



**Univerzita Karlova v Praze**

**3. lékařská fakulta**

Autoreferát dizertační práce

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

**Barbora Kohútová, roz. Tišlerová**

Praha 2012

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

Obor, předseda oborové rady:  
Neurovědy, prof. MUDr. Karel Šonka, CSc.

Školící pracoviště:  
Psychiatrické centrum Praha

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

Školitel:  
Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

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

# **Změny metabolismu mozku v léčbě psychiatrických onemocnění sledované pomocí qEEG a PET**

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

### **Obsah**

<b>Souhrn v českém jazyce .....</b>	<b>4</b>
<b>Summary in English .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Úvod a formulace cílů práce .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Zobrazení mozku pomocí QEEG a PET .....</b>	<b>8</b>
2.1 Metodika QEEG užitá v našich studiích .....	8
2.2 Metodika PET užitá v našich studiích.....	10
<b>3 Problematika psychiatrických onemocnění a jejich léčby, která je předmětem práce .....</b>	<b>12</b>
3.1 Schizofrenie – nálezy QEEG a PET .....	12
3.2 Atypická antipsychotika, farmako-EEG .....	13
3.3 Depresivní porucha – nálezy QEEG a PET .....	14
3.4 RTMS - metodika, léčebné využití .....	14
<b>4 Empirická část – soubor 4 původních studií .....</b>	<b>16</b>
4.1 Studie 1 .....	17
4.2 Studie 2 .....	19
4.3 Studie 3 .....	22
4.4 Studie 4 .....	24
<b>5 Společná diskuze, zhodnocení cílů práce .....</b>	<b>25</b>
<b>Seznam použité literatury – výběr .....</b>	<b>29</b>
<b>Seznam publikací doktoranda .....</b>	<b>31</b>

## Souhrn

Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA) je metoda kvantitativní analýzy EEG (QEEG) umožňující aktuální, 3D zobrazení distribuce 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, zhodnocení využitelnosti těchto dvou metod ve výzkumu a porovnání mechanismu účinku dvou léčebných intervencí, antipsychotik a nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace (NF-rTMS), z hlediska QEEG. Úvod je tvořen teoretickými informacemi o výše uvedených onemocněních a jejich léčbě a přehledem QEEG a PET nálezů. Empirická část práce je souborem čtyřech původních publikací (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008), závěrem 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, 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 temporálním kortexu a k navýšení kontralaterálně a frontálně. V souladu byly i změny elektrické aktivity, které byly navíc detekovány i v předním cingulu. Závěry studie 3 poukazují na spojení antidepresivního efektu NF-rTMS se změnami elektrické aktivity v prefrontální kůře. 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 aktivity v oblasti frontálního kortexu, předního cingula a temporo-limbických strukturách, u deprese 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.

## **Summary**

Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) is a method of quantitative EEG (QEEG), which permits 3D tomography of electrical brain activity. Positron emission tomography (PET) reflects changes of brain metabolism and regional blood flow. The aim of the thesis was to evaluate the neurobiological correlates of changes in psychopathology during treatment of schizophrenia and depression, revealed by QEEG and PET, subsequently to evaluate the applicability of these two methods, and third to compare the mechanism of two therapeutic tools, antipsychotics and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) from QEEG point of view. The first part contains the theoretical information about disorders and therapeutic tools and the review of QEEG and PET findings. The empirical part is based on four articles (Tislerova et al., 2008; Horacek et al., 2007; Kopecek et al., 2011; Kopecek et al., 2008) and a common discussion constitutes the end part. In the study 1, we compared schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine with antipsychotic-naïve patients. We found changes 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 moreover were detected in anterior cingulate. Our findings of the study 3 implicate that the antidepressant effect of LF-rTMS is connected with electrical changes prefrontally. The case study 4 represents 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 for psychopathology changes. The QEEG changes during treatment with antipsychotics and LF-rTMS could suggest a compensatory mechanism in the neurophysiological substrate for schizophrenia and depression.

## 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 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 hodnotící vychytávání <sup>18</sup>FDG za klidového stavu odráží regionální metabolismus mozku, míra vychytávání koreluje s relativní synaptickou denzitou v dané oblasti (Rocher et al., 2003; Shulman 2001). Významný nedostatek nálezů máme k dispozici v oblasti sledování neurobiologického korelátu zlepšení psychopatologického obrazu, resp. korelátu léčebné odpovědi.

Předkládaná dizertační práce je souborem čtyřech vědeckých publikací týkajících se uvedeného tématu (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 antidepressivy. 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 Metodika QEEG užitá v našich studiích

#### *Principy QEEG*

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).

#### **LORETA a sLORETA**

LORETA představuje moderní funkční zobrazovací metodu QEEG, která je založena na elektrofyziologických a neuroanatomických předpokladech a omezeních tzv. inverzního, zpětného problému (způsob, jakým lze odhadnout lokalizace zdrojů EEG aktivity). 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 proudové hustoty v celkem 2394 voxlech s prostorovým rozlišením 7x7x7 mm (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999).



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).

### ***EEG kordance***

QEEG kordance (Leuchter et al., 1993, 2002) reprezentuje číselné vyjádření vzájemné shody mezi rozdíly absolutního a relativního spektra. Hodnoty EEG kordance (zejména ve frekvenčních pásmech theta a beta) korelují s mozkovým metabolismem/perfuzí podstatně lépe, než jakýkoliv jiný QEEG indikátor.

### ***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 $\Omega$ . 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. 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 Talairachověm prostoru.

## 2.2 Metodika PET užitá v našich studiích

### *Metodika $^{18}FDG$ - 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  $^{18}FDG$ -6-fosfát a je zdrojem záření detekovatelného pomocí scintilačních sond. PET hodnotící vychytávání  $^{18}FDG$  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).

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 ( $^{18}FDG$ ). Pacienti byli na lačno minimálně 6 hodin před vyšetřením. V tiché místnosti s tlumeným osvětlením byla

periferním žilním katétrem aplikována  $^{18}\text{FDG}$  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  $^{18}\text{FDG}$  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  $\leq 0.001$  ( $t_{\text{krit}}=4,02$ ) 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 – nálezy QEEG a PET**

##### ***Nálezy QEEG u schizofrenních pacientů***

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.

Pascual-Marqui (1999) pomocí software LORETA ve své studii u 9 antipsychotic-naive 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 antipsychotic-naive pacientů ve srovnání se skupinou zdravých kontrol (N=20), jsou uvedeny v rámci Studie 1 (Tislerova et al., 2008).

##### ***Nálezy PET u schizofrenních pacientů***

Nálezy 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).

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 abnormity (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 parahippokampální oblasti (Musalek et al., 1988).

### 3.2 Atypická antipsychotika, farmako-EEG

Zástupci atipsychotik ze skupiny *antagonisté serotoninu a dopaminu* (SDA) mají vysokou selektivitu pro serotoninové (5-HT), dopaminové (D) receptory a  $\alpha 1$  receptory. Zástupcem ze skupiny SDA je např. risperidon. Jako *multireceptorová antagonista* (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 např. clozapin a olanzapin.

**Farmako-EEG** se profiluje jako samostatná vědní disciplína, sledující elektrofyziologické změny v klasickém popisu i kvantitativní analýze EEG při užívání psychoaktivních léků a látek.

Olanzapin a klozapin vykazují podobnosti ve své molekulové struktuře i receptotovém profilu (MARTA). Oba způsobují změny elektrické aktivity mozku, které jsou patrné jak při vizuálním, tak i při kvantitativním hodnocení EEG (Centorrino et al., 2002). 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 (SDA) způsobuje e vizuálním hodnocení EEG způsobuje risperidon méně změn než klozapin a olanzapin (Centorrino et al., 2002), v QEEG hodnocení zatím nemáme k dispozici dostatek nálezů.

### **3.3 Depresivní porucha – nálezy QEEG a PET**

Na základě níže uvedených 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.

#### ***Nálezy QEEG u deprese***

V nejnovější studii Leuchtera et al. (2012) bylo u depresivních pacientů v porovnání s kontrolami zjištěno signifikantní navýšení koherencí v pásmech delta, theta, alfa i beta, s nejvýznamnějšími změnami ve frontální oblasti. Autoři interpretují své nálezy jako snížení selektivity v klidové funkční konektivité 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).

#### ***Nálezy 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 <sup>18</sup>FDG v oblasti levého anterolaterálního PFC s mírou depresivity a po užívání antidepresiv došlo opět k jeho navýšení.

### **3.4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace – metodika, léčebné využití**

#### ***Metodika rTMS***

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). Pro rTMS s frekvencí  $\leq 1$  Hz se užívá název *nízkofrekvenční rTMS* (NF-rTMS), pro stimulaci s frekvencí  $>1$  Hz (obvykle 5-20 Hz) *vysokofrekvenční rTMS* (VF-rTMS).

NF rTMS inhibuje korovou excitabilitu a vede k oslabení synaptického přenosu (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1999).

Použili jsme stimulator 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). Další podrobnosti stimulace (počet sezení, pulzů, lokalizace aplikace) jsou popsány u každé studie zvlášť.

### ***Léčebné využití rTMS u deprese***

Účinnost rTMS v léčbě deprese je hodnocena jako srovnatelná s výsledky při léčbě antidepresivy (Kozel a George, 2002, Martin et al., 2003, Gross et al., 2007), na základě toho byla rTMS schválena jako léčebná metoda pro depresivní poruchu v některých zemích včetně ČR. 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.

Srovnatelnou účinnost rTMS a AD potvrdila i čtyřtýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie prováděná na našem pracovišti porovnávající účinnost NF-rTMS (1 Hz, 100%MP, 600 pulzů na sezení, 20 sezení) a venlafaxinu (v dávce 150-375 mg) 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***

S ohledem na předpoklad zvýšené aktivity v oblasti levé temporoparietální sluchové a řečové kůry publikoval Hoffman et al. (2000) práci poukazující na účinnost podprahové 1 Hz rTMS v léčbě sluchových halucinací u schizofrenie. 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).

#### 4      **Empirická část – soubor 4 původních studií**

*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

#### Souhrn

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 klopazinem, olanzapinem a risperidonem.

Do studie jsme zahrnuli 41 pacientů se schizofrenií (antipsychotic-naive = 11; klopazin = 8; olanzapin = 10; risperidon = 12) a 20 zdravých kontrol. LORETA 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 klopazinem 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 klopazinem 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.

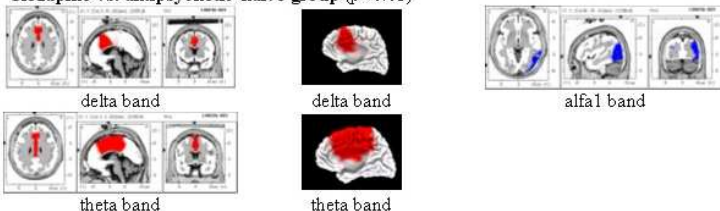
### Studie 1 / Obrázek 1

Zobrazení signifikantních 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.

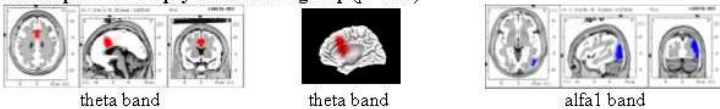
#### Antipsychotic-naive group vs. controls ( $p < 0.01$ )



#### Clozapine vs. antipsychotic-naive group ( $p < 0.05$ )



#### Olanzapine vs. antipsychotic-naive group ( $p < 0.05$ )



#### Risperidone vs. antipsychotic-naive group (n.s.)



*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..*

## 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

#### **Souhrn**

Opakovaně bylo publikováno, že NF-rTMS ( $\leq 1$ Hz) snižuje intenzitu farmakorezistentních sluchových halucinací. Cílem studie bylo zhodnocení distribuce neuronální elektrické aktivity a mozkového metabolismu po aplikaci NF-rTMS u pacientů se sluchovými halucinacemi.

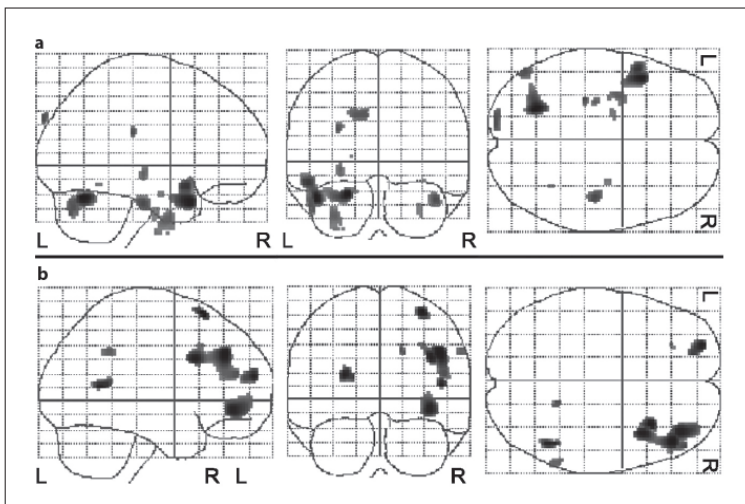
NF-rTMS (0,9Hz, 100% motorického prahu, 20 min) aplikována nad levým temporoparietálním kortexem, po dobu 10 dnů, u schizofrenních pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi (n = 12). Vliv rTMS na mozkovou elektromagnetickou tomografii s nízkým rozlišením (LORETA) a mozkový metabolismus ( $^{18}$ 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. Bilaterální pokles proudových hustot v delta pásmu byl nalezen v předním cingulu.

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 laterality a zajištění podkladu pro metabolický účinek.

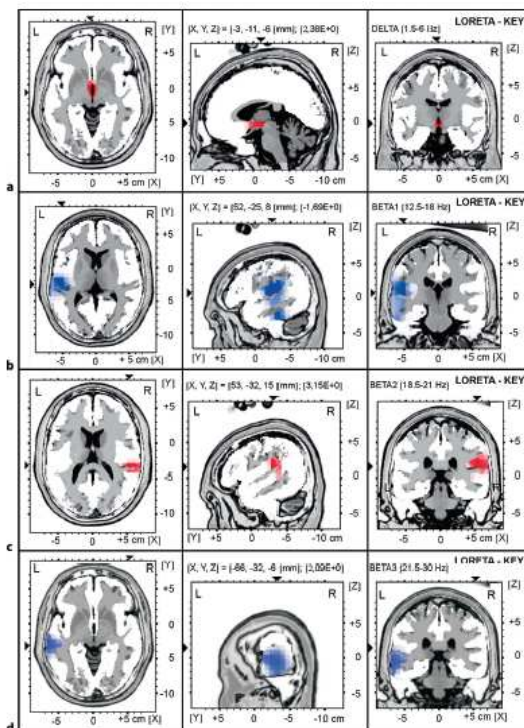
### Studie 2 / Obrázek 1

Vliv nízkofrekvenční rTMS na regionální mozkový metabolismus. a Nejvýznamnější pokles vychytávání  $^{18}\text{F}$  FDG PET byl zachycen v levé temporální kůře a mozečku. b Vychytávání  $^{18}\text{F}$  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 / 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.



### 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, Šoš Peter, Brunovský Martin

#### **Souhrn**

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 splňující 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.

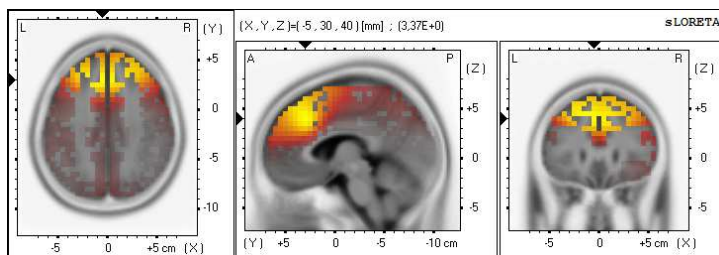
Naše nálezy ukazují, že antidepressivní efekt 1Hz rTMS je spojen se zvýšením alfa 1 aktivity v oblasti prefrontální kůry.

### 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.*



#### **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

#### **Souhrn studie 4**

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 elektrické aktivitě spekulativně přisuzujeme anticholinergní aktivitě klomipraminu a specifickému vlivu přesmyku nálady.



## 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 zvláště 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 nález 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 (respondérů na léčbu NF-rTMS) 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. Ve skupině

non-respondérů nebyly pomocí po léčbě ve srovnání se stavem před léčbou detekovány žádné signifikantní rozdíly ve změně proudových hustot. Výsledky poukazují na to, že uvedené změny souvisejí s neurofyziologickým 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 snášenlivost, 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 – výběr

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.

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.

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, Šoš 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.

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.

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.

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, 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.

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, 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.

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.

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-naïve, 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.

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

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.

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.

## 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 <sup>18</sup>FDG 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.: <sup>18</sup>FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Feb 4;28(1); p. 53-9.  
(IF 2007:1,443)

Koprivová 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 <sup>18</sup>FDG 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-naïve and olanzapine, clozapine and risperidone treated patients (revealed by LORETA analysis). Abstract. European psychiatry, Vol.21- Suppl. 1. 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 Pharmacology-EEG 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-naïve and olanzapine, clozapine and risperidone treated schizophrenic patients. In The 14th Biennial Congress of International Pharmacology-EEG 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.

**Tišlerova B**, Horacek J, Kopecek M, Brunovsky M: Desorganized Schizophrenia. <sup>18</sup>FDG 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, Šóš P, Brunovský M, Horáček J. Změny rozložení elektrické aktivity mozku (LORETA) po rTMS mozečku (Abstract). Psychiatrie 2008;12(Suppl. 1):41.