminu, resp. serotoninu a norepinefrinu, a které nevykazují žádnou antihistaminovou nebo významnější anticholinergní aktivitu (Richelson et al., 2002). Přesmyk do mánie se neobjevil ani při terapii mirtazapinem, který zvyšuje serotonin působením na alfa2-noradrenergní receptory a blokuje 5-HT_{2A} a histaminové receptory (Richelson et al., 2002), ani při přidání nízké dávky amisulpiridu, který zvyšuje dopamin v prefrontálním kortexu (Schoemaker et al., 1997). Klomipramin vykazuje silnou afinitu vůči serotoninovým receptorům zpětného vychytávání, vysokou antagonistickou aktivitu vůči histaminovým H₁ a muskarinovým acetylcholinovým receptorům a střední afinitu vůči receptorům zpětného vychytávání norepinefrinu (Richelson et al., 2002). Antihistaminová aktivita nesouvisí s antidepresivním efektem, ale blokáda muskarinových receptorů s ním souviset může (Furey et al., 2006; Janowsky et al., 1972, 1994).

Spekulativně lze přisuzovat právě anticholinergní aktivitě klomipraminu hlavní roli v přesmyku do mánie u našeho pacienta. Nedávná studie poukázala na antidepresivní účinek anticholinergních léčiv – skopolamin u depresivních pacientů (Furey et al., 2006), jiná studie prokázala u pacientů s bipolární poruchou sníženou vazební schopnost muskarinových receptorů typu 2 v předním cingulu (Cannon et al., 2006). Uvedené studie způsobily obnovení zájmu o acetylcholinovou hypotézu afektivních poruch. Anticholinergní léky, jako skopolamin, byly v poslední době zkoumány ve studiích na zdravých dobrovolnících, především k ověření cholinergní hypotézy Alzheimerovy nemoci, za použití QEEG. Tyto studie zaznamenaly zvýšení delta a theta aktivity v centrálních a parieto-okcipitálních oblastech (Kikuchi et al., 2009; Sannita et al., 1995), které jsou v souladu s naším nálezem v theta pásmu v pravém parietálním laloku za použití metody LORETA. Tyto změny, zdá se, mohou tedy souviset s anticholinergním efektem klomipraminu.

Samozřejmě jsme v průběhu užívání klomipraminu nemohli vyloučit synergistický efekt anticholinergního působení a blokády zpětného vychytávání norepinefrinu a/nebo serotoninu. Uvedený receptorový profil je typický pro tricyklická antidepresiva (TCA). TCA jsou při užívání u bipolární poruchy spojeny s vyšším rizikem přesmyku do mánie než ostatní antidepresiva (Gijsman et al., 2004; Peet et al., 1994). TCA jsou u pacientů s bipolární poruchou pravděpodobně spojeny i s indukcí rychlého cyklování (Altshuler et al., 1995; Wehr et al., 1979).

Pokles v alfa2 pásmu byl popsán u zdravých dobrovolníků po užívání skopolaminu (Ebert et al., 2001; Kikuchi et al., 2009). Za použití LORETA jsme zaznamenali hraniční nárůst v alfa2 pásmu, který souvisí s reakcí na léčbu klomipraminem a může se jednat o jev bezprostředně předcházející manickému/hypomanickému stavu. Nicméně, musíme být při interpretaci těchto nálezů opatrní, vzhledem k hraničnímu statistickému výsledku.

U pacientů s unipolární depresí jsme pomocí LORETA nezaznamenali po týdnu léčby žádné změny (Brunovsky et al., 2006). Tato absence změn po týdnu naznačuje, že jsou spojeny až s antidepresivní odpovědí a mohly by tedy potenciálně být spojeny s klomipraminem indukovanou mánií/hypománií. Zvýšení frontální alfa aktivity bylo popsáno při euforii indukované alkoholem, kokainem a marihuanou (Lukas et al., 1989, 1995; 1989), tento nález by mohl mít souvislost s navýšením alfy a přesmykem do mánie. Abnormity v aktivitě prefrontálního kortexu byly popsány u sekundární (Gafoor et al., 2003; Nishida et al., 2006) i primární mánie (Altshuler et al., 2005), nedávno byly pozorovány i změny glukózového metabolismu ve frontální kůře v průběhu přesmyku do mánie po subthalamické hluboké mozkové stimulaci (Ulla et al., 2006).

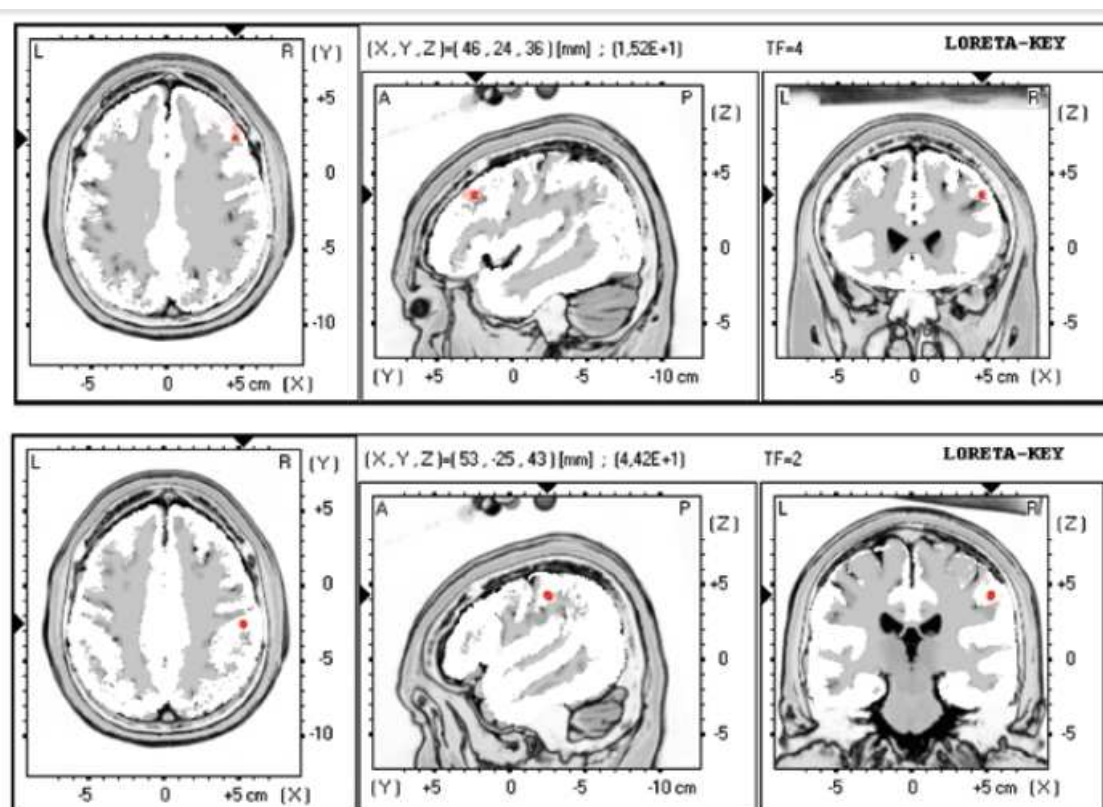
Anticholinergní mechanismus by mohl být příčinou přesmyků indukovaných TCA u některých pacientů s bipolární poruchou, což by mohlo být využitelné pro vytvoření více homogenní skupiny pro genetické studie bipolární poruchy. V naší studii jsme zaznamenali nedostatečný profylaktický efekt lithia na další přesmyk, což je v souladu se studiemi, ve kterých nebyl potvrzen profylaktický efekt lithia vůči TCA-indukovaným přesmykům. Z tohoto důvodu je lithium méně účinné u pacientů s rychlým cyklováním, které může být rovněž indukováno TCA.

Naše kazuistika je zajímavá ze čtyřech úhlů pohledu: 1) prezentuje opakovaný přesmyk do mánie při terapii klomipraminem, ve kterém by mohl hrát roli antimuskarinový efekt, 2) ukazuje, že pokles prefrontální theta kordance může předcházet změnám nálady nejen u unipolární, ale i u bipolární deprese, 3) ukazuje, že změny elektrické aktivity v pacietální oblasti detekované pomocí LORETA mohou odrážet antimuskarinovou aktivitu, 4) nabízí spekulaci, že změny aktivity v oblasti pravé frontální kůry mohou být odpovědné za přesmyk do hypománie/mánie.

Studie 4 / Obrázek 1

Výsledky voxel-by-voxel t-statistického zobrazení regionální mozkové elektrické aktivity za použití LORETA, získané porovnáním záznamů pacienta natočených před a týden po zahájení léčby klomipraminem, frekvenční pásma theta a alfa2. Nárůst proudových hustot je zobrazen červenou barvou. Horní obrázek ukazuje voxel s maximálním t_{max} , nárůst proudové hustoty v pásmu alfa2 v pravém středním frontálním gyru, Brodmannova area 9 ($x = 46, y = 24, z = 36$). Na dolním obrázku je zobrazen voxel s maximálním nárůstem proudové hustoty t_{max} v pásmu theta, v pravém postcentrálním gyru, parietální lalok, Brodmannova area 2 ($x = 53; y = -25, z = 43$). Strukturální anatomie je zobrazena pomocí škály šedi (od bílé k černé).

Vlevo: axiální řez, pohled shora, nazální strana nahoře; střed: sagitální řezy, pohled zleva; vpravo: koronární řezy, pohled zezadu. Extrémní t -hodnoty jsou dány pomocí (x, y, z) koordinát Talairachova prostoru a graficky jsou určeny na jednotlivých osách pomocí černých trojúhelníků. Talairachovy koordináty: x - zleva (L) doprava (R); y – zezadu (P) dopředu (A); z – zespona nahoru.



Studie 4 / Tabulka 1: Klinické hodnocení a hodnoty EEG kordance před a po prvním přesmyku do mánie. * značí, která změna prefrontální theta kordance predikovala změnu nálady.

Škála	Typ léčby a hodnocení psychopatologie					
	Výchozí stav	Ven 1. týden	Ven 4. týden	Clo 1. týden	Clo 2. týden	Li + Ris 4. týden
MADRS	24	30	25	25	4	0
CGI-D / CGI-M	4 / 1	5 / 1	4 / 1	4 / 1	1 / 3	1 / 5
BDI	16	20	16	16	2	0
YMRS	x	x	x	x	12	24
hodnota kordance	0,63	0,66 ↑*	0,83 ↑	0,77 ↓	x	x

MADRS = stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové; CGI-D = Celkový klinický dojem / deprese; CGI-M = Celkový klinický dojem / mánie; BDI = Beckův depresivní inventář, zkrácená verze; YMRS = Youngova škála hodnocení mánie (Young Mania Rating Scale); Clo = klomipramin; Li = lithium; Ris = risperidon; Ven = venlafaxin ER; x = nesledováno; ↓ = pokles; ↑ = vzestup.

Studie 4 / Tabulka 2: Klinické hodnocení a hodnoty EEG kordance před a po druhém přesmyku do hypománie. * značí, která změna prefrontální theta kordance predikovala změnu nálady.

Škála	Typ léčby a hodnocení psychopatologie				
	Výchozí stav Ser+Li +Ris	Clo+Li+Ris 1. týden	Clo+Li+Ris 2. týden	↓ Clo+Li+Ris 3. týden	Ola + Li 4. týden
MADRS	24	24	8	2	2
CGI-D / CGI-M	4 / 1	3 / 1	2 / 3	1 / 4	1 / 2
BDI-SF	19	19	11	1	1
YMRS	0	0	14	16	8
hodnota kordance	0,827	0,727 ↓*	0,687 ↓	0,727 ↑	0,757 ↑

MADRS = stupnice deprese Montgomeryho a Åsbergové; CGI-D = Celkový klinický dojem / deprese; CGI-M = Celkový klinický dojem / mánie; BDI = Beckův depresivní inventář, zkrácená verze; YMRS = Youngova škála hodnocení mánie (Young Mania Rating Scale); Clo = klomipramin; Li = lithium; Ola = olanzapin; Ris = risperidon; Ser = sertralin; x = nesledováno; ↓ = pokles; ↑ = vzestup.

Související publikace ke studii 4:

Kopecek M, Tislerova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, Brunovsky M.: QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report.

Neuro Endocrinol Lett. 2008 Jun;29(3):295-302.

(IF 2008: 1,359)

5 Společná diskuze, zhodnocení cílů práce

Předkládaná dizertační práce je souborem čtyřech původních vědeckých prací, tří studií provedených na větším souboru pacientů a jedné kazuistické studie. Cílem práce bylo objasnění neurobiologického korelátu změny psychopatologie v průběhu terapie schizofrenie a deprese pomocí metod QEEG a PET. Druhým cílem práce bylo následné zhodnocení citlivosti a využitelnosti těchto dvou funkčních neurovizuálních metod. Třetím cílem pak bylo porovnání mechanismu účinku dvou specifických terapeutických intervencí užitých v našich studiích, tedy léčby antipsychotiky a léčby pomocí rTMS, z hlediska QEEG nálezů.

Ve studii 1 jsme retrospektivně sledovali změny v distribuci neuronální elektrické aktivity (pomocí QEEG metody LORETA) u schizofrenních pacientů léčených monoterapií atypickým antipsychotikem po dobu min. jednoho měsíce v porovnání se skupinou schizofrenních pacientů dosud antipsychotiky neléčenými. U pacientů léčených clozapinem a olanzapinem byl v souladu s naším očekáváním nalezen nárůst proudové hustoty v pomalých frekvencích (delta, theta) v předním cingulu, dále pak ve frontálních a temporo-limbických oblastech. Překvapivým nálezem bylo zjištění, že skupina pacientů léčených risperidonem se nelišila od pacientů dosud neléčených. Všichni léčení pacienti se významně nelišili v délce léčby ani v klinickém hodnocení psychopatologie. Výsledky u pacientů léčených klozapinem a olanzapinem ve srovnání s pacienty dosud neléčenými mohou poukazovat na možný kompenzační mechanismus v neurobiologickém podkladu schizofrenie, absence detekovatelných změn u pacientů medikovaných risperidonem pak může souviset s odlišným mechanismem jeho účinku.

Ve studii 2 jsme v otevřené studii sledovali změny v distribuci neuronální elektrické aktivity (pomocí LORETA) a změny mozkového metabolismu (pomocí PET) u schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi po léčbě NF-rTMS ve srovnání se stavem před zahájením léčby. Léčba pacientů pomocí rTMS vedla k významnému zlepšení jejich psychopatologie. Pokles metabolismu mozku byl po léčbě zaznamenán v oblasti levého temporálního kortexu, kde také došlo k poklesu aktivit v rychlých frekvenčních pásmech (beta1 a beta3). Kontralaterálně jsme pak zaznamenali souhlasné zvýšení metabolismu a elektrické aktivity ve frekvenčním pásmu beta 2. K navýšení metabolismu došlo i ve frontálních oblastech. V pomalém frekvenčním pásmu delta jsme oboustranně zaznamenali nárůst aktivity v oblasti předního cingula. Výsledky jsou v souladu s naším očekáváním a poukazují na pokles metabolické a elektrické aktivity v místě aplikace rTMS jako na neurobiologický korelát pozitivní léčebné odpovědi a na šíření facilitace metabolismu intra- a interhemisferálně.

Cílem studie 3 bylo detekovat změny v distribuci neuronální elektrické aktivity (pomocí sLORETA) u depresivních pacientů po léčbě NF-rTMS, které byly hodnoceny zvlášť u respondérů a non-respondérů na léčbu. Pacienti absolvovali léčbu v rámci dvojité slepé studie (kombinované s falešnou stimulací). U pacientů, kteří odpověděli na léčbu, bylo zjištěno zvýšení proudové hustoty v pomalém frekvenčním pásmu alfa1 v prefrontální a limbické oblasti bilaterálně, zatímco ve skupině non-respondérů nebyly po léčbě detekovány žádné signifikantní změny. Výsledky naznačují, že antidepresivní efekt 1Hz rTMS je spojen se zvýšením alfa 1 aktivity v oblasti prefrontální kůry.

Kazuistická studie 4 je příkladem individuálního využití QEEG v klinické praxi. Sledovala změny v QEEG prefrontální kordanci a změny detekované pomocí LORETA u depresivního pacienta před a po opakovaným přesmykem z deprese do hypo/mánie. Studie prokázala senzitivitu obou užitých QEEG nástrojů vůči změnám v elektrické aktivitě souvisejících s klinickou změnou nálady.

Na základě výsledků studie 1 a 2 lze souhrnem konstatovat, že neurobiologickým korelátem zmírnění psychopatologie u schizofrenie jsou změny neuronální aktivity v oblasti frontálního kortexu, předního cingula a temporo-limbických strukturách. Tyto změny pravděpodobně odpovídají kompenzačním mechanismům v oblastech, ve kterých byly opakovaně potvrzeny významné změny mozkové aktivity/metabolizmu při srovnání pacientů se schizofrenií se zdravou populací. Neurobiologický korelát změny psychopatologie související s antidepresivní odpovědí jsme ve studii 3 zaznamenali v oblasti prefrontální kůry, tento nálezn je taktéž v souladu s výsledky dosavadních studií u depresivních pacientů.

Co se týče zhodnocení využitelnosti dvou odlišných funkčně zobrazovacích metod QEEG a PET ve výzkumu neurobiologických změn souvisejících se změnami psychopatologie, výsledky všech prezentovaných studií potvrzují senzitivitu obou metod vůči těmto změnám. Studie 2, ve které jsme našli shodu v lokalizaci i charakteru změn navozených rTMS, potvrdila senzitivitu QEEG nástrojů vůči změnám psychopatologie, a to do míry srovnatelné s PET metodou. Tato studie rovněž ukazuje výhody kombinace obou metod, kdy se spojují výhody prostorové rozlišovací schopnosti PETu s výhodami časové rozlišovací schopnosti QEEG.

Třetím cílem práce bylo porovnání mechanismu účinku dvou specifických léčebných intervencí (antipsychotika, rTMS) z hlediska QEEG nálezů. U obou metod lze konstatovat, že jejich mechanismus účinku je spojen především s nárůstem inhibičních procesů. Ve studii 1, sledující změny distribuce elektrické aktivity navozené antipsychotiky, došlo k navýšení inhibice (nárůstu proudových hustot v pomalých frekvenčních pásmech)

u pacientů medikovaných clozapinem a olanzapinem. Nálezy nelze vysvětlit pouze zlepšením psychopatologie, jak dokládají výsledky u skupiny pacientů léčených risperidonem, u které jsme podobné změny nedetekovali. Oblasti signifikantních změn tedy pravděpodobně souvisejí s mechanismem účinku clozapinu a olanzapinu, které mají obdobnou strukturu i receptorový profil. Léčebná intervence NF-rTMS byla užita ve studiích 2 a 3, v souladu s předchozími poznatky o inhibici kortikální excitability po NF-rTMS jsme předpokládali navýšení inhibičních procesů v místě stimulace, které se potvrdilo v obou studiích. Ve studii 2 došlo k navýšení inhibice (resp. poklesu v rychlejších frekvenčních pásmech) v místě aplikace stimulace (levý temporální kortex), které by mohlo souviset s kompenzatorním inhibičním účinkem nízkofrekvenční stimulace vůči primárně zvýšenému metabolismu těchto oblastí. NF-rTMS dále nepřímou vedla k navýšení inhibičních procesů (nárůstu v pásmu delta) v předním cingulu, tedy v oblasti odpovídající i předpokládanému působení antipsychotik olanzapinu a clozapinu. Změny u depresivních pacientů ve studii 3 v pásmu alfa1, které je převážně interpretováno taktéž jako inhibiční, se částečně nacházejí v oblasti stimulace (pravý DLPFC), a dále v přilehlém prefrontálním a limbickém kortexu bilaterálně. Výsledky poukazují na to, že uvedené změny souvisejí s neurofyzilogickým korelátem antidepresivní odpovědi v této oblasti.

Naše nálezy potvrzují význam metod QEEG a PET v neurovědním výzkumu. Hlavními výhodami QEEG je široká dostupnost v klinické praxi, dobrá snášitelnost, neinvazivnost a minimální náklady ve srovnání např. s PET nebo fMRI. Všechny tyto výhody pak zvyšují potenciál QEEG k jeho individuálnímu využívání v klinické praxi.

Seznam použité literatury

- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73(1–2): 65–74.
- Altay EE, Fessler AJ, Gallagher M, Attarian HP, Dehdashti F, Vahle VJ, Ojemann J, Dowling JL, Gilliam FG: Correlation of severity of FDG-PET hypometabolism and interictal regional delta slowing in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 573–576.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikaluskas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8): 1130–1138.
- Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, Proenza MA, Eisenberger N, Sabb F, Mintz J, Cohen MS. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(10): 763–769.
- Andreasen NC, O’Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD: Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1576–1585.
- Angelucci F, Mathe AA, Aloe L: Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res* 2000;60:783-794.
- Angst J. Switch from depression to mania--a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18(2–3): 140–154.
- Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania. *Convuls Ther* 1992; 8(3): 179–185.
- Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M. Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett* 1999; 274(1): 29–32.
- Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM: Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res* 2003;71:127-131.
- Bader CD, Dunner DL. Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Pract* 2007; 13(4): 233–237.
- Bareš M, Kopeček M.: Rezistentní deprese - úvod do definice a klasifikace. *Psychiatrie* 2006; 10(Suppl. 3): 45-48.

- 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 Psychiatry*. 2008 Aug;23(5):350-5. Epub 2008 May 2.
- 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): 319-325.
- Bareš M, Brunovský M, Kopeček M, Stopková P, Novák T, Kožený J, Čermák J, Šoš P, Höschl C. EEG v predikci odpovědi na antidepresiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie* 2006;10(4): 205-210.
- Bares M, Kopecek M, Sos P, Novak T, Brunovsky M, Stopkova P.: Dvojitě slepá, paralelní, randomisovaná studie porovnávající účinnost 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) a venlafaxinu ER v léčbě rezistentní deprese: diskuze k protokolu. *Psychiatrie* 2008;12:4-7.
- 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; 118: 94-100
- Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:3-21.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;i:1106-1107.
- Bartzokis G: Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:672-683.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar;46(3):243-50.
- Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep* 1974; 34(3): 1184-1186.
- Berger H (1929): Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87: 527-70.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63(1-3): 79-83.

- Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang S-C, Wu H-M, Ho ML, Ho MK, Au SC, Maidment K, Baxter LR: Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:631–640.
- Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, et al. (1997) Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41: 939–948.
- Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: Pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry* 2008, 63: 1171–1177.
- Brunovský M: Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie* 2004; 8(Suppl. 3):57-63.
- Brunovský M, Bareš M, Kopeček M, Stopková P, Novák T, Krajča V, Závěšická L, Tišlerová B, Šóš P. The response-specific changes in EEG tomography (LORETA) after 1 and 4 weeks of treatment in patients with drug-resistant depression. *Psychiatrie* 2006; 10(Suppl.3):71-79.
- Brunovský M, Horáček J, Kopeček M, Tišlerová B, Šóš P.: Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - pokrok ve funkční morfologii. *Psychiatrie* 2006;10(Suppl. 2):24-27.
- Brunovský M, Mlynář J, Stančák A. Zobrazování korové aktivace distribučními zdrojovými modely elektroencefalografických potenciálů v psychiatrickém výzkumu. *Psychiatrie* 2005;9(Suppl. 3):51-55.
- Bunney WE, Jr., Goodwin FK, Murphy DL, House KM, Gordon EK. The „switch process“ in manic-depressive illness. II. Relationship to catecholamines, REM sleep, and drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(3): 304–309.
- Cannon DM, Carson RE, Nugent AC, Eckelman WC, Kiesewetter DO, Williams J, Rollis D, Drevets M, Gandhi S, Solorio G, Drevets WC. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7): 741–747.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ: EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:109-115.
- Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007; 62(5): 407–414.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398–1403.

Chen WH, Mima T, Siebner HR, Oga T, Hara H, Satow T, Begum T, Nagamine T, Shibasaki H: Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1628–1637.

Chlan-Fourney J, Ashe P, Nysten K, Juorio AV, Li XM: Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res* 2002;954:11-20.

Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord* 2004; 6(1): 32–42.

Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan RD, Szechtman H, Szechtman B, Franco S, Dermer SW, Cook P: Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 562–570.

Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86(3): 267–270.

Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2005; 39(5): 461–466.

Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, Rosenberg S, Uijtdehaage SH. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(1): 120–131.

Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 107:408-14.

Cooley, James W., and John W. Tukey: An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math. Comput.* 19, 297–301 (1965).

Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MT, Tochon-Danguy HJ, Egan GF: Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Res* 2003; 122: 139–152.

d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der Linden JA, Cahn W, Greene Y, de Haan EH, Kahn RS: Transcranial magnetic stimulation of left auditory

cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 77–79.

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

Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, et al. (2000) Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology* 41:31–7.

Dorevitch A. Mania associated with clonazepam. *Dicp* 1991; 25(9): 938–939.

Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med.* 1998;49:341–361. Review.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannler M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824–827.

Ebert U, Grossmann M, Oertel R, Gramatte T, Kirch W. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of scopolamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(1): 51–60.

Engelien A, Stern E, Silbersweig D: Functional neuroimaging of human central auditory processing in normal subjects and patients with neurological and neuropsychiatric disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001; 23: 94–120.

Fallgatter AJ, Bartsch AJ, Zielasek J, Herrmann MJ: Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2003;124:37-48.

Faulkner HJ, Traub RD, Whittington MA: Anaesthetic/amnesic agents disrupt beta frequency oscillations associated with potentiation of excitatory synaptic potentials in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1813–1825.

Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl.1): 26-32.

Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):528-48.

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998;7(2):65– 68.

Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, 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 Psychopharmacol* 2005; 25: 358–362.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ: The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 324–340.

Frith CD: Functional brain imaging and the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:525-527.

Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1121–1129.

Gafoor R, O’Keane V. Three case reports of secondary mania: evidence supporting a right frontotemporal locus. *Eur Psychiatry* 2003; 18(1): 32–33.

Galderisi S, Mucci A, Bucci P, Mignone ML, Maj M: Multilead quantitative EEG profile of clozapine in resting and vigilance-controlled conditions. *Psychiatry Res* 1996;67:113-122.

Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 163–165.

George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE: Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2002; 18: 170–181.

George MS, Stallings LE, Speer AM, Nahas Z, Spicer KM, Vincent DJ, Bohning DE, Cheng KT, Molloy M, Teneback CC, Risch SC: Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999; 14: 161–170.

Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9): 1537–1547.

Glantz LA, Lewis DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:65-73.

Goodman WK, Charney DS. A case of alprazolam, but not lorazepam, inducing manic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(3): 117–118.

Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007; 62(5): 429–437.

Gross A, Joutsiniemi SL, Rimon R, Appelberg B: Clozapine-induced QEEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: a prospective, longitudinal study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:119-122.

Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(3):165-73.

Gruzelier J, Liddiard D, Davis L, Wilson L: Topographical EEG differences between schizophrenic patients and controls during neuropsychological functional activation. *Int J Psychophysiol* 1990; 8: 275–282.

Guich SM, Buchsbaum MS, Burgwald L, Wu J, Haier R, Asarnow R, Nuechterlein K, Potkin S: Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophr Res* 1989; 2: 439–448.

Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Hoschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(2): 91–99.

Hallett M, Chokroverty S, eds. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, 2nd edition. Elsevier, Philadelphia. 2005; 457

Henriques JB, Davidson RJ (1991) Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 100: 535–545.

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: 49–56.

Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH: Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 97–104.

Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I: Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:7-22.

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.

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20:389-409.

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 ¹⁸F₂ PET covariation study. *Neuroendocrinology Letters*, 2006, vol. 27, no. 5, p. 587-594.

Höschl C., Libiger J., Švestka J. (editoři), *Psychiatrie* (II. doplněné a opravené vydání). Praha, 2004, Tigis, s.r.o., 883 s., ISBN 82-900130-7-4.

Hubl D, Kleinlogel H, Frölich L, Weinandi T, Maurer K, Holstein W, Czekalla J, Dierks T: Multilead quantitative electroencephalogram profile and cognitive evoked potentials (P300) in healthy subjects after a single dose of olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:281-288.

Hubl D, Koenig T, Strik WK, Garcia LM, Dierks T: Competition for neuronal resources: how hallucinations make themselves heard. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 57–62.

Hughes JR and John ER: Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:2, Spring 1999.

Irle E, Markowitsch HJ: Connections of the hippocampal formation, mamillary bodies, anterior thalamus and cingulate cortex. A retrograde study using horseradish peroxidase in the cat. *Exp Brain Res* 1982; 47: 79– 94.

Jandl M, Steyer J, Weber M, Linden DE, Rothmeier J, Maurer K, Kaschka WP: Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 63–69.

Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergicadrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2(7778): 632–635.

Janowsky DS, Overstreet DH, Nurnberger JI, Jr. Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *Am J Med Genet* 1994; 54(4): 335–344.

Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex*. 2008;18:1374-83.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261– 276.

Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry*. 1997;42(5):467–475.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):89-107

Kikuchi M, Wada Y, Nanbu Y, Nakajima A, Tachibana H, Takeda T, Hashimoto T. EEG changes following scopolamine administration in healthy subjects. Quantitative analysis during rest and photic stimulation. *Neuropsychobiology* 1999; 39(4): 219–226.

Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O’Leary DS, Magnotta V, Nopoulos P: Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophr Res* 2003; 60: 173–181.

Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, Danielson AL, Willis MW, Repella JD, Benson BE, Herscovitch P, Post RM, Wassermann EM: Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 2002; 115: 101–113.

Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1603-13.

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

Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord*. 2002;69:241-9.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation. *Lancet Neurol* 2003; 2:145-156.

Kopeček M: Jak předpovědět, že pacient odpoví na léčbu antidepresiv. *Psychiatr. pro Praxi*, 2007; 8:247-249.

Kopeček M, Bareš M, Brunovsky M, Stopkova P. EEG cordance as a predictor of a response to antidepressants (in Czech). *Psychiatrie* 2007; 11(2): 78–81.

Kopecek M, Sos P, Brunovsky M, Bares M, Stopkova P, Krajca V. Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation? *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(4): 524–526.

- Kopeček M, Bareš M, Horáček J. Jedna nebo více velkých depresivních poruch? Individualizovaná PET analýza u pacientů s depresivní poruchou. *Psychiatrie*, 2007; 11(Suppl. 3): 71-78.
- Kopeček M, Bares M, Horacek J, Mohr P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27(6): 803–806.
- Kopeček M, Bareš M, Horáček J, Škrdlantová L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace. v: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Praha: Medical Tribune CZ s.r.o., 2008a, s. 563-567.
- Kopeček M, Bareš M, Novák T, Brunovský M. Postavení rTMS v léčbě depresivní poruchy a možnost predikce odpovědi na léčbu deprese - česká zkušenost. *Psychiatrie* 2009; 13:160-164.
- Kopeček M, Brunovský M, Bareš M, Španiel F, Novák T, Dockery C, Horáček J. Regional cerebral metabolic abnormalities in individual patients with non-quantitative ¹⁸F₂FDG PET and QEEG (LORETA). *Psychiatrie* 2005;9(Suppl.3):56-63.
- Kopeček M, Kohútová B, Bareš M, Novák T, Stopková P, Šoš P, Brunovský M. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2011;15(Suppl. 2):65-69.
- Kopeček M, Spaniel F, Novak T, Tislerova B, Belohlavek O, Horacek J.: ¹⁸F₂FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Feb 4;28(1); p. 53-9.
- Kopeček M, Tislerova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, Brunovsky M. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29:295-302.
- Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P: Morphology of the anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: relationship to typical neuroleptic exposure. *Am J Psychiatry* 2005;162:1872-1878.
- Kozel FE, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002;8:270-275.
- Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:376-84.

Kubicki S, Herrmann WM, Fichte K, Freund G: Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979a; 12:237-245.

Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Frey KN, Hardin M, Tamminga CA: Clozapine but not haloperidol Re-establishes normal task-activated rCBF patterns in schizophrenia within the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:171-178.

Lahti AC, Weiler MA, Medoff DR, Tamminga CA, Holcomb HH: Functional effects of single dose first- and second-generation antipsychotic administration in subjects with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005 May 30;139(1):19-30.

Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Landgrebe M, Marienhagen J, Frick U, Hajak G, Eichhammer P. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(5): 633–638.

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 the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 376: 177–181.

Lehmann D. In: Gevins AS. Principles of spatial analysis. In: Gevins AS, Rémond A. (Eds.) *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* Amsterdam, Elsevier 1987; (1)309–354.

Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980; 48:609–621.

Leuchter AF, Cook IA, Hunter AM, Cai C, Horvath S (2012) Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression. *PLoS ONE* 7(2): e32508. doi:10.1371/journal.pone.0032508.

Leuchter AF, Cook IA, Lufkin RB, Dunkin J, Newton TF, Cummings JL, Mackey JK, Walter DO. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage.* 1994 Jun;1(3):208-19.

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1): 122–129.

Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res* 1999; 90(2): 125–140.

Liddle PF: Dynamic neuroimaging with PET, SPECT or fMRI. *International Review of Psychiatry* 1997;9:331-337.

Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS: Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med* 1992a;85:224-227.

Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS: Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992b;160:179-186.

Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, Aprille JR, Dwyer DS, Li XM, Mahadik SP, Duman RS, Porter JH, Modica-Napolitano JS, Newton SS, Csernansky JG. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev.* 2008;60(3):358-403.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–1223.

Loo CK, Sachdev PS, Haindl W, Wen W, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS: High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 2003; 33: 997–1006.

Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt R. Electroencephalographic correlates of marijuana-induced euphoria. *Drug Alcohol Depend.* 1995 Feb;37(2):131-40.

Lukas SE, Mendelson JH, Amass L, Benedikt R. Behavioral and EEG studies of acute cocaine administration: comparisons with morphine, amphetamine, pentobarbital, nicotine, ethanol and marijuana. *NIDA Res Monogr* 1989; 95: 146–151.

Lukas SE, Mendelson JH, Woods BT, Mello NK, Teoh SK. Topographic distribution of EEG alpha activity during ethanol-induced intoxication in women. *J Stud Alcohol* 1989; 50(2): 176–185.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A: Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425–430.

Malmivuo J, Plonsey R: *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, New York, 1995.

Martin JL, Barbanj 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.

Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(4):805–15. Review.

Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1997a;9(3):471–481. Review.

Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 830–843.

McCormick L, Decker L, Nopoulos P, Ho BC, Andreasen N: Effects of atypical and typical neuroleptics on anterior cingulate volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:73-84.

McGuire PK, Shah GM, Murray RM: Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993; 342: 703–706.

McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP: Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 127: 9–17.

Menchon JM, Gasto C, Vallejo J, Catalan R, Otero A, Vieta E. Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. *Eur Psychiatry* 1993; 8(3): 125–129.

Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn DD, Tien AY, Harris GJ, Pearlson GD: Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 1995; 16: 127–135.

Meredith GE, Switzer RC, III, Napier TC: Short-term, D2 receptor blockade induces synaptic degeneration, reduces levels of tyrosine hydroxylase and brain-derived neurotrophic factor, and enhances D2-mediated firing in the ventral pallidum. *Brain Res* 2004;995:14-22.

Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 236– 250.

Mientus S, Gallinat J, Wuebben Y, Pascual-Marqui RD, Mulert C, Frick K, Dorn H, Herrmann WM, Winterer G: Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Res* 2002;116:95-111.

Molina V, Sanz J, Reig S, Martinez R, Sarramea F, Luque R, Benito C, Gisbert JD, Pascau J, Desco M: Hypofrontality in men with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 203–208.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.

Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G.: Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* 2001;13:589-600.

Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Leicht SK, Mergl R, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci* 2007; 38(2): 78–81.

Mundo E, Cattaneo E, Russo M, Altamura AC. Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 92(2–3): 227–230.

Musalek M, Podreka I, Suess E, Nutzinger D, Passweg V, Strobl R, Walter H, Baumgartner C, Lesch OM: Neurophysiological aspects of auditory hallucinations. 99mTc-(HMPAO)-SPECT investigations in patients with auditory hallucinations and normal controls – a preliminary report. *Psychopathology* 1988; 21: 275–280.

Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, Yagi K, Fujiwara T. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2104–2114.

Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I: Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:884–897.

Nunez PL, Silberstein RB: On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr* 2000; 13: 79–96.

O’Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychol Ann* 1998; 28: 633-640.

Oakes TR, Pizzagalli DA, Hendrick AM, Horras KA, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Davidson RJ: Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Hum Brain Mapp* 2004; 21: 257–270.

Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Saito Y, Yoshimura M, Kinoshita T: Olanzapine increases grey and white matter volumes in the caudate nucleus of patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007;55(1):43-6.

Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50(5): 345–350.

Ozaki T: Comparative effects of dopamine D(1) and D(2) receptor antagonists on nerve growth factor protein induction. *Eur J Pharmacol* 2000;402:39-44.

Ozaki T, Mui K, Yamagami S: Comparison of the effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonists on nerve growth factor mRNA expression. *Eur J Pharmacol* 1999;369:133-143.

Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Terms JM, Hamilton R, Catala MD: Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia* 1999; 37: 207–217.

Pascual-Marqui RD: Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnet* 1999;1: 75–86.

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.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M: Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;90:169-179.

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.

Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC: Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1102–1107.

Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M: Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1405– 1411.

Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164(4): 549–550.

Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 405–415.

Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003; 40(6): 939–949.

Pollock VE, Schneider LS, Lyness SA: Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 20–26.

Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, Wang K, Chorlian DB, Foroud T, Goate A, Rice JP, O'Connor SJ, Rohrbaugh J, Kuperman S, Bauer LO, Crowe RR, Schuckit MA, Hesselbrock V, Conneally PM, Tischfield JA, Li TK, Reich T, Begleiter H: Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABA-A receptor gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3729–3733.

Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001;35:193-215

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):434-49.

Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(4): 133–150.

Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron JC, Chavoix C: Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage* 2003; 20: 1894–1898.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79–92.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.

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 Psychiatr Res* 2006; 40: 147–152.

Sack AT, Camprodon JA, Pascual-Leone A, Goebel R: The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery. *Science* 2005; 308: 702–704.

Saleem KS, Suzuki W, Tanaka K, Hashikawa T: Connections between anterior inferotemporal cortex and superior temporal sulcus regions in the macaque monkey. *J Neurosci* 2000; 20: 5083–5101.

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci.* 2010;41:203-10.

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM: EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. *Clin EEG Neurosci.* 2006 Apr;37(2):66-80. Review.

Salinsky MC, Oken BS, Morehead L: Test-retest reliability in EEG frequency analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 382–392.

Sannita WG. Cholinergic transmission and electrophysiological investigation of the human visual system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1995; 44: 156–160.

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Ho MK, Huang SC, Wu HM, Baxter LR Jr. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(3):250–61.

Scheeringa R, Bastiaansen MC, Petersson KM, Oostenveld R, Norris DG, Hagoort P. Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state. *Int J Psychophysiol* 2008; 67(3): 242–251.

Schmahmann JD, Pandya DN: Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci Lett* 1995; 199: 175–178.

Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(1): 83–97.

Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, Herwig U: Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15: 1669–1673.

Seifertová D., Praško J., Horáček J., Höschl C.: Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Academia Medica Pragensis, ČNPS, Medical Tribune; Praha, 2008, 615s.

Seki M, Zyo K: Relationship between the hippocampal formation and the cortical and subcortical regions. *Kaibogaku Zasshi* 1992; 67: 583–594.

Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Lorenzi C, Rossini D, Cusin C, Arnoldi A, Catalano M. Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174(4): 504–511.

Shaw, JC, Colter N, Resek G. (1983). EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol Med.*;13(2):299-306.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22–33; quiz 34–57.

Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK: Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1033–1038.

Shulman RG: Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 11–20.

Silbersweig D, Stern E: Functional neuroimaging of hallucinations in schizophrenia: toward an integration of bottom-up and topdown approaches. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 367–375.

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(7):873-884.

Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella D, Willis MW, Herscovitch P. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-1141

Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, 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: 826–832.

Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M: Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123IIMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242: 257–261.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts". 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110:1-23.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):1-18.

- Thatcher, R.W., Krause, P and Hrybyk, M. (1986). Corticocortical Association Fibers and EEG Coherence: A Two Compartmental Model. *Electroencephalog. Clinical Neurophysiol.*, 64: 123 – 143.
- 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;58:1-10.
- Tišlerová B, Horáček J, Brunovský M, Kopeček M. Hebefrenní schizofrenie v obraze ¹⁸F¹⁸FDG PET a QEEG. *Kazuistika. Psychiatrie* 2005; 9(2):144–149.
- Traub RD, Jefferys JG, Whittington MA: Simulation of gamma rhythms in networks of interneurons and pyramidal cells. *J Comput Neurosci* 1997; 4: 141–150.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40.
- Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(12): 1363–1366.
- van Beijsterveldt CE, Molenaar PC, de Geus EJ, Boomsma DI: Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 562–573.
- Vaidya VA, Terwilliger RM, Duman RS: Role of 5-HT_{2A} receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999;262:1-4.
- Veiga H, Deslandes A, Cagy M, Fiszman A, Piedade RA, Ribeiro P: Neurocortical electrical activity tomography in chronic schizophrenics. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:712-717.
- Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(1):11–20. Review.
- Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R, Gomez-Mont F: Phenomenological correlates of metabolit activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 151–158.
- von Stein A, Chiang C, König P (2000) Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 14748–14753.
- Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R: Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1998; 250: 141–144.

- Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36(5): 555–559.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE: Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-844.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH: Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 315–336.
- World Health Organization (WHO): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. WHO, Geneva, 1993.
- Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Calabrese JR. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(1): 119–130.
- Yamada K, Isotani T, Irisawa S, Yoshimura M, Tajika A, Yagyu T, Saito A, Kinoshita T: EEG Global Field Power spectrum changes after a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers. *Brain Topogr* 2004;16:281-285.
- Yoshimura M, Koenig T, Irisawa S, Isotani T, Yamada K, Kikuchi M, Okugawa G, Yagyu T, Kinoshita T, Strik W, Dierks T: A pharmaco-EEG study on antipsychotic drugs in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 May;191(4):995-1004.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–435.
- Yurgelun-Todd DA, Wateraux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD, Renshaw PF: Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 200–205.

Seznam publikací doktoranda

Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

a) s IF

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;58:1-10.

(IF 2008: 1,752)

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.

(IF 2007:1,992)

Kopecek M, **Tislerova B**, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, Brunovsky M.: QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Jun;29(3):295-302.

(IF 2008: 1,359)

b) bez IF

Kopeček M, **Kohútová B**, Bareš M, Novák T, Stopková P, Šóš P, Brunovský M. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2011;15(Suppl. 2):65-69.

Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

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. *Psychological Medicine*, 2010 Sep;40(9):1443-51.

(IF 2010: 5,200)

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 ¹⁸FDG PET covariation study. *Neuroendocrinology Letters*, 2006, vol. 27, no. 5, p. 587-594.

(IF 2006: 0,924)

Kopecek M, Spaniel F, Novak T, **Tislerova B**, Belohlavek O, Horacek J.: ¹⁸FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Feb 4;28(1); p. 53-9.

(IF 2007:1,443)

Kopřivová J, Congedo M, Horáček J, Praško J, Raszka M, Brunovský M, **Kohútová B**, Höschl C.: EEG source analysis in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neurophysiol.* 2011 Sep;122(9):1735-43. Epub 2011 Feb 25.

(IF 2010: 2,786)

Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Balíková M, Horáček J, Gorman I, Tylš F, **Tišlerová B**, Soš P, Bubeníková-Valešová V, Höschl C, Krajča V.: Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology.* 2011;63(4):202-18. Epub 2011 Mar 22.

(IF 2010: 2,567)

V recenzním řízení *Neuroendocrinology letters* (IF 2010:1,621)

Kuncová A, Kopeček M, **Tišlerová B**, Tintera J, Horáček J: Distance from Scalp to Cerebellar Cortex in Healthy Volunteers: Anatomical Implication for Transcranial Magnetic Stimulation

b) bez IF

Tišlerová B, Horáček J, Brunovský M, Kopeček M. Hebefrenní schizofrenie v obraze ¹⁸FDG PET a QEEG. Kazuistika. Psychiatrie 2005; 9(2):144–149.

Brunovský M., Bareš M., Kopeček M., Stopková P., Novák T., Krajča V., Závěšická L., **Tišlerová B.**, Šóš P.: The response-specific changes in EEG tomography (LORETA) after 1 and 4 weeks of treatment in patients with drug-resistant depression. Psychiatrie 2006;10(Suppl.3):71-79.

Kuncová A, **Tišlerová B**, Černá L, Horáček J, Kopeček M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace mozečku - možnosti a meze stimulace. Psychiatrie 2009;13(Suppl.2):54-55.

Kopeček M., Brunovský M., Novák T., **Tišlerová B.**, Horáček J., Höschl C.: The effect of cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation on electrical brain activity detected by low resolution electromagnetic tomography. Psychiatrie 2006;10(Suppl. 3):54-58.

Brunovský M, Horáček J, Kopeček M, **Tišlerová B**, Šóš P.: Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - pokrok ve funkční morfologii. Psychiatrie 2006;10(Suppl. 2):24-27.

Praško J., Bareš M., Horáček J., Novák T., Pašková B., **Tišlerová B.**, Vašková K., Záleský R.: RTMS u obsedantně kompulzivní poruchy neodpovídající na SSRI. Psychiatrie 2006;10(Suppl. 3): 89-94.

Vybraná abstrakta publikovaná v zahraničních časopisech

Tislerova B, Brunovsky M, Horacek J, Kopecek M: Differences in distribution of brain electrical activity in antipsychotic-naive and olanzapine, clozapine and risperidone treated patients (revealed by LORETA analysis). Abstract. European psychiatry, Vol.21- Suppl. 1. Abstract (14th European Congress of Psychiatry, Nice, France, 4-8 March 2006).

Kohutova (Tislerova) B, Brunovsky M, Horacek J, Novak T, Kopecek M. LORETA, Atypical Antipsychotics and Schizophrenia. 16th Biennial IPEG (International Pharmacoelectroencephalography Society) Congress. 7.-10. Abstract. October 2010, Prague.

Tišlerová B., Brunovský M., Horáček J., Novák T., Kopeček M., Krajča V.: LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine, clozapine and risperidone treated schizophrenic patients. In The 14th Biennial Congress of International Pharmacoelectroencephalography Society Training Course/Symposium. Program/Abstracts. Antwerp : IPEG, 2006, p. 61.

Kohutova (Tislerova) B., Kopecek M., Bares M., Novak T., Stopkova P., Sos P., Brunovsky M.: Brain electromagnetic tomography changes (sLORETA) after right prefrontal 1Hz rTMS in depressive patients. European psychiatry, Vol.27, Suppl.1 2012, p.1374.

Abstract (20th European Congress of Psychiatry, 3-6 March 2012, Prague, Czech Republic)

Tislerova B., Kopecek M., Audrlicky J., Sos P., Brunovsky M., Horacek J.: The changes of brain electrical activity after cerebellar rTMS revealed by LORETA (Low resolution brain electromagnetic tomography). European psychiatry, Vol.22- Suppl. 1, p.S265-266. Abstract (15th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, March 17-21, 2007).

Tislerova B, Kopecek M, Sos P, Audrlicky J, Brunovsky M, Horacek J: Differences in brain electrical activity after the cerebellar hemisphere and the vermis rTMS. European psychiatry, Vol.23- Suppl. 2, p.287-8

Abstract (16th European Congress of Psychiatry, Nice, France, April 5-9, 2008).

Tislerova B, Horacek J, Kopecek M, Brunovsky M: Desorganized Schizophrenia. ¹⁸FDG PET and QEEG Case Study. Abstract. The World Journal of Biological Psychiatry, Volume 6, Suppl. 1.
Abstract (8th World Congress of Biological Psychiatry, 28.6.- 3.7.2005, Vienna, Austria).

Vybraná abstrakta publikovaná v domácích časopisech

Tišlerová B, Brunovský M, Horáček J, Kopeček M. Změny v rozložení elektrické aktivity mozku (QEEG) u schizofrenních pacientů doposud antipsychotiky nemedikovaných a medikovaných olanzapinem, clozapinem a risperidonem (hodnocené pomocí softwaru LORETA) (Abstract). Psychiatrie 2006;10(Suppl. 1):55.

Tišlerová B., Brunovský M., Horáček J., Novák T., Kopeček M., Krajča V.: Změny elektrické aktivity mozku (QEEG-LORETA) u nemedikovaných schizofrenních pacientů a pacientů medikovaných atypickými antipsychotiky (Abstract). Psychiatrie 2009;13(Suppl. 1):30.

Tišlerová B, Brunovský M: Základy EEG u duševních poruch. Čes a slov Psychiatr 2010;106(2): 121 -124.

Tišlerová B, Kopeček M, Audrlický J, Šoš P, Brunovský M, Horáček J. Změny rozložení elektrické aktivity mozku (LORETA) po rTMS mozečku (Abstract). Psychiatrie 2008;12(Suppl. 1):41.

Přílohy

- kopie originálů 4 vědeckých publikací tvořících dizertaci

Příloha 1

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;58:1-10.

Příloha 2

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.

Příloha 3

Kopeček M, Kohútová B, Bareš M, Novák T, Stopková P, Šóš P, Brunovský M. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2011;15(Suppl. 2):65-69.

Příloha 4

Kopecek M, Tislerova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, Brunovsky M.: QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Jun;29(3):295-302.