

**UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE**

**3. lékařská fakulta**

**Psychiatrické centrum Praha**

**Nálezy funkčních zobrazovacích  
metod (SPECT, PET) u pacientů  
se schizofrenií**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Praha, červen 2006**

**MUDr. Miloslav Kopeček**

# **Nálezy funkčních zobrazovacích metod (SPECT, PET) u pacientů se schizofrenií**

## **Functional neuroimaging (SPECT, PET) in patients with schizophrenia**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Miloslav Kopeček

Školitel: Prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Obor: Neurovědy

Pracoviště: Psychiatrické centrum Praha

Ústavní 91, 181 03, Praha 8

Tel: 66003364

Fax: 66003361

3. lékařská fakulta, Universita Karlova v Praze

Ruská 87, 100 00, Praha 10

e-mail: [kopecek@pcp.lf3.cuni.cz](mailto:kopecek@pcp.lf3.cuni.cz)

Praha, červen 2006

## Poděkování

Autor s hlubokou úctou a vděčností děkuje svému školiteli, Prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc. Za uvedení do problematiky funkčních zobrazovacích metod v psychiatrii, odborné vedení, cenné rady a mnohostrannou podporu při práci na tomto projektu.

Upřímné díky patří kolegům s Psychiatrického centra Praha: prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc. FRCPsych., doc. MUDr. Jiřímu Horáčkovi Ph.D., MUDr. Filipu Španielovi Ph.D., MUDr. Martinovi Brunovskému Ph.D., MUDr. Tomáši Novákovi, paní prim. MUDr. Dagmar Seifertové, CSc. a dalším mnohým nejmenovaným kolegům z PCP, kteří významným dílem přispěli k realizaci tohoto projektu či zajistili podmínky k uskutečnění této disertační práce.

Autor je zavázán spoluautorům jednotlivých studií a dále pak týmu PET centra na Homolce pod vedením primáře doc. MUDr. Otakara Bělohlávka, CSc.

Neposlední díky patří mé manželce MUDr. Jindřišce Kopečkové a celé rodině, která vytvořila podporující a chápavé prostředí.

## Obsah

1. seznam zkratek.....	5
2. úvod.....	6
3. cíle práce.....	24
4. studie č. 1 - Klidový metabolismus mozku u pacientů se schizofrenií – studie <sup>18</sup> FDG PET.....	25
5. studie č. 2 - Klidový metabolismus mozku ( <sup>18</sup> FDG PET) u antipsychotiky neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie.....	38
5. studie č. 3 - Změny klidového metabolismu mozku ( <sup>18</sup> FDG PET) po léčbě risperidonem u pacientů s první epizodou schizofrenie.....	53
6. studie č. 4 - <sup>18</sup> FDG PET u halucinujících a nehalucinujících pacientů.....	62
7. shrnutí disertační práce.....	70
8. summary of PhD thesis.....	71
9. literatura.....	73
10. seznam publikací.....	91

## Seznam zkratk:

$^{18}\text{F}$ FDG	- 18-fluoro-deoxyglukóza
BA	- Brodmannova area
CI 95%	- 95% interval spolehlivosti
CGI	- škála celkového klinického dojmu (Clinical Global Index)
CT	- počítačová tomografie
D2 receptor	- podtyp dopaminového receptoru
DLPFK	- dorsolaterální prefrontální kůra
DTI	- zobrazení difúze vektorů vody (diffusion tensor imaging)
EEG	- elektroencefalografie
fMRI	- funkční magnetická rezonance
FWHM	- Full-Width Half-Maximum
g.	- gyrus
HMPAO	- Hexa-methylpropyl amino oxim
MBq/kg	- MegaBequerely na kilogram
MEG	- magnetoencefalografie
MKN-10	- 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí
MNI	- Montrealský Neurologický institut
MRS	- magnetická rezonanční spektroskopie
NIRS	- spektroskopie blízko infračerveného záření (Near infra-red spectroscopy)
NMR	- nukleární magnetická rezonance
PANSS	- škála pozitivních a negativních příznaků (Positive and Negative Syndrome Scale)
PET	- pozitronová emisní tomografie
REST	- volně plynoucí episodické přemýšlení (random episodic silent thinking)
ROI	- oblasti zájmu (region of interest)
rTMS	- repetitivní transkraniální magnetická stimulace
s.o.	- směrodatná odchylka
SPECT	- jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPM	- statistické parametrické mapování
THS index	- talamo-striatální index
TS index	- temporo-striatální index
VSH	- verbální sluchové halucinace
WCST	- Wisconsinský test třídění karet

## Úvod

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění, které se vyznačuje chronickým průběhem s význačným funkčním postižením, sníženou kvalitou života s vysokou mírou pracovní neschopnosti a trvalé invalidity. Onemocnění má závažný dopad na rodiny nemocných i celou společnost. Pro schizofrenii je charakteristická mnohotvárnost psychopatologie, průběhu i odpovědi na léčbu. Mnohočetné jsou pravděpodobně i etiologické procesy, které k onemocnění vedou (Seifertová et al., 2004).

Universální etiopatogenetický model schizofrenie není znám. Předpokládá se multifaktoriální etiologie s mnohočetnými patogenetickými vlivy. Byly zformulovány etiologické hypotézy infekční, genetické, biochemické, hypotézy týkající se metabolismu lipidů, imunitní odpovědi, nebo takové, které vidí ve schizofrenii selhání psychologických obranných mechanismů a zhroucení mezilidské komunikace. Komplexní neurovývojová teorie schizofrenie chápe schizofrenii jako důsledek vzájemného působení dvou faktorů (zranitelnosti – vulnerability) a zátěže (stresu). Podle této teorie dědičná nebo získaná vloha disponuje k selhání adaptivních funkcí duševního života pod vlivem zátěže. Disponující vloha může mít charakter geneticky podmíněné variace v produkci enzymů, receptorů nebo jiných proteinů. Na tyto vlohy působí zátěž, která onemocnění spouští (podrobně viz Libiger 2002). Také patofyziologie schizofrenie není dosud uspokojivě vysvětlena. A právě patofyziologii schizofrenního onemocnění mohou napomoci objasnit funkční zobrazovací metody.

## Funkční zobrazovací metody

Metody zobrazující mozek nám relativně neinvazivní cestou podávají vizuální informace o vlastnostech mozkové tkáně živého subjektu. Podle charakteru získaných informací můžeme rozdělit zobrazovací metody na strukturální a funkční.

Strukturální zobrazovací metody, jako je počítačová tomografie (CT) a nukleární magnetická resonance (NMR) nás informují o tvarových a strukturálních změnách mozku. Tyto metody umožňují detekovat a lokalizovat přítomnost nádoru, krvácení, nedokrevnosti, vývojových abnormit, zánětlivých či degenerativních změn.

Funkční zobrazovací metody nás informují o biochemických, biofyzikálních a biologických dějích v mozku. Podkladem těchto metod je: 1) detekce radioizotopů - Pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) 2) změna magnetického pole - magnetická rezonanční spektroskopie (MRS), funkční magnetická resonance (fMRI), měření difúze vektorů vody – (DTI – diffusion tensor

imaging), magnetoencefalografie (MEG). 3) změna elektrického náboje – elektroencefalografie (EEG) 4) změna absorpce infračerveného záření (NIRS – Near infra-red spectroscopy).

Jednotlivé metody se mezi sebou liší nejenom principem, na kterém jsou založeny, ale také časovým a prostorovým rozlišením (viz tab. 1).

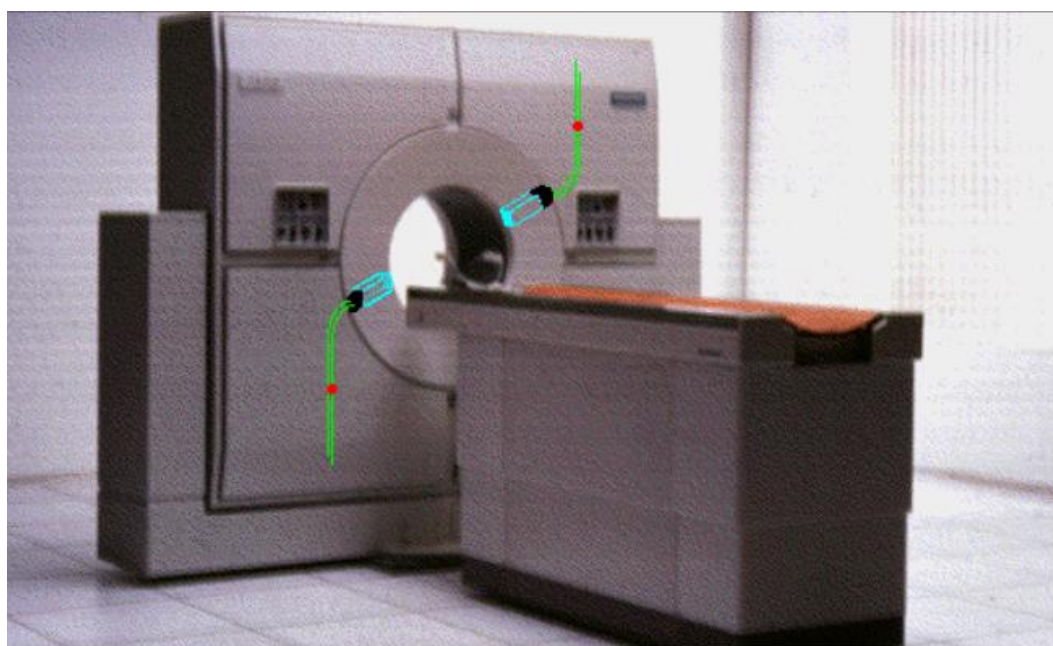
Tabulka 1. Srovnání funkčních zobrazovacích metod

	PET	SPECT	f-MRI	NIRS	EEG	MEG
<b>Prostorová rozlišovací schopnost</b>	od 5 mm	5-20mm	od 1 mm	2-10 mm	8-30mm	3-8mm
<b>Časová rozlišovací schopnost</b>	od 45 s	minuty	3-5 s	3-5 s	milisekundy	milisekundy
<b>Zdroj informace</b>	emise pozitronů z podaného radiofarmaka	emise fotonů z podaného radiofarmaka	rozdílné magnetické vlastnosti oxygen./deoxygen. hemoglobinu	rozdílné absorpční spektrum oxygen./deoxygen. hemoglobinu	elektrická aktivita mozku	magnetická aktivita mozku
<b>Výhody</b>	zobrazení receptorů, enzymatické aktivity a neurotransmise		není expozice záření, nejsou nezbytné i.v. vstupy, výborná prostorová rozlišovací schopnost	není expozice záření, nejsou nezbytné i.v. vstupy	není expozice záření, nejsou nezbytné i.v. vstupy, výborná časová rozlišovací schopnost	není expozice záření, nejsou nezbytné i.v. vstupy, výborná časová rozlišovací schopnost
<b>Nevýhody</b>	záření, nutnost i.v. vstupů, vysoké náklady v případě PET		nemožnost absolutní kvantifikace, nelze vyšetřit pacienty s klaustrofobií	nelze hodnotit změny prokrvení hlubších partií mozku, nejhlouběji u novorozenců až do hloubky 2 cm	špatná prostorová rozlišovací schopnost	vysoké náklady

## Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie využívá pozitronových zářičů (pozitron = pozitivně nabitá antičástice elektronu) vyrobených v cyklotronu. Tyto zářiče jsou nestabilními izotopy s nadbytkem protonů. Pozitronovými zářiči jsou pak označeny biologicky aktivní látky ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ , glukóza, prekurzory neurotransmiterů, substráty enzymů či farmaka), jejichž chování v organismu je fyziologicky i patofyziologicky zajímavé. Tyto látky jsou inkorporovány do organismu inhalací či i.v. aplikací. Tam dochází při radioaktivním rozpadu k emisi pozitronu a přeměně protonu na neutron, který stabilizuje jádro. Pozitron putuje z jádra a sráží se s elektronem při ději zvaném anihilace. Při tomto ději dojde ke vzniku dvou paprsků gama záření o energii 511keV, které se šíří v opačných směrech. Gama záření je registrováno detektorovým systémem. Detektory jsou elektronicky spojeny koincidenčním obvodem, což zajišťuje, že pouze simultánní příchod gama paprsků na opačných stranách detektoru je registrován jako relevantní událost (obr. 1). Připojený počítač pak provádí rekonstrukci prostorové a časové distribuce záření. Rozlišovací schopnost PET je limitována vzdáleností, kterou pozitron urazí před anihilací, a vzdáleností mezi detektory a také rozměrem scintilačních detektorů. Výsledná rozlišovací schopnost se udává v rozmezí 3 – 6 mm. Jako pozitronové zářiče se v neurovědách využívají:  $^{15}\text{O}$  s poločasem 2,1 min,  $^{11}\text{C}$  s poločasem 20,4 min a  $^{18}\text{F}$  s poločasem 110 min.

Obrázek 1 - Detektory jsou elektronicky spojeny koincidenčním obvodem, což zajišťuje, že pouze simultánní příchod gama paprsků na opačných stranách detektoru je registrován jako relevantní událost.

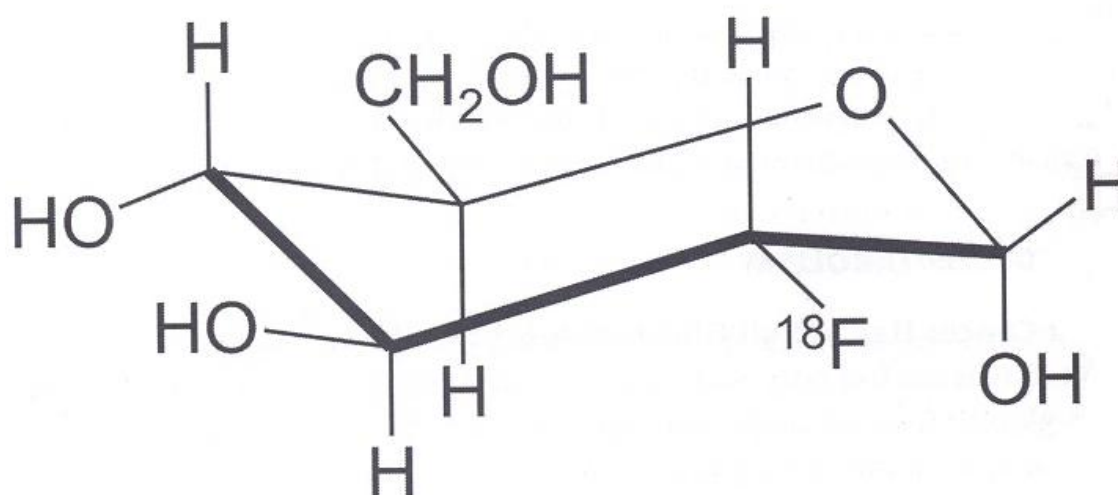




## Radiofarmaka používaná při vyšetření PET

Možnosti zkoumání pomocí PET jsou dány dostupností radioligandů. Metabolický obrat energetického mozkového substrátu (glukózy) je zjišťován pomocí glukózového analogu (deoxyglukózy\*) značeného pozitronovým zářičem  $^{18}\text{F}$  či  $^{11}\text{C}$ . Fluorovaná deoxyglukóza ( $^{18}\text{F}$ FDG) vstupuje do buňky, je fosforylována na  $^{18}\text{F}$ FDG-6-fosfát a dále zůstává deponována v buňce, neboť nejde o glykolytický substrát (obr. 2, 3). Je však zdrojem záření, které je detekováno pomocí scintilačních sond. K měření regionálního krevního mozkového průtoku se používá v případě PET  $^{15}\text{O}$  podaný i.v. ve formě vody. Pomocí PET je možné sledovat i další parametry jako je např. množství receptorů či aktivita enzymů. Přehled v současné době dostupných radiofarmak a parametrů, které odrážejí přináší tabulka 2.

Obrázek 2: Strukturální uspořádání 2-fluoro-2-deoxy-D-glukózy ( $^{18}\text{F}$ FDG).



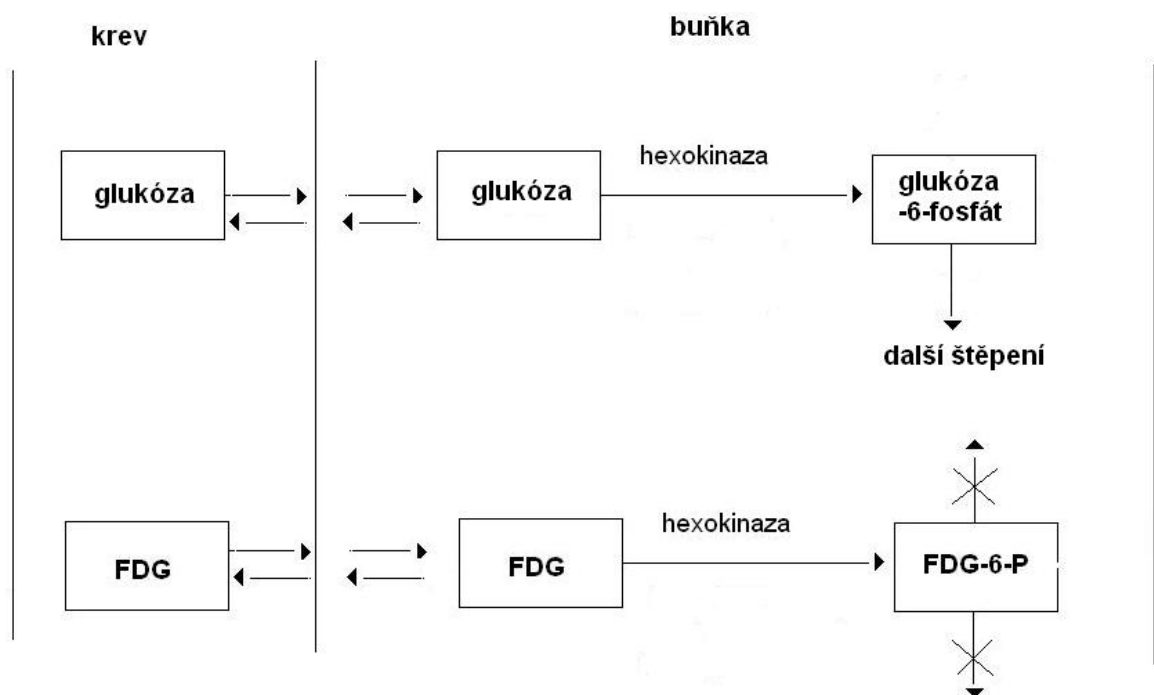
## Klidové vyšetření perfuze a metabolismu

Neurofyziologické metody se dělí na tzv. klidové a aktivační. Jako klidové jsou označovány studie, kdy je pacient vyšetřován v klidu při zavřených očích vleže na zádech. Označení klidové perfuze či klidového metabolismu tak odpovídá zevním podmínkám při vyšetření, ne však mentálním procesům a aktivitě mozku, neboť ta je v úplném klidu jen po smrti mozku. Snížená akumulace radiofarmak při srovnání s kontralaterální hemisférou či referenční oblasti

\* Deoxyglukóza byla poprvé syntetizována na Přírodovědecké fakultě UK v Praze kolektivem autorů pod vedením profesora Pacáka (Pacák et al., 1969). Značenou  $^{18}\text{F}$ FDG pak syntetizoval Ito et al. (1978).

je hodnocena jako hypofunkce (hypometabolismus, hypoperfuze) dané oblasti. Ta může být způsobena sníženým prokrvením a tím nižším vychytáváním radiofarmaka v dané oblasti či nižší aktivitou neuronů, které tak spotřebovávají méně energie a jsou také méně prokrvovány. Zvýšená aktivita je hodnocena jako hyperfunkce (hypermetabolismus, hyperperfuze) dané oblasti.

Obrázek 3 - Fluorovaná deoxyglukóza ( $^{18}\text{F}$ FDG) vstupuje do buňky, je fosforylována na  $^{18}\text{F}$ FDG-6-fosfát a dále zůstává deponována v buňce, neboť nejde o glykolytický substrát



Výsledky klidových vyšetření by nám tak mohly ukázat oblasti se zvýšenou či sníženou funkcí při tom kterém onemocnění. Problémem však je, že současná diagnostika v psychiatrii je založena na psychopatologii, tedy fenotypu, ke kterému může vést poškození různých oblastí mozku. Navíc většina pacientů je vyšetřována v době, kdy užívá psychofarmaka, která mění metabolismus i perfuzi mozku. Psychofarmaka jedné skupiny se mezi sebou často odlišují ve svém působení na receptorové systémy a tak také mění odlišně regionální metabolismus i perfuzi mozku (Bartlett et al., 1991; Buchsbaum et al., 1992; Miller et al., 1997). Z metodického hlediska je proto nejlepší vyšetřovat pacienty neléčené. V případě schizofrenie to však přináší obtíže, neboť se tak zúžuje výběr pacientů pouze na spolupracující pacienty, kteří vydrží být v relativním klidu během vyšetření.

Tabulka 2. Radiofarmaka

<b>PET radiofarmakum</b>	<b>SPECT radiofarmakum</b>	<b>sledovaná proměnná</b>
<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglukóza <sup>11</sup> C-deoxyglukóza	( <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglukóza*)	regionální glukózový metabolismus mozku
H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O, <sup>11</sup> C O <sub>2</sub> , C <sup>15</sup> O <sub>2</sub>	<sup>133</sup> Xe, <sup>99m</sup> Tc-HMPAO, <sup>99m</sup> Tc-ECD	regionální průtok mozku
<sup>11</sup> C-SCH23390 <sup>76</sup> Br-SCH23390		D1 receptory
<sup>11</sup> C-raclopride <sup>18</sup> F-spiperone <sup>18</sup> Br-spiperone	<sup>123</sup> IBZM	D2 receptory (striatální)
<sup>11</sup> C-FLB457	<sup>123</sup> I-epidepride	D2 receptory (extrastriatální)
<sup>18</sup> F-CFT	<sup>99m</sup> Tc-Trodat-1 + <sup>123</sup> I-beta-CIT	dopaminový transportér
6- <sup>18</sup> F-fluoro-L-m-tyrosine		L-amino-decarboxylasa
<sup>18</sup> F-setoperon <sup>18</sup> F-altanserin	<sup>123</sup> I-5-I-R91150	S2 receptory
<sup>18</sup> F-FECNT	<sup>125</sup> I-ADAM <sup>123</sup> I-beta-CIT	serotoninový transportér
<sup>18</sup> F -2[-carbomethoxi3(-(4-fluorophenyl)tropane	<sup>123</sup> I -(23carbomethoxi-3[3-[4-iodophenyl]tropane	vesikulární monoaminový transportér
<sup>11</sup> C-L deprenyl	<sup>123</sup> I-Ro 43-0463	MAO-B
<sup>11</sup> C-clorgyline		MAO-A
<sup>11</sup> C-flumazenil	<sup>123</sup> I – iomazenil	GABA receptory
<sup>11</sup> C-diprenorphine	<sup>125</sup> I-7 alpha -O-IA-DPN	opiátové receptory
<sup>11</sup> C-NMPB	<sup>123</sup> I-IQNB	muskarinové

		acetylcholinové receptory
<sup>11</sup> C –nicotine	<sup>125</sup> I -(S)-5-Iodonicotine +	nikotinové acetylcholinové receptory
<sup>18</sup> F-NFEP	<sup>123</sup> I -5-IA +	
<sup>11</sup> C-MP4A	7- <sup>123</sup> I-iodotacrine +	acetylcholinesteráza
<sup>18</sup> F-AFA + (S)-[N-methyl- <sup>11</sup> C]-ketamine		NMDA receptory
S-1'- <sup>18</sup> F-fluorocarazolol		beta-adrenoreceptory

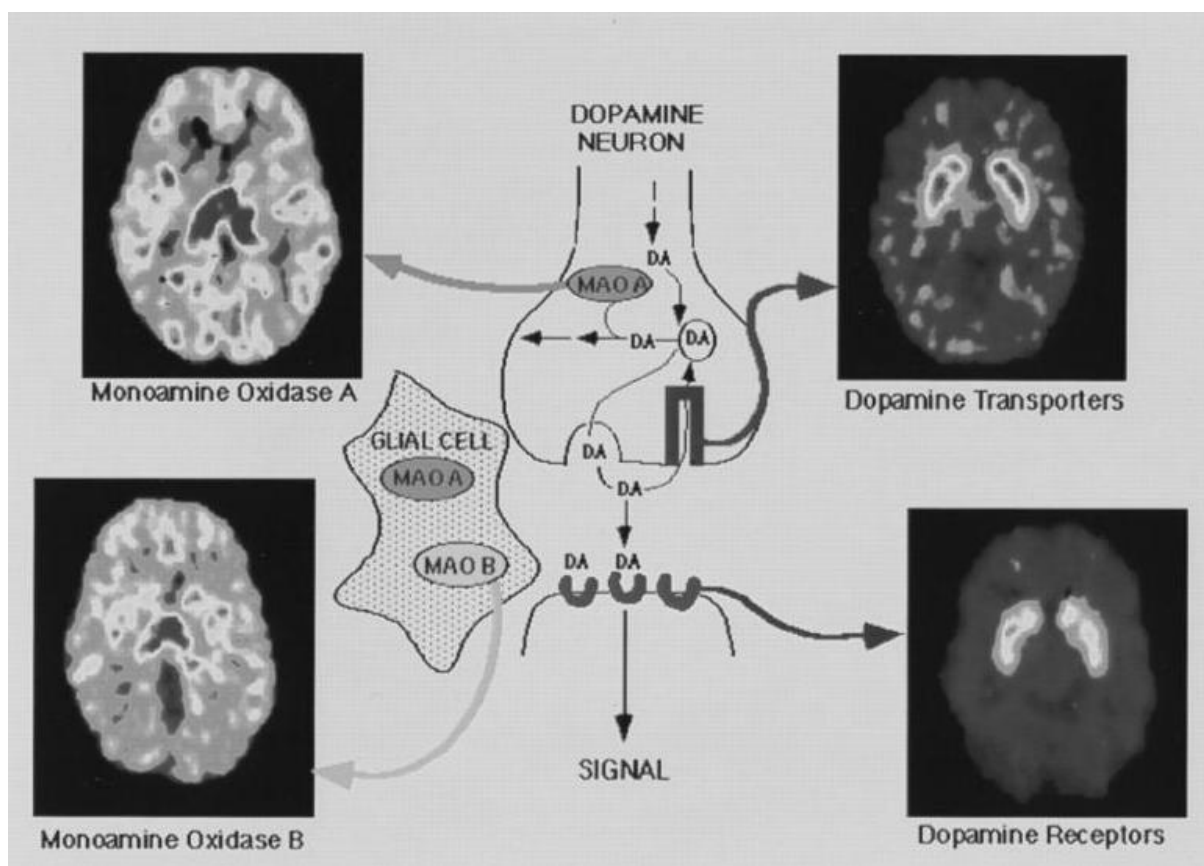
Poznámky: \*.....<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukóza a de facto i další pozitronové zářiče, mohou být detekovány některými kamerami používanými při SPECT vyšetření. Pak se mluví o tzv. hybridním SPECT. Ztrácí se však rozlišovací schopnost PET. +....radiofarmaka byly použity zatím jen v pokusech na zvířatech, jejich aplikace u lidí se očekává v nejbližší budoucnosti. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO.....<sup>99m</sup>Tc-hexa-methyl-propyl-aminoxim, <sup>99m</sup>Tc-ECD.....ethyl cysteinate dimer, <sup>123</sup>I - IMP.....<sup>123</sup>I-N-isopropyl-p-iodiamfetamin, <sup>123</sup>IBZM.....iodobenzamid, <sup>11</sup>C-FLB-457.....substituovaný benzamid, <sup>11</sup>C-CFT.....<sup>11</sup>C-2beta-carbomethoxy-3 beta-aryltropan, <sup>123</sup>I-beta-CIT.....((1R)-2beta-Carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropan), <sup>123</sup>I -5-I-R91150.....<sup>123</sup>I-4-amino-N-1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-4-methyl-4-piperidiny], <sup>18</sup>FECNT.....<sup>18</sup>F-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluoroethyl)nortropan, <sup>125</sup>I-ADAM.....(2-((2-(dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamin), <sup>125</sup>I-7 alpha -O-IA-DPN .....<sup>125</sup>I-7alpha-O-iodoallyl diprenorfin, <sup>11</sup>C-NMPB.....<sup>11</sup>C-N-methyl-4-piperidyl benzilat, <sup>123</sup>I-IQNB..... 3-quinuclidinyl-4-<sup>123</sup>I-iodobenzilat, <sup>18</sup>F-NFEP.....norchloro-<sup>18</sup>F -fluoroepibatidin, <sup>18</sup>F-FPH.....[(+/-)-exo-2-(2-<sup>18</sup>F-fluoro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan, <sup>123</sup>I-5-IA.....(S)-5-<sup>123</sup>I-iodo-3-(2-azetidylmethoxy)pyridin, <sup>11</sup>C-MP4A.....<sup>11</sup>C-N-methyl-4-piperidyl acetat, <sup>123</sup>I-Ro 43-0463.....N-(2-aminoethyl)-5-iodo-2-pyridinecarboxamid, <sup>18</sup>F-AFA.....<sup>18</sup>F-L-amino-3-fluoromethyl-5-methyl-adamantan, S-1'-<sup>18</sup>F-fluorocarazolol.....(S-(-)-4-(2-hydroxy-3-(1'-<sup>18</sup>F-fluoroisopropyl)-aminopropoxy)carbazol.

### Neurochemické a receptorové studie

Předpokládaná porucha neurotransmise u neuropsychiatrických onemocnění vyvolala zájem o studie mapující metabolismus neurotransmiterů, receptorových a přenašečových systémů. K zobrazení receptorů může být využita PET i SPECT technologie. Nejčastěji se používají radiofarmaka značená <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C (u PET) či <sup>123</sup>I (v případě SPECT). V současnosti můžeme

sledovat metabolismus široké plejády neurotransmiterů a jejich receptorů (tab. 2). Děje spojené s neurotransmisí mohou být sledovány na jejich různých úrovních jako jsou presynaptické vychytávání prekursoru, aktivita degradujících a syntetizujících enzymů neurotransmiteru, hustota transportérů pro zpětné synaptické vychytávání, intenzita uvolňování neurotransmiteru, distribuce a hustota neurotransmiterových receptorů (obr. 4).

Obrázek 4 - Různé úrovně zobrazení neurotransmíse pomocí metod nukleární medicíny (Volkow et al., 1997).



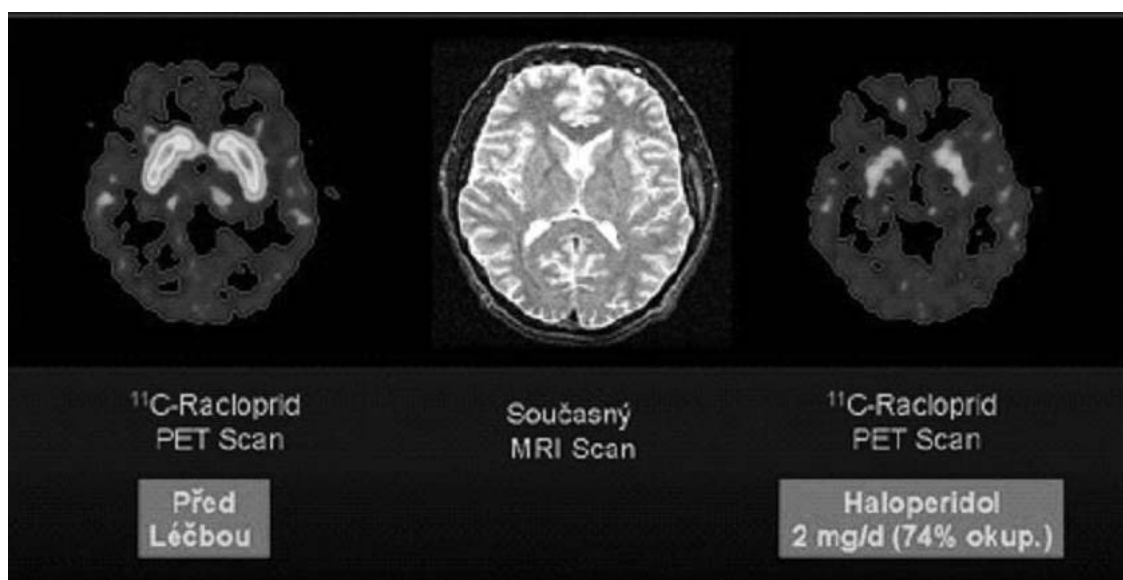
A tak jsou stejně jako při perfuzních a metabolických studiích hledány odchylky mezi zdravými a duševně nemocnými v jednotlivých receptorových systémech. U pacientů se schizofrenií tak byla např. zjištěna zvýšená presynaptická i postsynaptická dopaminergní aktivita (Soares a Innis, 1999). Opakovaně u nich bylo zjištěno vyšší uvolnění dopaminu po amfetaminu (Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997). Zajímavým zjištěním je, že k tomu docházelo pouze během exacerbace psychózy (Laruelle a Abi-Dargham, 1999).

Obdobně jako jsou prováděny aktivační metabolické a perfuzní studie, které ukazují mozkové oblasti spojené s vykonáváním určité úlohy či efektem psychoaktivní látky, lze

provádět aktivační studie, které hodnotí intenzitu uvolňování neurotransmiteru (Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997).

Receptorové studie prováděné pomocí PET a SPECT nám poskytují informace o aktivitě psychofarmak na receptorech v lidském mozku a umožňují nám tak například přímo kvantifikovat receptorovou obsazenost při různých dávkách antipsychotik (Xiberas et al, 2001) (viz tab. 3 a obr. 5-7).

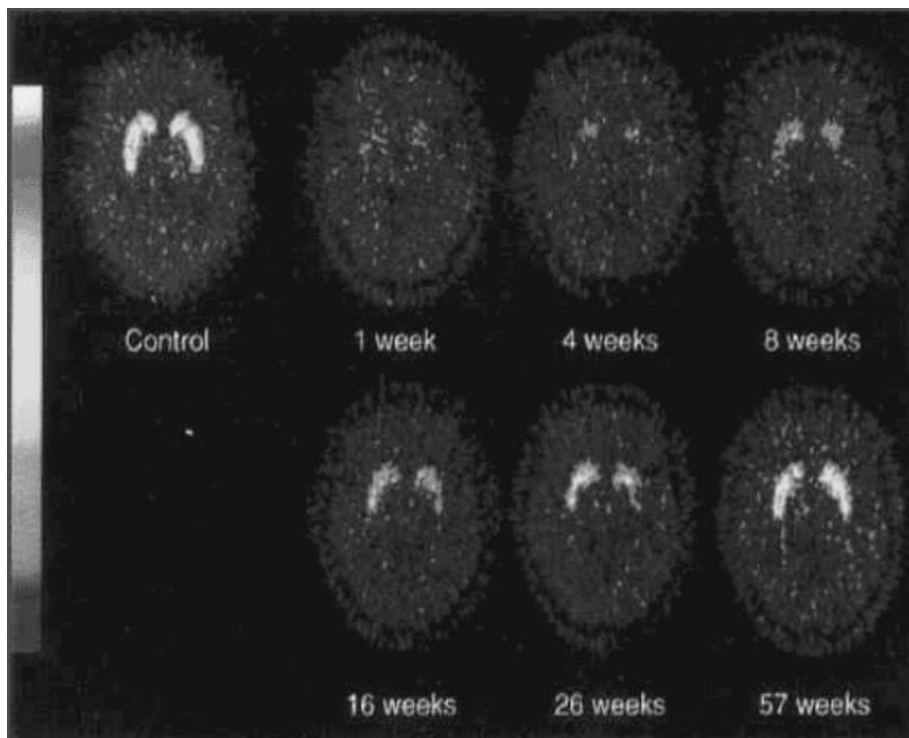
Obrázek 5 – Obsazenost striatálních dopaminových D2 receptorů haloperidolem před léčbou vlevo a po aplikaci 2 mg haloperidolu, který blokuje striatální dopaminové D2 receptory ze 74% (Kapur 1998).



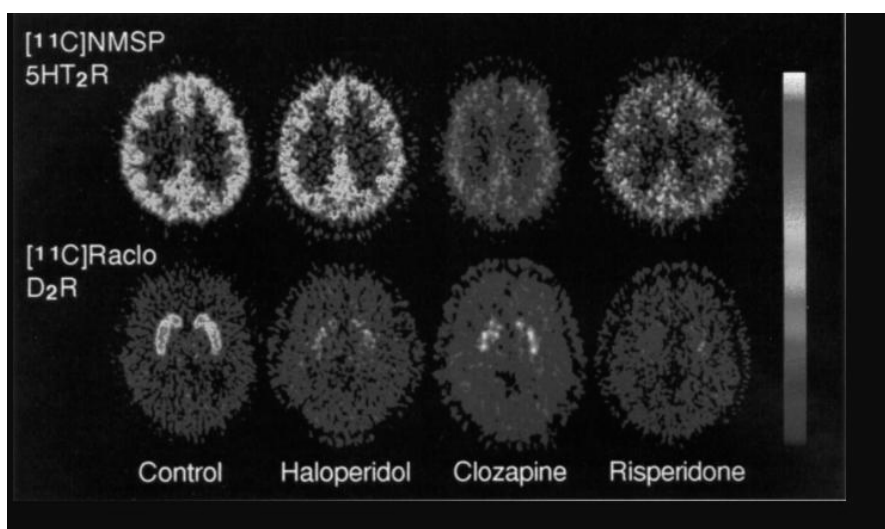
Tabulka 3 – Obsazenost dopaminových D2 receptorů ve striatu, talamu a temporální kůře při rozdílném dávkování rozličných antipsychotik (Xiberas et al., 2001)

antipsychotikum	dávka (mg/den)	plasmatická koncentrace ( $\mu\text{g/l}$ )	Vazebný index (%)		
			Striatum	Talamus	Temp. kůra
haloperidol	3	6	66,6	91,2	88,3
haloperidol	8	8,3	80,6	94,9	91,8
haloperidol	15	22	84,7	96,3	89
haloperidol	60	52	94,3	94,3	97,5
risperidon	6	41	67	92,2	92,2
risperidon	8	43	57	86,1	94,6
risperidon	12	59	65,8	91,2	88,1
klozapin	200	114	34,8	58,3	71,7
klozapin	400	262	17,8	51,8	71,6
klozapin	200	434	45,9	79	90,1
amisulprid	200	153,88	43,6	73,6	93,5
amisulprid	400	91,1	16,1	50,7	53
amisulprid	600	298,6	43,6	82,6	82,5
amisulprid	1200	342,7	43,4	89,8	87,5
amisulprid	1000	390,8	61,5	69,9	87,8
olanzapin	5	ND	48,5	58,5	90
olanzapin	10	ND	18,7	43	83,7
olanzapin	10	ND	43,7	64,3	68,7
olanzapin	20	ND	69,6	91,9	91,8

Obrázek 6 – Různá intenzita obsazenosti striatálních dopaminových D2 receptorů 1, 4, 8, 16, 26 a 57 týdnů od aplikace depotního antipsychotika ve srovnání s kontrolním jedincem – vlevo nahoře. Více bílé barvy znamená více dostupných dopaminových D2 receptorů, na které je navázán radioligand (Nyberg et al., 1997).



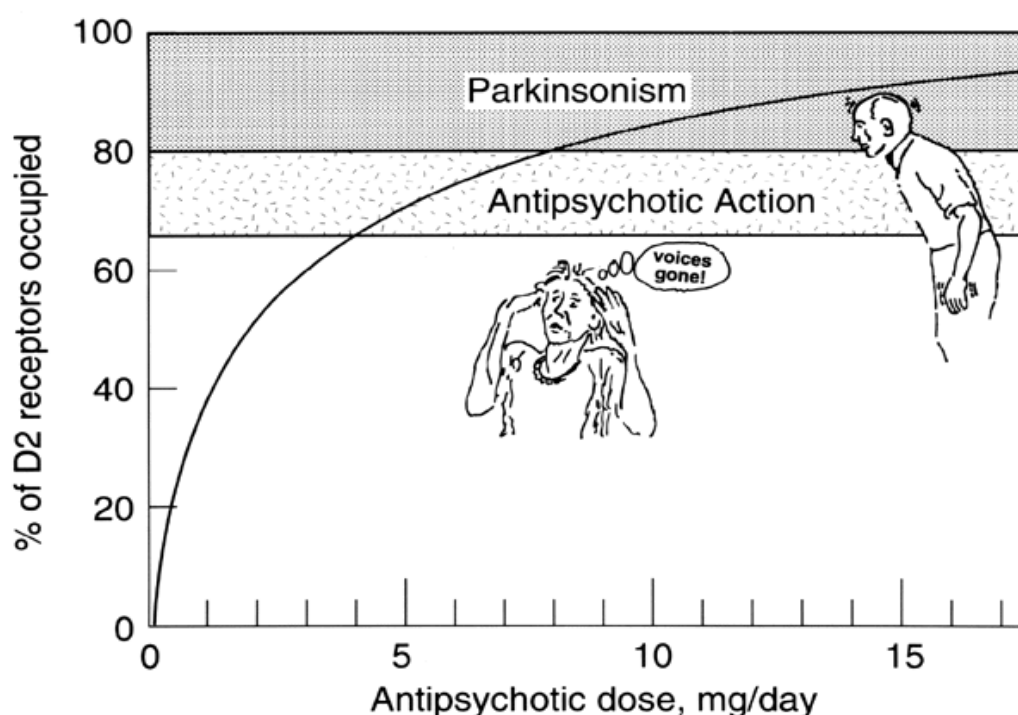
Obrázek 7 – Různá míra dostupnosti serotoninových (horní řada) a dopaminových receptorů (dolní řada) u kontrolní osoby (vlevo) a po aplikaci antipsychotik (zleva haloperidol, klozapin, risperidon), která různě intenzivně blokuje dopaminové a serotoninové receptory (Nyberg et al., 1998).





Využití těchto metod vedlo ke zjištění, že antipsychotický účinek nastává při podávání většiny antipsychotik, která vedou k blokádě striatálních dopaminových D2 receptorů nad 65 %–70 % (Kapur et al., 2000; Nyberg et al., 1995). Tato pomyslná hranice je nazývána jako tzv. antipsychotický práh (obr. 8).

Obrázek 8 – Vztah mezi obsazeností dopaminových D2 receptorů a klinickým efektem s vyznačeným prahem antipsychotického efektu a efektu vyvolání Parkinsonského syndromu. (Seeman et al., 1996)



Při blokádě striatálních dopaminových D2 receptorů haloperidolem nad 72 % se objevuje hyperprolaktinemie (Kapur et al., 2000), při blokádě striatálních dopaminových D2 receptorů nad 80 % pak příznaky Parkinsonského syndromu (Farde et al., 1992). Někteří autoři předpokládají, že novější atypická antipsychotika selektivněji blokují limbický systém při nízké obsazenosti v bazálních gangliích (Xiberas et al., 2001)(viz tab. 3). Naše interpretace nabízí možnost, že se může jednat pouze o neekvipotentní srovnávání dávek (Horáček et al., 2006). Jak ukazuje tabulka 4. Při dávkách antipsychotik, které vedou ke stejné obsazenosti v bazálních gangliích je poměr mezi blokádou bazálních ganglií, temporální kůry a talamu obdobný u všech antipsychotik až na klozapin (Kopeček et al.,

2002).

V 70., 80. a na počátku 90 let, kdy nebyly funkční zobrazovací metody ještě plně rozvinuté se na aktivitu mozku a jednotlivé psychické poruchy pohlíželo také skrz „okno do mozku“, kterým byla hypofýza. Ta dle vyladění na ose hypotalamus-hypofýza-nadledvinky reagovala na podaná farmaka a hormonální odpověď podávala informaci o možné aktivitě mozku. Až rozvoj funkčních zobrazovacích metod jasně prokázal, že hypofýza, která stojí vně hematoencephalické bariéry, může být výrazněji ovlivněna plasmatickou koncentrací léku více než jeho aktivitou na receptorech uvnitř CNS (Bressan et al., 2004; Kapur et al., 2002), o čemž svědčí i naše pozorování, že nízká dávka antipsychotika amisulpridu (50 mg denně), která nevede k významné blokádě striatálních receptorů v mozku, výrazně zvyšuje plasmatickou hladinu prolaktinu (Kopeček et al., 2004).

Tabulka 4 - Obsazenost dopaminových D2 receptorů ve striatu, talamu a temporální kůře při ekvipotentním dávkování z pohledu obsazenosti dopaminových D2 receptorů ve striátu. Při takovémto srovnání je blokádá temporální kůry a thalamu ke striátu obdobná ať se jedná o haloperidol, risperidon, amisulprid či olanzapin. Pouze klozapin dosahuje vyššího indexu blokady v temporální kůře a talamu (Kopeček et al., 2002).

lék	Obsazenost D2 receptorů v %			TS index	ThS index
	Striatum	Thalamus	Temporal Cortex		
haloperidol 3 mg	66,6	88,3	91,2	1,32	1,36
risperidon 6 mg	67	92,2	92,2	1,37	1,37
amisulprid 1000 mg	61,5	69,9	87,8	1,42	1,13
olanzapin 20 mg	69,6	91,9	91,8	1,31	1,32
klozapin 200 mg	45,9	79	90,1	1,96	1,72

TS index – poměr obsazenosti v temporální kůře ku striatu, ThS index – poměr obsazenosti v talamu ku striatu.

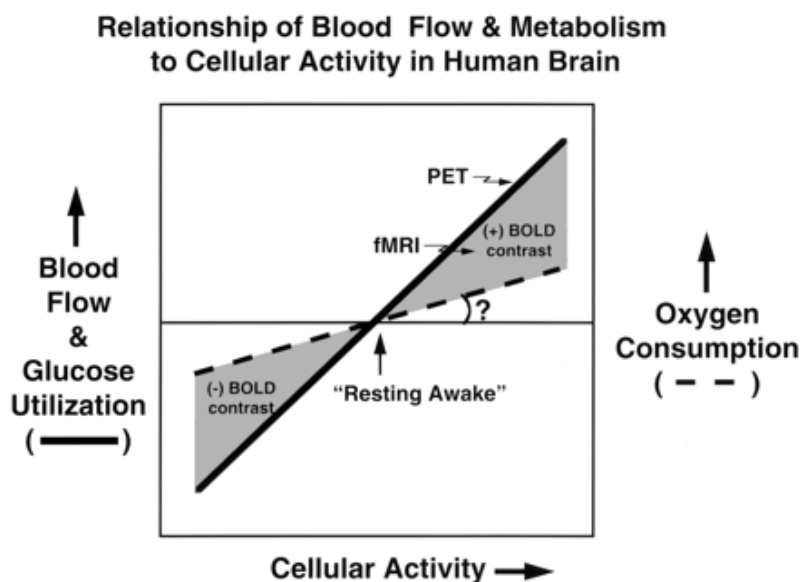
### **Fyziologické podklady metabolických a perfuzních studií**

Mozek dospělého muže váží asi 2% tělesné hmotnosti, ale spotřebuje asi 20% celkové klidové spotřeby kyslíku. Odhaduje se, že spotřeba energie nervové tkáně je rozdělena asi takto: 81% energie je spotřebováno na přenos signálu respektive na přesuny iontů, které se podílí na rychlé elektrické signalizaci. Z těchto 81% je cca 41% spotřebováno na šíření akčního potenciálu a 34% na postsynaptickou část neuronu. Asi jen 0,7% je potřeba na kalciovou postsynaptickou signalizaci. Neuronový a gliový klidový potenciál spotřebuje cca

13% energie. 10% neurony a 3% glie. Recyklování neurotransmiteru, které kvantitativně nejvíce zastupuje glutamát spotřebovává cca 3% energie. Presynaptické kalciové mechanismy spotřebují další 3% a cyklus vesikulů (exocytoza a endocytoza) spotřebují méně jak 0,5% energie (Laughlin a Attwell, 2005).

Změna neuronální aktivity vede k lokálním změnám prokrvení, okysličení a metabolismu (Sokoloff et al., 1977; Greenberg et al., 1981; Raichle et al., 1976). Aktivní neurony spotřebovávají největší část energie v oblasti synapsí a tam také dochází ke zvýšení metabolického obratu a spotřebě glukózy (obr.)(Jueptner a Wailler, 1995; a Schwartz et al., 1979). Spolu se zvyšujícím se metabolismem roste prokrvení, které tak odpovídá na zvyšující se energetické požadavky (Fox et al., 1988). Metabolický obrat glukózy nás tak informuje přímo, perfuzní parametry pak nepřímě o intenzitě přenosu neurotransmiterů. Recentní animální studie ukázala korelaci mezi klidovým metabolismem glukózy a množstvím presynaptického proteinu synaptofyzinu, který je považován za ukazatel synaptické density (Rocher et al., 2003).

Obrázek 9 – Vztah mezi prokrvením, metabolismem a buněčnou aktivitou v lidském mozku



(Raichle 1998)

### **Analýza dat o metabolismu a perfuzi mozku**

Získané hodnoty regionálního mozkového metabolismu glukózy či perfuze mohou být absolutní (PET, Xe/CT, Xe/SPECT), či relativní. Relativní hodnoty se získávají tak, že vybraná oblast je vztažena k jiné nepostižené oblasti (HMPAO-SPECT) nebo jsou

porovnávají stejné oblasti za různých mentálních podmínek (fMR, PET). Vlastní porovnání mezi skupinami lze však provést jen na základě (relativních) indexovaných proměnných díky interindividuální variabilitě bazálních hodnot metabolismu i perfuze. K co nejpřesnější anatomické lokalizaci detekovaných změn se používá koregistrace s řezy zhotovenými pomocí MR. Protože klasické anatomické popisy mozkových oblastí jsou pro lokalizaci funkčních změn často nedostatečné, používá se třídimenzionálních (stereotaktických) souřadnic x, y, z. Velikost mozku je interindividuálně odlišná, proto je pro srovnání mezi osobami nutné matematické převedení obrazu mozku (obr. 10) do tzv. standardního mozku (Talairach a Tournoux, 1988). Ke zhodnocení regionální mozkové aktivity se v poslední době nejčastěji užívají dvě metody. První metoda využívá oblast zájmu (ROI – region of interest), ve které očekáváme změnu, a ta je vztahována k celkové mozkové aktivitě či aktivitě mozečku. Druhou metodou rozšířenou u aktivačních studií je užití SPM (statistické parametrické mapování), kdy se provádí analýza po jednotlivých voxelech (tzv. voxel-by-voxel) a hodnotí se signifikantní rozdíl mezi hodnotami v klidu a při aktivaci. Výsledné signifikantní změny se pak zobrazí v mapě standardního mozku.

Obrázek 10 – Princip normalizace nezbytný ke skupinové analýze u osob s rozdílnou morfologií. Horní řada - výchozí stav, kdy se jedinci od sebe odlišují. Dolní řada – po normalizaci do standardizovaného tvaru (prostoru).



## **Schizofrenie a zobrazovací metody**

Na základě léčebného efektu antipsychotik, která působí především jako blokátory dopaminových D2-receptorů, vlivu psychoaktivních látek (amfetamin, fencyklidin, ketamin, LSD), navozujících schizofreniformní stavy, a histologických studií je za patofyziologický podklad onemocnění považována dysfunkce dopamino-serotonino-GABAergně-glutamátová. Definitivní biologický substrát, zodpovídající za rozvoj schizofrenního onemocnění, je však stále hledán. Velké naděje jsou vkládány do funkčních zobrazovacích metod, které nám relativně neinvazivní cestou podávají kvalitativní i kvantitativní informace o vlastnostech mozkové tkáně živého organismu.

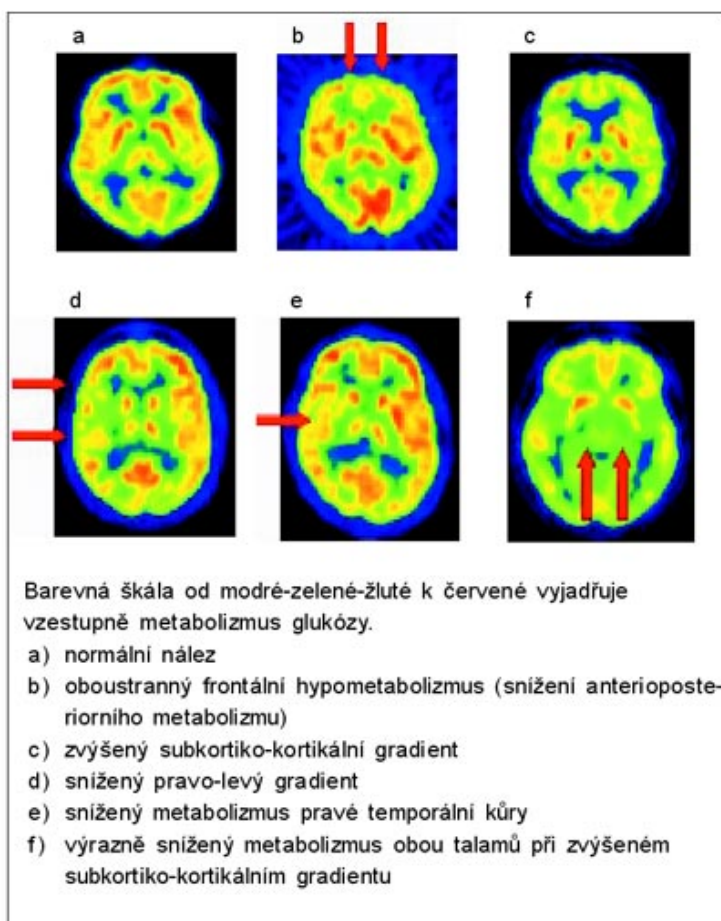
## **Metabolické a perfuzní klidové studie u schizofrenie**

Průkopnickou studií, vyšetřující celkové prokrvení mozku u pacientů se schizofrenií, byla studie Ketyho (1948), který nenašel rozdíl v celkové perfuzi mozku u pacientů se schizofrenií proti zdravým kontrolám. Díky rozvoji nukleární medicíny bylo v následujících letech možno provádět planimetrická měření regionální perfuze mozku pomocí radioizotopu kryptonu a později xenonu. U zdravých lidí bylo při klidovém vyšetření pomocí  $^{133}\text{Xe}$  zjištěno vyšší prokrvení v prerolandické a frontální kůře ve srovnání s kůrou postcentrální a temporální (Ingvar a Schwartz, 1974). Ingvar a Franzen (1974) zjistili u pacientů s chronickou schizofrenií relativní (vztaženo k postcentrálním oblastem mozku) frontální hypoperfuzi, která nebyla detekována u chronických alkoholiků. Tak byla postulována hypotéza o hypofrontalitě neboli sníženém antero-posteriorním gradientu u pacientů se schizofrenií.

V následujících letech pak některé, ne však všechny PET i SPECT studie nález frontální hypoperfuze potvrdily (přehled viz Andreasen et al., 1992). Tři studie našly dokonce zvýšenou perfuzi v oblasti frontální kůry (Szechtman et al., 1988; Cleghorn et al., 1989; Ebmeier et al., 1993). Analýza klidových zobrazovacích studií provedená Andreasenovou et al. (1992) ukázala, že jen cca 50 % klidových studií u pacientů se schizofrenií našlo hypofrontalitu. Pozornost se potom ubrala směrem ke studiím aktivačním. Použití PET a SPECT u jiných duševních poruch potvrdilo, že „hypofrontalita“ je relativně nespecifickým nálezem pro schizofrenní onemocnění. Byla detekována i u afektivních poruch (Medved et al., 2001) či některých demencí (Talbot et al., 1998). Další zmiňovanou odchylkou u schizofreniků, která však také není konzistentní, je nepoměr mezi perfuzí a metabolismem levé a pravé hemisféry (Gur a Chin, 1999). U schizofrenie byl v porovnání s kontrolní skupinou zjištěn vyšší metabolismus v levé hemisféře ve srovnání s pravou (Gur et al., 1989).

Spolu s klinickým zlepšením byla zjištěna normalizace poměru mezi levou a pravou hemisférou (Gur et al., 1987). Russell et al. (1997) však našli u osob se schizofrenií v porovnání s kontrolní skupinou levostrannou hypoperfuzi temporální kůry. Po narušení předozadního a levo-pravého gradientu je u jedinců se schizofrenií dále popisována nerovnováha subkortiko-kortikální s převahou subkortikálního metabolismu. Všechny tři výše zmíněné gradienty korelovaly s různými klinickými proměnnými ve studii Sagawa et al. (1990). Kortiko-subkortikální gradient koreloval s délkou onemocnění, hypofrontalita ukázala korelaci s perseveracemi ve Wisconsinském testu třídění karet (WCST) a anhedonií, lateralita pak korelovala se skóre poruchy pozornosti ve škále hodnotící negativní příznaky. Schizofrenie nepostihuje jen několik oblastí, ale promítá se do fungování celého mozku, což dokládají níže uvedené nálezy a ilustrativní obrázky pacientů Psychiatrického centra Praha (obr. 11b-f).

Obrázek 11 – Některé typické abnormality popisované u pacientů se schizofrenií



Obrázek 1: Některé typické abnormality popisované u pacientů se schizofrenií na PET snímcích, znázorňující vychytávání 18-fluovo-deoxyglukózy (18-FDG) (PET centrum, Nemocnice Na Homolce a Psychiatrické centrum Praha, 2002)

Odchyly klidového metabolismu a perfuze byly detekovány v temporolimbické oblasti (Tamminga et al., 1992), temporální kůře (Russell et al., 1997), parietálních lalocích (Cleghorn et al., 1989), bazálních gangliích (Vita et al., 1995), talamu (Buchsbaum et al., 1996) i mozečku (Kim et al., 2000; Volkow et al., 1992).

Tuto různorodost nálezů lze vysvětlit několika možnostmi. 1) schizofrenie je skupina onemocnění a nelze u ní najít jednotný vzorec perfuzní a metabolické aktivity, 2) zobrazovací metody jsou tak citlivé, že odráží také vliv léčby, okamžitého psychického stavu, rozdílných osobnostních komponent, rozdílné genetické výbavy, 3) Těžko lze najít dvě a více metodicky stejně uspořádané studie. Proto je nezbytný systematický výzkum, který pomůže osvětlit vliv jednotlivých výše uvedených faktorů .

### **Literatura autora vztahující se k tomuto tématu:**

**Kopeček M**, Bareš M, Švarc J, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(6):419-22. IF 1.048

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, **Kopecek M**, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, 2006;20(5):389-409. IF 3.671

**Kopeček M**, Hoschl C, Hájek T. Selectivity of atypical antipsychotic. *Br. J. Psychiatr.* 9:2002, 534-535. IF 4.374

**Kopeček M**. Funkční zobrazovací metody v neuropsychiatrii: metody, možnosti a omezení. *Psychiatrie* 2001, 2, 87-94.

**Kopeček M**. Zobrazovací metody v psychiatrii. *Psychiatrie* 2001, (Suppl. 3): 23-28.

**Kopeček M.**, Horáček J. Schizofrenie v obraze funkčních zobrazovacích metod. Metabolické a perfuzní studie. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl. 4): 35-41.

Horáček J., **Kopeček M.**, Španiel F., Hájek T. Zobrazovací metody. Kapitola v knize Höschl C., Libiger J., Švestka J. *Psychiatrie*. Tigris Praha 2002; 266-275.

**Kopeček M**. Mapování funkcí lidského mozku včera a dnes. *Sanquis* 2005;38:26-29.

## **Cíle práce**

Ve své práci jsme se zabývali aplikací pozitronové emisní tomografie u pacientů se schizofrenií a kontrolních osob.

Vytyčili jsme si následující experimentální úkoly s cílem:

- 1) Detekovat oblasti s odchylným metabolismem u pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou.
- 2) Zjistit mozkové oblasti s odchylným klidovým metabolismem mozku u antipsychotiky nikdy neléčených pacientů se schizofrenií.
- 3) Zjistit, které oblasti jsou ovlivňovány léčbou antipsychotiky a k jakým změnám metabolismu mozku dochází po jejich podávání.
- 4) Detekovat rozdíly v metabolické aktivitě mozku u halucinujících a nehalucinujících pacientů.



# Studie č.1

## Klidový metabolismus mozku u pacientů se schizofrenií – studie <sup>18</sup>FDG PET.

### Úvod

V první studii jsme porovnávali regionální metabolismus mozku měřený pomocí <sup>18</sup>FDG-PET u pacientů se schizofrenií a kontrolní skupiny. Přestože podobně uspořádané studie byly již publikovány v minulosti, jejich výsledky byly nejednoznačné (Kopeček a Horáček, 2002). To lze zdůvodnit metodickými odlišnostmi mezi jednotlivými studiemi. Byli zkoumáni pacienti v různé fázi onemocnění (akutní, chroničtí), v různé fázi léčby (nikdy neléčení, s vysazenými antipsychotiky, při léčbě různými antipsychotiky), metabolismus byl vztahován k mozečku, celému mozku či jiným referenčním oblastem, o kterých se později ukázalo, že mohou být primárně také postiženy (Horacek et al., 2004). <sup>18</sup>FDG PET v klidovém stavu odráží především regionální obrat glutamátu na úrovni synapsí a tak je <sup>18</sup>FDG PET považován za ukazatel synaptické aktivity (Shulman, 2001). K vyloučení vlivu snížených kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií na metabolickou aktivitu mozku, které jsou jedním z metodických problémů aktivačních studií, byly obě skupiny vyšetřovány v klidu. Cílem studie bylo detekovat mozkové oblasti s rozdílným metabolismem u pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou. Dalším cílem studie bylo vytvořit základ databáze pacientů vyšetřených PET k výzkumu dalších faktorů, které mohou hrát roli v rozdílném mozkovém metabolismu pacientů.

### Hypotéza

Existují rozdíly v regionálním metabolismu mozku u pacientů se schizofrenií a kontrolní skupinou bez duševní poruchy.

### Metodika

### Populace

Do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou schizofrenie (n = 67) diagnostikováni

podle MKN-10 (demografická data viz tab. 5), kteří nesplňovali vylučovací kritéria: úraz hlavy v anamnéze, abúzus návykových látek, neurologické onemocnění. Nebyla detekována abnormita na EEG ani na vyšetření mozku počítačovou tomografií či magnetickou resonancí. Symptomatika byla hodnocena škálami – CGI (Guy 1976) a PANSS (Kay et al., 1987). Všichni pacienti byli mírně až středně těžce nemocní s celkovou hodnotou PANSS 64,6 (s. o. = 18,6; rozsah 30 - 108). 10 pacientů bylo vyšetřováno bez medikace antipsychotiky. 8 z nich dokončilo udržovací léčbu a antipsychotika byla vysazena 9-148 dní před PET vyšetřením (průměr  $83,6 \pm 65,9$  dní), 2 z nich neužívali antipsychotika nikdy. 57 pacientů bylo léčeno antipsychotiky. Z nich užívalo 38 pacientů jedno antipsychotikum, zbytek kombinaci dvou či více antipsychotik. Sedm pacientů užívalo olanzapin, 20 risperidon, 2 zotepin, 6 quetiapin, 4 klozapin, 4 sulpirid, 1 amisulprid, 6 flupenthixol, 5 perfenazin, 4 haloperidol, 3 levomepromazin, 1 oxyprothepin and 1 flufenazine. Anticholinergika ke snížení extrapyramidové symptomatiky užívalo 7 pacientů. Z etických důvodů nadbytečné expozice zdravým dobrovolníkům jsme použili jako kontrolní soubor 18 psychicky zdravých dobrovolníků (10 mužů a 8 žen z onkologického registru PET Centra Nemocnice Na Homolce. U všech kontrolních osob bylo vyloučeno 1) psychiatrické onemocnění 2) byla úspěšně dokončena onkologické léčba minimálně 1 rok před PET vyšetřením a pacienti byly v remisi onkologického onemocnění (MKN 10 jako C349, C480, C539, C56, C624, 3×C629, 2×C811, 5×C819, C829, C830, D759) 3) strukturální (NMR) a PET vyšetřením mozku bylo v normě 4) nebylo prokázáno žádné vážné tělesné onemocnění 5) neužívali psychofarmaka či cytostatika. Nemocní podepsali před vyšetřením PET informovaný souhlas. Studie byla schválena lokální etickou komisí.

Tabulka 5 – Demografické charakteristiky souboru (průměr ± směrodatná odchylka)

	kontrolní skupina	pacienti
počet	18	69
pohlaví muži/ženy	10/8	37/30
věk	$32,3 \pm 9,8$	$28,3 \pm 8,8$
trvání schizofrenie (měsíce)	0	$46,9 \pm 57,4$
délka léčby (měsíce)	0	$32,7 \pm 45,5$
počet hospitalizací na psychiatrii	0	$2,8 \pm 2,3$

Tabulka 6 – Klinická charakteristika pacientů dle škály PANSS a CGI

	průměr	směr. odchylka	minimum	maximum
PANSS P	14,6	5,5	6	29
PANSS N	16,5	6,4	7	31
PANSS G	33,5	9,4	16	57
PANSS T	64,6	18,6	30	108
CGI	3,8	1,4	1	6

**Legenda:** PANSS P – subskór pozitivních příznaků, PANSS N – subskór negativních příznaků, PANSS G – subskór všeobecných příznaků, PANSS T – celkový skór PANSS

### PET vyšetření

Regionální metabolismus mozku byl vyšetřován pomocí  $^{18}\text{F}$ FDG PET mezi 7.30 až 8.30 ráno v PET Centru Nemocnice Na Homolce. Pacienti byli na lačno minimálně 8 hodin před vyšetřením. Všichni měli euglykémii před aplikací  $^{18}\text{F}$ FDG, která byla ověřena glukometrem pomocí odběru z kapilár prstů ruky. V ztemnělé, tiché místnosti bylo nitrožilně aplikováno 3 MBq/kg  $^{18}\text{F}$ FDG. Pacienti setrvali ve stejné místnosti v klidu dalších 30 minut. Tento stav je popisován jako volně plynoucí episodické přemýšlení (Random Episodic Silent Thinking - REST) (Andreasen et al., 1995). Poté bylo použito 2D “hot” transmisní zobrazení trvající 5-10 minut. Transmisní čas byl korigován vzhledem k rozpadu  $^{18}\text{F}$ FDG. Data byla registrována pomocí PET kamery ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, TN)(obr. 12). 3D emisní zobrazování trvalo 15 minut. Data byla získána a rekonstruována pomocí algoritmu OS-EM (matrix: 1282, mod zobrazení mozku, 47 řezů, zoom: 2, subsetů: 16, opakování: 6, Hann filter: 5 mm) implementovaném v počítačovém programu ECAT 7.2.

Obrázek 12: PET kamera ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, TN) v PET centru, Nemocnice Na Homolce.



### **Analýza dat**

Data byla analyzována pomocí statistického parametrického mapování za využití softwaru SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implementovaného v programu MATLAB (Mathworks, USA). PET data byla konvertována do formátu Analyze. Všechna PET data byla normalizována a transformována do standardního stereotaktického prostoru. Poté bylo v rámci předzpracování dat provedeno jejich vyhlazení „smoothing“ za použití isotropického Gaussovského kernelu ke zvýšení poměru signálu vůči šumu (FWHM 12 mm).

K testování hypotézy o regionálních rozdílech vychytávání FDG mezi pacienty se schizofrenií a kontrolní skupinou bylo využito oboustranného t-testu. Rozdíly celkové intenzity byly korigovány použitím proporcionálního škálování (celkový průměr 50, práh analýzy 0,8) a celkový výpočet byl vyjádřen průměrnou hodnotou voxelu. Byla vytvořena statistická parametrická mapa T-hodnot a v oblastech rozdílných aktivit byla vyjádřena anatomická lokalizace těchto oblastí v normalizovaném prostoru. Každá oblast byla definována v koordinátách Montrealského Neurologického institutu (MNI) a uvedením počtu

voxelů, ve kterých byl rozdíl aktivit 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 Brodmanových oblastí.

Při použití SPM je důležité adekvátní nastavení prahu statistické významnosti. Ve studiích se používají 3 úrovně důkazů. Nejvyšší úroveň důkazu používá hladinu  $p < 0,05$  s korekcí na mnohočetná srovnání, neboť při analýze dat z celého mozku probíhá výpočet mezi cca 250 tisíci voxely a je tak zvýšená pravděpodobnost výskytu statistické chyby I. typu (detekce oblastí, které nesouvisí s patofyziologií a jsou dílem náhody). Druhá úroveň používá také  $p < 0,05$ , ale s korekcí na práh rozsahu. Tato korekce bere v potaz množství sousedících voxelů (objem), který překračuje prahové hodnoty. Tyto úrovně statistické významnosti se používají, pokud není stanovena hypotéza. Použití těchto konzervativních kritérií sice eliminuje chybu I. typu, je však zatíženo vyšší možností výskytu statistické chyby II. typu (nejsou detekovány oblasti, které s patofyziologií souvisí). Třetí úroveň statistické významnosti nepoužívá korekce. Při tomto postupu je však vyšší pravděpodobnost statistické chyby I. typu, proto se za významné změny považují jen oblasti s  $p < 0,001$  bez korekce, které souvisí s patofyziologií dané poruchy či jsou obsaženy v a priori hypotéze.

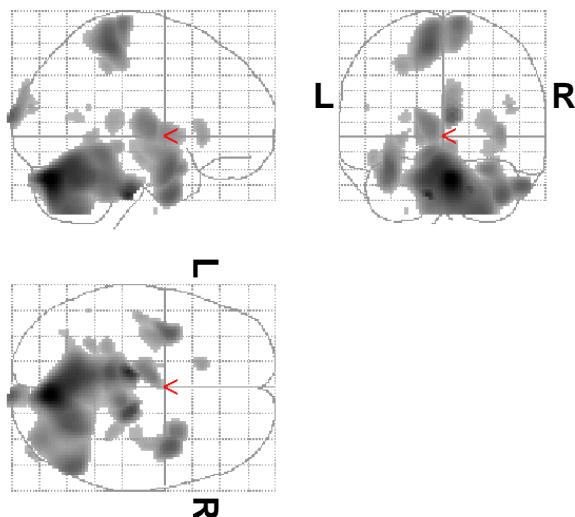
Práh pro stanovení významnosti rozdílných aktivit na úrovni voxelu pro srovnání mezi skupinou pacientů se schizofrenií a kontrolní skupinou byl  $p < 0,05$  s korekcí na mnohočetná testování. U pacientů s vysazenou medikací jsme použili prahové hodnoty  $p < 0,0001$  bez korekce. Srovnání skupin mezi sebou bylo provedeno pomocí t-testu a  $\chi^2$ .

## Výsledky

Mezi pacienty se schizofrenií a kontrolní skupinou nebyl rozdíl v pohlaví, věku ani vzdělání. (tab. 5). Pacienti se schizofrenií měli vyšší vychytávání  $^{18}\text{FDG}$  v levém nc. caudatus, středním temporálním gyru (BA 21), paracentrálním lobulu (BA 4), parahipokampálním gyru (BA 19), pontu, postcentrálním gyru (BA 3), zadním cingulu (BA 30), horním temporálním gyru (BA 38), supramarginálním gyru (BA 40), thalamu a unku (BA 20 a 36). Na pravé straně byl zjištěn zvýšený metabolismus v mozečku (Vermis, Lobulus 7), pontu, medialním frontálním gyru (BA 6), středním temporálním gyru (BA 38), unku (BA 28), cuneu (BA 18), insule (BA 13), hipokampu, středním okcipitálním gyru (BA 19) a kaudatu (tab. 7).

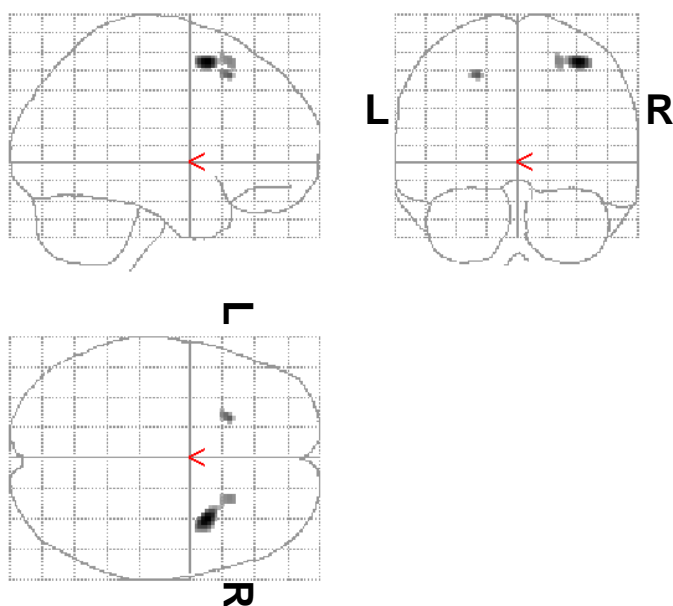
U pacientů se schizofrenií byl zjištěn snížený metabolismus oboustranně ve středním frontálním gyru (BA 6 a 8) (tab. 7, obr. 14-16).

Obrázek 13: Oblasti s vyšším vychytáváním  $^{18}\text{F}$ FDG PET v celé skupině pacientů se schizofrenií (n=67) a kontrolní skupině (n=18). Oblasti jsou podrobně popsány v tabulce 7.



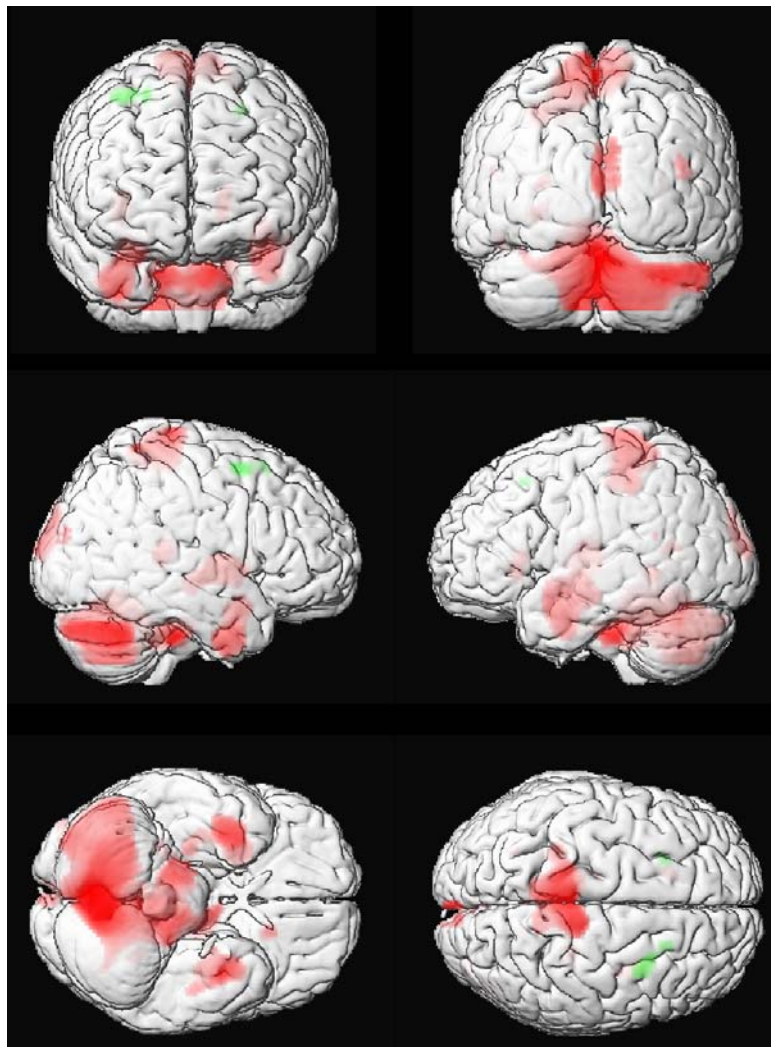
**Legenda:** R, pravá hemisféra; L, levá hemisféra.

Obrázek 14: Oblasti s nižším vychytáváním  $^{18}\text{F}$ FDG PET v celé skupině pacientů se schizofrenií (n=67) a kontrolní skupině (n=18). Oblasti jsou podrobně popsány v tabulce 7.



**Legenda:** R, pravá hemisféra; L, levá hemisféra.

Obrázek 15: Oblasti s vyšším (červeně) a nižším (zeleně) metabolismem  $^{18}\text{F}$ FDG PET v celé skupině pacientů se schizofrenií (n=67) a kontrolní skupině (n=18) nanesení na 3D model mozku. Oblasti jsou podrobně popsány v tabulce 7.



Tabulka 7: Srovnání metabolismu  $^{18}\text{F}$ FDG v celé skupině pacientů se schizofrenií (n=67) a kontrolní skupině (n=18). Uvedeny jsou jen oblasti, kde hodnoty voxelů přesáhly práh (T=4.64) a hladina významnosti byla menší jak 0,05 po korekci na mnohočetná testování.

	Ke	x,y,z	hemisféra	oblast mozku,	Brodmannova area
<b>SCH &gt; KONTR</b>	8935	6 -76 -28	P	cerebellum (vermis)	
		-10 -24 -38	L	pons	
	1860	16 -22 -34	P	pons	
		-8 -36 60	L	paracentrální lobulus	4
		10 -28 72	P	mediál. front. g.	6
	703	-26 -38 46	L	postcentrální g.	3
		38 4 -38	P	střední temporál. g.	38
	198	30 6 -22	P	uncus	28
		6 -100 14	P	cuneus	18
	914	-34 4 -22	L	horní temporál. g.	38
		-46 -16 -14	L	stř. temporál. g.	21
	426	-8 -10 6	L	talamus	
	404	38 0 2	P	insula	13
		30 -20 -8	P	hipokampus	
	89	-14 24 0	L	nc. caudatus	
	16	44 -88 20	P	stř. okcipitál. g.	19
	55	-28 -48 -2	L	parahipokamp. g.	19
	114	30 -34 10	P	nc. caudatus	
	21	-24 -56 12	L	zadní cingulum	30
	3	-14 -2 -34	L	uncus	36
1	-12 -10 -32	L	pons		
2	-50 -50 20	L	supramarginal. g.	40	
2	-24 -6 -50	L	uncus	20	
<b>SCH &lt; KONTR</b>	84	34 10 56	P	stř. frontál. g.	6
		22 22 56	P	stř. frontál. g.	6
	14	-22 22 48	L	stř. frontál. g.	8

Legenda: SCH > KONTR, vyšší metabolismus  $^{18}\text{F}$ FDG u pacientů se schizofrenií než v kontrolní skupině, SCH < KONTR, nižší metabolismus  $^{18}\text{F}$ FDG u pacientů se schizofrenií než v kontrolní skupině, P, pravá hemisféra; L, levá hemisféra; x, y, z, koordináty Talairachova prostoru; Ke, počet voxelů ve shluku.



## Pacienti s vysazenými antipsychotiky vs kontrolní skupina

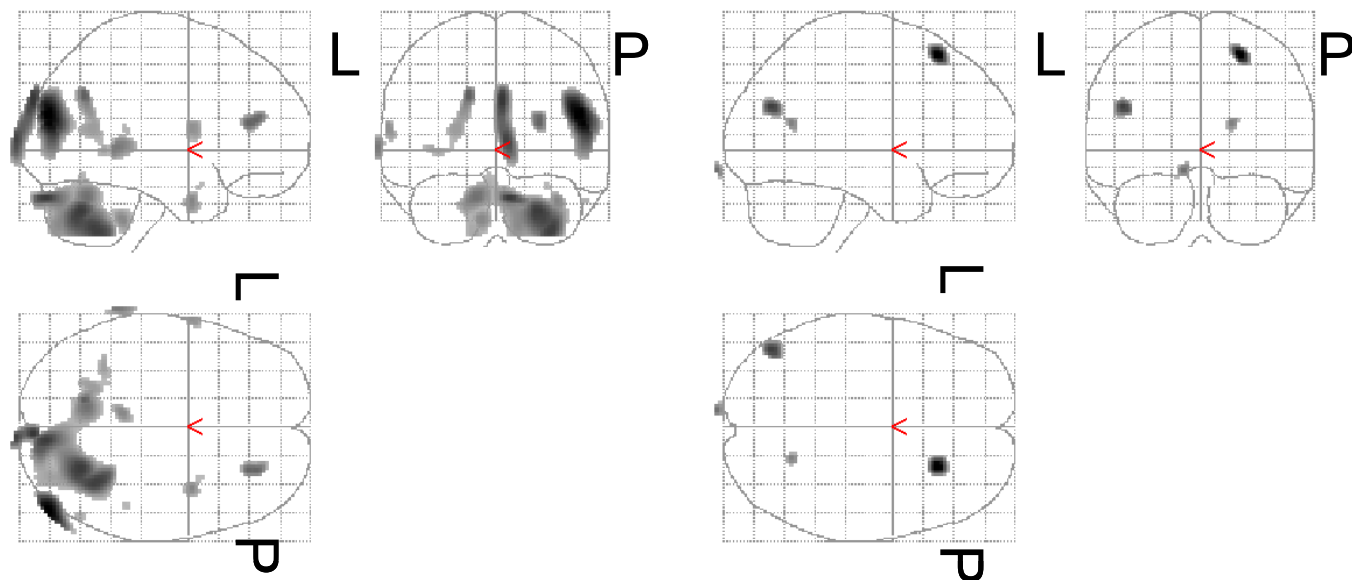
V separátní analýze porovnávající podskupinu neléčených pacientů (N=10) se schizofrenií se stejnou kontrolní skupinou jsme našli obdobný metabolický vzorec se zvýšeným metabolismem v pravém středním temporálním gyru (BA 19), cuneu (BA 19) a pravé hemisféře mozečkové (p<0,05, po korekci). Nižší metabolismus u neléčených pacientů byl detekován v pravém horním temporálním gyru (BA 6), p<0,05, po korekci. Pro menší počet subjektů v této skupině jsme pro regiony, které nepřežily striktní statistickou korekci použili i méně striktní práh (p<0,0001, bez korekce). Výsledky jsou prezentovány v tabulce 8 a obrázku 16.

Tabulka 8: Srovnání metabolismu <sup>18</sup>FDG ve skupině pacientů bez antipsychotik (n=10) a kontrolní skupině (n=18). Uvedeny jsou oblasti, kde hladina významnosti dosahovala p<0,0001 bez korekce na mnohočetná testování. Oblasti označené (\*) dosáhly významnosti p < 0,05 s korekcí na mnohočetná testování.

	Ke	x,y,z	hemisféra	oblast mozku	Brodmannova area
SCH > KONTR	416	48 -84 22	P	*stř. temporál. g.	19
	300	4 -92 30	P	*cuneus	19
		6 -102 6	P	*cuneus	18
	3065	4 -98 14	P	cuneus	18
		24 -64 -36	P	*cerebellum (hemisféra, crus1)	
		8 -84 -28	P	*cerebellum (hemisféra, crus2)	
	196	34 -56 -46	P	*cerebellum (hemisféra, lob. 8)	
		-16 -62 32	L	precuneus	7
		-20 -58 22	L	zad. cingulum	31
		-24 -58 12	L	zad. cingulate	30
	89	26 36 16	P	med. frontál. g.	9
	64	-70 -42 2	L	stř. temporál. g.	*
	62	36 2 -30	P	stř. temporál. g.	21
	88	-8 -40 -40	L	pons	
	40	-64 2 14	L	precentral g.	6
6	54 -64 -30	P	cerebellum (hemisféra, crus1)		
6	46 -38 12	P	hor. temporál. g.	29	
3	32 6 -22	P	hor. temporál. g.	38	
SCH < KONTR	96	24 26 56	P	*hor. frontál. g.	6
	93	-46 -72 26	L	stř. temporál. g.	39
	15	-10 -104 -12	L	lingualní g.	18
	19	18 -60 16	P	zadní cingulum	31

Legenda: SCH > KONTR, vyšší metabolismus <sup>18</sup>FDG u pacientů se schizofrenií než v kontrolní skupině, SCH < KONTR, nižší metabolismus <sup>18</sup>FDG u pacientů se schizofrenií než v kontrolní skupině, P, pravá hemisféra; L, levá hemisféra; x, y, z, koordináty Talairachova prostoru; Ke, počet voxelů ve shluku.

Obrázek 16: Oblasti s vyšším (vlevo) a nižším (vpravo) metabolismem  $^{18}\text{F}$ FDG PET ve skupině pacientů bez antipsychotik (n=10) ve srovnání s kontrolní skupinou (n=18). Zobrazeny jsou oblasti, kde hladina významnosti dosahovala  $p < 0,0001$  bez korekce na mnohočetná testování. Oblasti jsou podrobně popsány v tabulce 8.



**Legenda:** P, pravá hemisfera; L, levá hemisféra.

### Diskuze

V naší studii byl detekován rozdílný klidový metabolismus u pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou. Největší rozdíl byl detekován v oblasti mozečku a pontu. Vyšší perfuze mozečku byla detekována u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií (Andreasen et al., 1997) a neléčených chronických pacientů se schizofrenií (Kim et al., 2000). Jiní autoři interpretují zvýšený metabolismus mozečku jako následek chronické léčby psychofarmaky (Desco et al., 2003; Molina et al., 2003). V naší studii jsme našli zvýšený metabolismus v oblasti mozečku jak u pacientů léčených antipsychotiky, tak u malé skupiny pacientů, kteří měli vysazenou léčbu antipsychotiky. Naše nálezy nepodporují názor, že by vyšší metabolismus mozečku byl způsoben léčbou antipsychotiky, neboť byl detekován i u pacientů, kteří antipsychotika neužívali. Teoreticky by však bylo možné, že by přetrvával efekt zvýšeného metabolismu mozečku i po vysazení antipsychotik. To na základě našich dat nelze rozhodnout, neboť byly vyhodnoceni jen 2 pacienti, kteří nikdy antipsychotika neužívali. Studie Volkow et al., (1992) a Vita et al., (1995) poukazují na funkční mozečkové abnormality u pacientů se schizofrenií a tím zpochybňují předchozí studie, které používají

mozeček jako referenční oblast. Zvýšení metabolismu mozečku u pacientů se schizofrenií podporuje hypotézu o dysfunkci kortiko-cerebelárních okruhů, které způsobují ‘kognitivní dysmetrii’ u pacientů se schizofrenií (Andreasen et al., 1996; Wiser et al., 1998).

Tento nálezn nabízí teoretickou možnost ovlivnit schizofrenní příznaky terapeuticky repetitivní transkraniální magnetickou stimulací mozečku. Naše pilotní výsledky ukázaly, že vysokofrekvenční 10Hz rTMS (která zvyšuje metabolismus pod cívkou) nad pravým mozečkem vede k horšímu výkonu v testu verbální fluence u zdravých dobrovolníků (Kopeček et al., 2004) a vede také u zdravých dobrovolníků ke změnám elektrické aktivity v oblasti frontální kůry na rozdíl od kontrolní svalové stimulace (Kopeček et al., 2006).

Zvýšený metabolismus v pontu je nečekaným nálezem naší studie. Vyšší metabolismus v této oblasti nebyl v předchozích studiích pozorován a naše interpretace je tak spekulativní. U schizofrenie byl zjištěn vyšší počet cholinergních buněk v pedunculopontinních a laterodorsálních jádrech tegmenta (Garcia-Rill et al., 1995). Zvýšená aktivita talamu a substantia nigra díky cholinergním aferentním spojm z mozkového kmene může způsobovat některé příznaky u schizofrenie a retikulární formace mozkového kmene je považována za místo důležité v patofyziologii schizofrenie. Další studie podávají nejednoznačné nálezy ohledně počtu cholinergních neuronů v pontu (Karson et al., 1993, Karson et al., 1996, German et al., 1999). Střední pedunkl, který spojuje korové oblasti (frontální, parietální a temporální) s mozečkem utváří důležitou část pontu. Zvýšená aktivita pontu může odrážet kortiko-mozečkovou dysfunkci. V nedávné studii bylo zjištěno u pacientů se schizofrenií snížení frakční anisotropie pomocí nové aplikace MRI mapující strukturu bílé hmoty, což nasvědčuje na přítomnost mikroskopických lézí v bílé hmotě mozečku (Okugawa et al., 2005). U pacientů s mozkovou příhodou je často popisována tzv. cerebellární diaschíza, kdy mimo ložiska iktu v kůře, je detekováno snížení aktivity mozečku kontralaterálně. V jedné studii, která vyšetřovala pacienty pomocí PET a DTI bylo zjištěno, že u pacientů s cerebellární diaschízou po iktu byla snížena frakční anisotropie (Kim et al., 2005), což je další doklad o tom, že DTI středního pedunklu může odrážet změny cerebello-kortikální konektivity.

Kognitivní postižení po izolované lézi mozkového kmene (zahrnující most v 73% případech) či mozečku se významně neodlišovalo od kognitivního postižení po infarktu v oblasti mozkových hemisfér (Hoffmann et al., 2004) a tak je možné, že abnormality v mostu mohou hrát také roli v kognitivním postižení pacientů se schizofrenií. Skutečnost, že předchozí studie nedetekovaly tuto abnormalitu může být dána malým počtem pacientů či

použitím metody oblastí zájmů, kde nebyl zahrnut mozeček. Také fakt, že šlo o klidovou studii může hrát svoji roli.

Další oblastí vyššího metabolismu byla horní fronto-parietální kůra zahrnující paracentrální lobulus, mediální frontální gyrus a postcentrální gyrus. Pozitivní korelace mezi horní parietální kůrou a příznaky I. řádu byly publikovány nedávno (Franck et al., 2002). Také příznaky dezorganizace byly spojeny se zvýšenou aktivitou parietální a motorické kůry (Schroder et al., 1995; Schroder et al., 1996).

Zvýšený metabolismus u pacientů se schizofrenií jsme dále zjistili v temporálních a limbických oblastech a to jak v laterálních částech (stř. temporální gyrus, horní temporální gyrus, supramarginální gyrus a insula) a v medio-temporálních a limbických oblastech (uncus, hipokampus, parahipokampus) stejně jako dříve publikované studie (Kawasaki et al., 1993; Catafau et al., 1994; Heckers et al., 1998). Především pozitivní příznaky, jako jsou formální poruchy myšlení a sluchové halucinace pozitivně korelovaly s aktivitou hipokampu, parahipokampálního gyru a podkorovými oblastmi (thalamus, striatum) (Friston et al., 1992; Silbersweig et al., 1995; McGuire et al., 1998). Desinhibice mediální temporální oblasti způsobená fronto-limbickou diskonekcí je možným vysvětlením tohoto nálezu (Friston et al., 1992; Weinberger 1997; Weinberger et al., 2001). Zvýšený metabolismus v zadním cingulu, mozečku a thalamu byl také detekován v jiné klidové PET studii (Andreasen et al., 1997). Souhrnem lze říci, že zvýšený metabolismus v temporo-limbické oblasti je spíše spojen s akutní schizofrenní symptomatikou a diskrepance mezi naší studií a studií Tammingové (1992) může být výsledkem rozdílného výběru pacientů a rozdílné metodiky zpracování zobrazovacích dat (SPM99 vs. přístup využívající oblasti zájmu a mozečku jako referenční oblasti).

Zvýšení metabolismu v talamu a bazálních gangliích bylo nalezeno v předchozích studiích s léčenými pacienty a tyto nálezy tak mohou být následkem léčby antipsychotiky (Buchsbaum et al., 1992; Holcomb et al., 1996). Tento názor podporuje chybění zvýšeného metabolismu v talamu a caudatu v našem souboru nemedikovaných pacientů.

Dále jsme detekovali snížený metabolismus v prefrontální kůře bilaterálně (střední frontální gyrus BA 6 a 8) v celém souboru pacientů se schizofrenií a v pravém horním frontálním gyru u neléčených pacientů (BA 6,  $p = 0,05$ , korigováno). Tento nálezu odpovídá velké části zobrazovacích studií u pacientů se schizofrenií (Ingvar and Franzen, 1974, Buchsbaum et al., 1987; Farkas et al., 1984, Wolkin, et al., 1988, Paulman et al., 1990).

Počet pacientů (N = 67) je hlavní výhodou naší studie, protože studií, kdy by bylo zařazeno více jak 60 pacientů je jen pomálu (např. Schroder et al., 1996, Siegel et al., 1993). Limitem naší studie je kontrolní soubor z onkologického registru a rozdílná léčba antipsychotiky. Protože většina pacientů byla vyšetřována v době, kdy užívala antipsychotika, nemohli jsme se jednoznačně vyjádřit, zda některé regionální odlišnosti v metabolismu mezi pacienty a kontrolní skupinu jsou dány přítomností nemoci či následkem léčby.

### **Závěr**

U pacientů se schizofrenií jsme našli zvýšený metabolismus v oblasti mozečku, pontu, horní fronto-parietální kůry a temporo-limbické oblasti. Snížený metabolismus byl nalezen ve středním frontálním gyru bilaterálně. Naše data poukazují na dysfunkci kortiko-subkortiko-cerebelární.

### **Souhrn**

V naší studii bylo porovnáno klidové vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG (PET) ve skupině 67 schizofrenních nemocných (37 mužů a 30 žen) s kontrolní skupinou (N = 18, 10 mužů a 8 žen). Obě skupiny se nelišily v demografických parametrech. Ve skupině schizofrenních osob jsme zjistili zvýšené vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG v levém caudatu, středním temporálním gyru, paracentrálním lobulu, parahipokampálním gyru, pontu, postcentrálním gyru, zadním cingulu, horním temporálním gyru, supramarginálním gyru, talamu a uncu. Na pravé straně byl metabolismus zvýšený v cerebelu, pontu, středním frontálním gyru, středním temporálním gyru, uncu, cuneu, insule, hipokampu, středním okcipitálním gyru a caudatu. Ve skupině osob se schizofrenií bylo snížené vychytávání ve středním frontálním gyru (SPM99,  $p \leq 0,05$ , korigováno). V separátní analýze byl porovnán metabolismus ve skupině 10 nemocných schizofrenií, kteří aktuálně neužívali antipsychotika. V této skupině jsme našli obdobný vzorec změn metabolismu mozku, pouze nebyly detekovány změny v oblasti talamu a bazálních ganglií. Naše data potvrzují regionální dysfunkci mozku u schizofrenie v oblastech mozečku, horní fronto-temporální oblasti a temporo-limbickém komplexu nezávisle na medikaci.

### **Literatura autora vztahující se k tomuto tématu:**

*Kopeček M., Horáček J.* Schizofrenie v obraze funkčních zobrazovacích metod. Metabolické a perfuzní studie. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl. 4): 35-41.

Horáček J, *Kopeček M*, Španiel F, Mohr P, Dockery C, Seifertová D, Bělohlávek O. Resting regional brain metabolism in schizophrenia.  $^{18}$ FDG PET study. *Psychiatrie*. 2004; 8 (Suppl.3):43-50.

*Kopeček M*, Štorková P, Kožený J, Preiss M, Novák T, Dockery C, Horáček J Vliv rTMS mozečku na výkon v testu generování slov - pilotní studie. *Psychiatrie* 2004;8 (Suppl.3), 52-56.

Libiger J., *Kopeček M*, Urban A., Kupka K. The Role of (99Tc-HMPAO) Measurements in the Assessment of a Psychiatric Patients. 10<sup>th</sup> Congress of The Association of European Psychiatrists. November 1, 2000 Prague. *European Psychiatry* 2000; 15, Suppl 2: 315.

*Kopeček M*, Horáček J, Španiel F, Bělohlávek O, Janeba D, Závěšická L, Hájek T Positron Emission Tomography (PET) and schizophrenia. X. International Congress of the Czech and Slovak Neurochemical Society. Častá, Slovakia, June 1-5, 2002.

## Studie 2

# Klidový metabolismus mozku ( $^{18}$ FDG PET) u antipsychotiky neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie.

### Úvod

Funkční zobrazovací metody nabízejí unikátní možnost detekovat mozkové abnormality u pacientů se schizofrenií. Průkopníky, kteří zahájili éru funkčních zobrazovacím metod u schizofrenie, byli Ingvar a Franzen (1974), kteří zjistili relativní snížení perfuze v oblasti frontálních laloků u chronicky léčených schizofrenních pacientů. Nález hypofrontality u léčených pacientů se schizofrenií byl potvrzen v mnoha dalších studiích (Erbas et al., 1990; Sagawa et al. 1990; Buchsbaum et al., 1990). Objevily se však nálezy, které nepotvrdily nález hypofrontality u pacientů se schizofrenií (Sheppard et al., 1983; Gur et al., 1985, Wiesel

et al., 1987) a dále pak studie, které poukazovaly naopak na zvýšení perfuze v oblasti frontální kůry (Szechman et al., 1988; Cleghorn et al., 1989). Protichůdné nálezy byly vysvětlovány heterogenitou schizofrenie, vlivem antipsychotické léčby či rozdílným vlivem délky onemocnění. Weinberger et al. (1986) jako první použil funkčních zobrazovacích metod k detekování změn mozkové perfuze během neuropsychologického testování. Ačkoliv skupina pacientů se schizofrenií měla stejnou klidovou regionální perfuzi jako kontrolní skupina, pacienti nebyli schopni zvýšit perfuzi během úlohy Wisconsinského testu třídění karet. Po podrobné analýze klidových a aktivačních studií provedených do roku 1992 použila Andreasen et al. (1992) novou definici hypofrontality, která znamenala neschopnost zvýšit frontální perfuzi při úlohách odrážejících aktivitu frontální kůry. Její návrh někteří autoři kritizovali (Ebmeier et al., 1993) s tím, že abnormální perfuze spojená se špatným výkonem v testu svědčí spíše o funkční topografii testované úlohy než topografii onemocnění.

V první polovině 90. let se objevují studie, které se snaží vyhnout metodickým obtížím s tím, že se zaměřují na počáteční fáze onemocnění (tzv. první epizody) s pacienty, kteří byli léčeni jen minimální dobu nebo nikdy léčeni ještě nebyli. Některé z těchto studií zjišťovaly zvýšenou regionální perfuzi (Szechman et al., 1988, Ebmeier et al., 1993, Catafau et al., 1994, Parrelada et al., 1994). Jiné potvrzovaly sníženou perfuzi v oblasti frontální a temporální kůry spolu se subkortikálními oblastmi (Vita et al., 1995). Do roku 2000 používala většina studií k analýze změn metabolismus či perfuze tzv. oblasti zájmu (Region of interest - ROI). ROI analýza má výhodu, pokud existuje jednoznačná topická hypotéza, ale není tak dobrá pro explorativní analýzy jako je například statistické parametrické mapování (SPM) (Montaldi et al., 1998). Dle našich vědomostí nebyla dosud publikována studie u nikdy neléčených psychotických pacientů, která by prováděla vyšetření klidového metabolismu glukózy pomocí analýzy SPM. V naší studii srovnáváme regionální mozkový

metabolismus mozku u skupiny pacientů, kteří nikdy neužívali antipsychotika a u kontrolní skupiny.

### **Hypotéza**

Existují rozdíly v regionálním metabolismu mozku u pacientů u antipsychotiky neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie a kontrolní skupinou bez duševní poruchy.

### **Metodika**

### **Populace**

Vyšetřili jsme 8 (4 muže, 4 ženy) antipsychotiky nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie (dle diagnostických kritérií MKN-10) s průměrným věkem  $29,2 \pm 10,0$  pomocí  $^{18}\text{F}$ FDG PET. Všichni pacienti měli normální záznam na EEG a nebyla detekována žádná abnormalita na CT či MR mozku. Demografické údaje a klinická data přináší tabulka 9. Klinická symptomatika byla posuzována pomocí škály pozitivních a negativních příznaků schizofrenie – PANSS (Kay et al., 1987). Všichni pacienti byly praváky (Annett et al., 1971). Tři pacienti užívali benzodiazepinová anxiolytika (dva clonazepam 2 mg per die (p.d.), a jeden bromazepam 3 mg p.d.) před PET vyšetřením ke zvládnutí úzkosti a zklidnění. Kontrolní skupina se rekrutovala z etických důvodů nadměrné expoziční zátěže zdravých dobrovolníků ze skupiny pacientů, kteří byli v onkologickém registru Nemocnice na Homolce a byli vyšetřeni pomocí PET v PET centru Nemocnice na Homolce. Onkologičtí pacienti nebyli primárně vyšetřováni pomocí PET kvůli naší studii, ale byli vyšetřováni z klinických důvodů. Jejich údaje však umožnili srovnání s naším souborem. Kontrolní skupinu tvořilo 22 duševně zdravých jedinců (11 mužů a 11 žen), ve věku  $39,5 \pm 11,8$ . Byl učiněn pokus párovat pacienty se schizofrenií dle věku, pohlaví, laterality a vzdělání s kontrolní skupinou. Všichni pacienti z onkologického registru byly v remisi svého onkologického onemocnění. Pouze jedinci a) s negativním nálezem na MR mozku a PET mozku, b) s dokončenou úspěšnou léčbou



onkologického onemocnění minimálně 1 rok od PET vyšetření, c) absencí tělesné či duševní poruchy potvrzené strukturovaným rozhovorem, d) kteří, neužívali psychofarmaka či cytostatika byly zařazeni do kontrolní skupiny. Do skupiny pacientů byli zařazeni jen jedinci bez komorbidit tělesného onemocnění, s anamnézou úrazu hlavy, závislosti na alkoholu či psychoaktivních látkách. Všichni pacienti i jedinci z kontrolní skupiny podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena lokální etickou komisí.

Tabulka 9. Demografické a klinické údaje pacientů

pacient	pohlaví	věk	diagnóza	celkové skóre PANSS
1.	M	18	paranoidní schizofrenie	58
2.	M	27	nediferencovaná schizofrenie	74
3.	M	21	nediferencovaná schizofrenie	54
4.	Ž	42	paranoidní schizofrenie	69
5.	Ž	32	paranoidní schizofrenie	69
6.	Ž	48	paranoidní schizofrenie	89
7.	M	25	paranoidní schizofrenie	73
8.	Ž	21	paranoidní schizofrenie	-
průměr ± s.o.		29,2±10,0		PANSS 69,4±10,6

## **PET vyšetření**

Probíhalo stejně jako je popsáno ve studii 1.

### **Statistická analýza PET dat**

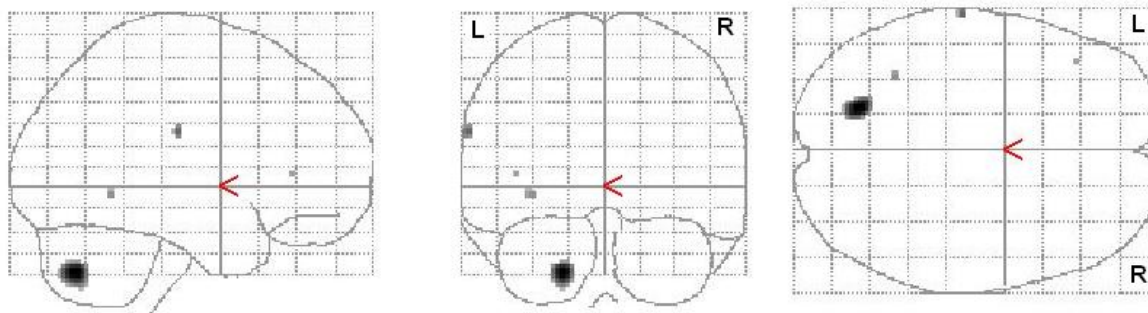
Analýza probíhala stejně jako je popsáno ve studii 1. Zde jsme prováděli skupinovou analýzu mezi oběma skupinami (t-testem), přičemž jsme výsledky skupinové analýzy vyhodnocovali pomocí tří úrovní důkazů. První vyhodnocení bylo prováděno na nejvyšší úrovni důkazu. Za významné byly považovány aktivity, které přesáhly práh  $p < 0,05$ , korigovaný na intenzitu v jednotlivém voxelu (peak-height corrected P-value). Druhé vyhodnocení bylo prováděno na prahu významnosti  $p < 0,05$ , ale s korekcí na práh rozsahu (extent-corrected P-value). Třetí úroveň důkazu byla prováděna na nekorigované prahu  $p < 0,001$ . t-test byl také použit k detekci rozdílů mezi individuálními pacienty a kontrolní skupinou. V tomto případě jsme použili nekorigovaný práh  $p < 0,01$  v shluku minimálně 50 voxelů.

## **Výsledky**

### **Skupinová analýza – 1 úroveň důkazu**

Signifikantně zvýšený metabolismus byl zjištěn v levém post. cerebellum (obr. 17), levém fusiformním gyru (BA 19), levém dolním frontálním gyru (BA 45) a levém postcentrálním gyru (peak-height corrected P-value  $< 0,05$ ). Nedetekovali jsme žádné signifikantní změny snížení metabolismu u pacientů se schizofrenií v jiných oblastech mozku při použití těchto konzervativních kritérií pro explorativní analýzu.

Obrázek 17 – Sagitální, koronární a transverzální řez mozkiem ukazuje oblasti, kde byl detekován vyšší metabolismus mozku u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ , korigováno na intenzitu voxelu). Oblasti jsou blíže charakterizovány v tabulce 10. L-vlevo, R-vpravo.



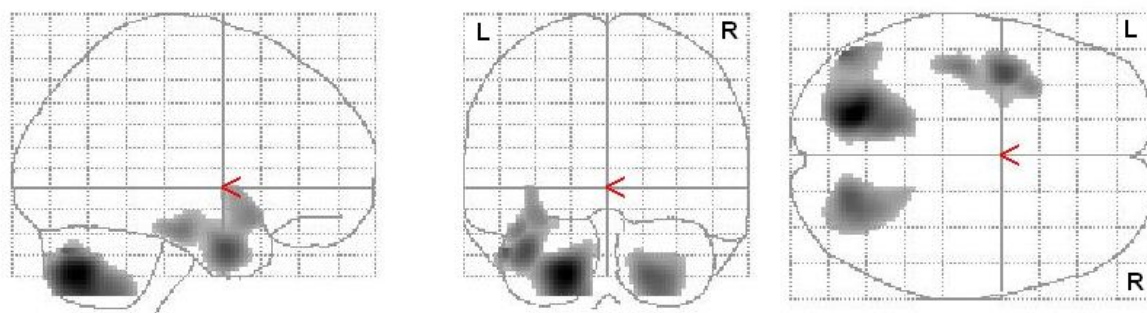
Tabulka 10

Oblast (Brodmannova area)	počet voxelů	T skór max. hodn. voxelu	Z skór max. hodn. voxelu	Talairachovy koordináty x,y,z
L post. l pyramis (cerebellum)	117	6,28	4,92	-20 -69 -30
L postcentral. g. (BA 1)	8	5,86	4,69	-63 -18 25
L fusiformis. g. (BA 19)	3	5,69	4,60	-34 -51 -1
L inf frontal. g. (BA 45)	1	5,63	4,56	-42 33 4

## Skupinová analýza – 2 úroveň důkazu

Při užití korigovaného prahu na rozsah  $p < 0,05$  jsme našli zvýšení vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG v obou zadních mozkových hemisférách mozečku (obr. 18), středním temporálním gyru (BA 21). Nedetekovali jsme žádné signifikantní změny sníženého metabolismus u pacientů se schizofrenií.

Obrázek 18 – Sagitální, koronární a transverzální řez mozkiem ukazuje oblasti, kde byl detekován vyšší metabolismus mozku u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ , korigováno na rozsah). Oblasti jsou blíže charakterizovány v tabulce 11. L-vlevo, R-vpravo.



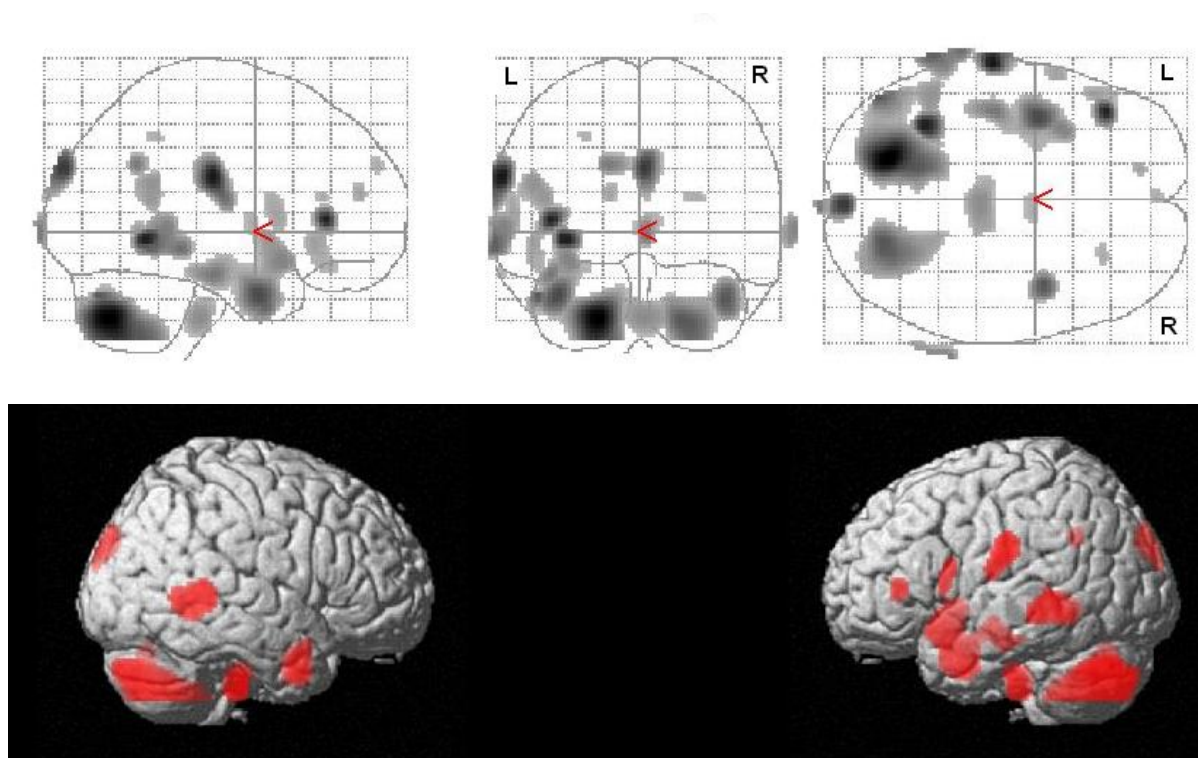
Tabulka 11

Oblast (Brodmannova area)	počet voxelů	T skór max. hodn. voxelu	Z skór max. hodn. voxelu	Talairachovy koordináty x,y,z
L post. l. pyramis (cerebellum)	2215	6,28	4,92	-20 -69 -30
L mid. temporal g. (BA 21)	1084	5,05	4,23	-38 1 -25
R post l. inf.semi-lunar l. (cerebellum)	1294	4,85	4,10	20 -72 -32

### Skupinová analýza – 3 úroveň důkazu

Při užití nekorigovaného prahu  $p < 0,001$  byla detekována celá řada oblastí, které jsou zobrazeny na obrázku 19. Ani při tomto zpracování nebyla nalezena žádná oblast s nižším metabolismem u pacientů se schizofrenií.

Obrázek 19 – Sagitální, koronární a transverzální řezy mozku ukazují oblasti, kde byl detekován vyšší metabolismus mozku u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ , bez korekce). Na dolním obrázku je znázorněn stejný výsledek nanesený na 3D model mozku. L-vlevo, R-vpravo.



### Individualizovaná analýza

Při užití individualizované analýzy jsme detekovali zvýšený metabolismus v zadním mozečku u 5 pacientů a zvýšenou aktivitu frontálně v oblasti BA 44/45/46/47 u 6 pacientů ( $p < 0,01$ , bez korekce) (obr. 20). Nekonzistentně byly detekovány oblasti se sníženou aktivitou metabolismu mozku (obr. 21).





## Diskuze

Cílem naší studie bylo detekovat metabolický vzorec u pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří nikdy neužívali antipsychotika. K vyloučení vlivu rozdílné kognitivní úrovně mezi pacienty (ty mají obvykle podprůměrné výkony v kognitivních testech) a kontrolní populací jsme použili klidového vyšetření. Náš tým preferuje klidové studie neboť se domníváme, že každá aktivita (kognitivní, motorická či sensorická) může vést k rozdílnému metabolickému či perfuznímu vzorci a pro reprodukovatelnost je tak nejlépe použít klidových studií. Dokonce jsou v poslední době publikovány i studie, které využívají klidového vyšetření funkční magnetickou resonancí (Liang et al., 2006; Liu et al., 2006).

Při použití konservativních kritérií pro explorativní analýzu jsme našli zvýšený metabolismus v obou mozečkových hemisférách. Dle našich vědomostí jde o první studii, která při klidovém vyšetření pomocí  $^{18}\text{F}$ FDG PET detekovala zvýšený metabolismus mozečku u nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie. Vita et al. (1995) popsal zvýšenou perfuzi mozečku u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií při použití mozku jako referenční oblasti k posouzení aktivity mozečku. Andreasen et al. (1997) a Kim et al., (2000) za použití  $\text{H}_2\text{O}^{15}$  PET našli vyšší klidový metabolismus v mozečku u nikdy neléčených pacientů respektive u chronických pacientů s vysazenou antipsychotickou medikací. Na druhou stranu Volkow et al. (1992) popsala snížený mozečkový metabolismus ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) u chronicky léčených pacientů se schizofrenií. Předpokládáme, že snížená aktivita mozečku může být následkem chronické léčby antipsychotiky. To, že nebyla mozečková hyperaktivita detekována v předchozích studiích může být dáno skutečností, že byl mozeček vyloučen z ROI analýz, nebo byla použita jen malá oblast mozečku bez vyšetření celého mozečku. Naše výsledky jsou v souladu s detekcí fyziologických markerů zvýšené aktivity mozečku. Pacienti se schizofrenií ve srovnání se zdravými dobrovolníky vykazují facilitaci klasického mrkacího podmíněného reflexu (Sears et al., 2000; Spain et al., 1966), který je spojen především s funkcí mozečku (Dimitrova et al., 2002; Medina et al., 2002).

Pacienti se schizofrenií, kteří nikdy neužívali antipsychotika mají větší frekvenci mozečkových neurologických příznaků (jako např. inteční třes, dysdiadochokinesa, abnormální motorická koordinace) než věkově a pohlavím rovnocenná kontrolní skupina zdravých jedinců (Ho et al., 2004). Také další abnormality zjišťované u pacientů se schizofrenií (nystagmus, narušení hladkých sledovacích očních pohybů) mohou souviset s mozečkovou dysfunkcí. Henner (1927) ve své monografii o pozitivních mozečkových příznacích popisuje katalepsii u pacienta s mozečkovým abscesem a cituje další práce, které popisují iritační



příznaky mozečkové v podobě kataleptického držení napodobující *flexibilitas cerea* u pacientů v katatonii. Nová aplikace funkční magnetické resonance využívající nízkofrekvenčních fluktuací umožňuje měřit funkční propojení jednotlivých oblastí mozku. Dvě studie, které nezávisle na sobě zjišťovaly funkční spoje mozečku, ukázaly kromě již anatomicky potvrzených mozečkových nemotorických výstupů (prefrontální kůra, parietální kůra) také na rozsáhlé spoje v oblasti temporální kůry, cingula, insuly a okcipitální kůry (Allen et al., 2005; He et al., 2006). Zatímco u pacientů se schizofrenií byla zjištěna snížená konektivita mezi korovými oblastmi ve srovnání se zdravými dobrovolníky, konektivita mezi mozečkem a korovými oblastmi (okcipitální kůra, insula, striatum, temporální kůra, prefrontální a frontální kůra, parietální i okcipitální kůra) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšená (Liang et al., 2006).

Další oblastí s hyperaktivitou byla levá insula, levý střední temporální gyrus a levý fusiformní gyrus. Insula je řazena mezi paralimbické struktury, která pracuje jako multimodální sensorický integrátor podílející se na úlohách, kdy je potřeba interakce mezi zevním prostředím a vnitřními motivačními stavy (Mesulam and Mufson, 1982). Z klinického pohledu se narušená funkce insuly může manifestovat jako epileptický záchvat, který může být spojen s psychotickými stavy a jinými psychiatrickými příznaky (Makris et al., 2006). Funkční i strukturální zobrazovací studie detekovaly abnormní funkci insuly a to i u pacientů s první epizodou schizofrenie (Crespo-Facorro et al., 2000; 2000b; Curtis et al., 1998; Kasai et al., 2003; Makris et al., 2006).

Abnormity v oblasti levého středního temporálního gyru byly opakovaně detekovány pomocí funkčních i strukturálních zobrazovacích metod a byly spojovány především s pozitivní psychotickou symptomatikou (Kircher et al., 2001, Onitsuka et al., 2004, Shergill et al., 2001). Neurozobrazovací studie dokládají, že oblast středního temporálního gyru se uplatňuje při zpracování jazyka a sémantické paměti (Cabeza and Nyberg, 2001). Funkční deficit v doménách jazyka (Kuperberg et al., 1998) a sémantické paměti (Nestor et al., 1998) je popisován u pacientů se schizofrenií. Onitsuka et al. (2004) našel u pacientů s chronickou schizofrenií úbytek šedé hmoty mozkové o 13% ve srovnání s kontrolní zdravou populací. U pacientů s výraznými halucinacemi byla nalezena významná korelace mezi intenzitou halucinací a malým objemem nejenom levého horního temporálního gyru, ale také středního temporálního gyru vlevo.

Fusiformní gyrus má rozsáhlé spoje se striatální a prestriatální vizuální kůrou a dále projikuje do oblastí spojených se zpracováním řeči a jazyka, jako je např. Wernickeova

oblast. Oblast fusiformního gyru je spojována s úlohou rozpoznávání tváří, což dokládají studie s pomocí fMR i PET (Onitsuka et al., 2004). Postižení těchto oblastí může být spojeno se syndromy bludné desinterpetace, která se v akutních stádiích psychotického onemocnění může objevit. Pacienti se schizofreni také vykazují horší vizuální paměť na tváře (Onitsuka et al., 2004).

V naší studii jsme použili tři různé úrovně důkazu. První dvě úrovně splňují striktní statistické požadavky na explorativní analýzu. Třetí úroveň důkazu je nejvíce problematická, neboť je zatížena možností falešně pozitivního nálezu. Proto se používá pouze v případě stanovené a priori hypotézy či v případě jasného vztah mezi oblastí a poruchou. V případě schizofrenie je problematické ověřovat a priori hypotézu o kortiko-striato-cerebelární dysfunkci, protože ta pokrývá celý mozek. V této studii jsme neměli jednoznačně stanovenou a priori hypotézu a výsledky třetí úrovně důkazu uveřejňujeme pro srovnání s předešlými dvěma výsledky.

Předpokládá se, že schizofrenie je skupina onemocnění a tak může být problematické použití skupinové analýzy, když skupina schizofrenních pacientů nemusí být homogenní (Kopeček et al., 2005a). Proto jsme připojili ještě individualizovanou analýzu, kdy jsme vyhodnocovali metabolismus mozku každého pacienta a porovnávali ho s metabolismem kontrolní skupiny. Takovýto postup je běžný v klinické medicíně, kdy je výsledek např. biochemického vyšetření jednotlivého pacienta porovnáván s kontrolní populací a abnormalita v tom či onom laboratorním parametru ukazuje na možné orgánové postižení. My jsme tento přístup použili, abychom zjistili, zda výsledky získané ze skupinové analýzy lze aplikovat na všechny jedince zařazené ve skupině. Zjistili jsme, že ne všichni jedinci měli zvýšený metabolismus v oblasti mozečku či frontální kůry, ale byla jich většina. Nálezy sníženého metabolismu u jednotlivců se nezdají být tak konzistentní jako nálezy zvýšeného metabolismu. Při větším souboru by bylo možné vytvořit homogenní skupiny podle metabolického schématu a porovnat do jaké míry odpovídají metabolická schémata klinickým proměným. Výsledky individualizovaného mozkového metabolického schématu pacientů by do budoucna mohli pomoci zvolit adekvátní psychofarmakologickou či jinou intervenční léčbu.

Na pracovišti autora práce je přístup individualizované SPM analýzy používán k objasnění neurobiologického korelátu u některých diagnosticky nejasných případů nebo naopak u jasných případů, kdy není známý neurobiologický korelát poruchy (Kopeček et al., 2005a) a dále je tento přístup ověřován ve spojení s léčebnou aplikací rTMS (Bareš et

al., 2005; Kopeček et al., 2005b).

Vyšetření <sup>18</sup>FDG PET v klidovém stavu odráží především obrat glutamátu v oblasti synapsí (Shulman 2001) a tak naše výsledky podporují zvýšenou excitabilitu v kortiko-cerebelární síti neuronů u pacientů s první epizodou schizofrenie. Zvýšená klidová excitabilita v oblasti kůry a mozečku může snižovat zvýšení perfuze během neuropsychologických testů (Andreasen et al., 1992, Andreasen et al., 1996, Crespo-Faccoro et al., 1999) a tak se může podílet na aktivační hypofunkci.

Naše studie má několik metodických limitů: 1) kontrolní skupina z onkologického registru není ideální kontrolní skupinou. Nicméně u kontrolní skupiny nebyly přítomny duševní poruchy, což je z našeho pohledu nejpodstatnější. 2) počet pacientů s první epizodou schizofrenie je malý. Je obtížné najít pacienty se schizofrenií, kteří nebyli nikdy léčeni antipsychotiky a dobrovolně se podrobí vyšetření PET. Ačkoliv je náš soubor malý, detekovali jsme obdobné změny jako v naší předchozí studii, která byla prováděna na rozsáhlejší souboru léčených pacientů (Horacek et al., 2004). Tyto výsledky podporují hypotézu, že zvýšená aktivita mozečku není následkem léčby antipsychotiky, ale schizofrenie samotné. 3) heterogenita pacientů se schizofrenií může ovlivnit výsledky. Liddle (1992), Ebmeier (1993), Schröder (1996), Andreasen (1997) a Sabri (1997) popsali rozdílný vztah mezi perfuzí či metabolismem a psychopatologickými syndromy. V naší studii jsme vyšetřovali pacienty s první epizodou schizofrenie, kteří měli relativně málo vyjádřené negativní příznaky, což může vysvětlit chybění hypofrontality. 4) tři pacienti užívali před PET vyšetřením benzodiazepiny k zvládnutí úzkosti a zklidnění. I při vyloučení těchto pacientů z analýz jsme detekovali zvýšenou aktivitu mozečku, ale na nižším stupni důkazu ( $p \leq 0,001$ , nekorigováno), což odpovídá velikosti souboru. Hlavní efekt benzodiazepinových anxiolytik na regionální metabolismus a perfuzi je globální snížení aktivity (Matthew et al., 1995; de Wit et al., 1991), ale my jsme přesto našli aktivitu zvýšenou, což naznačuje, že benzodiazepiny neovlivnily výsledek.

## **Závěr**

S vysokou mírou důkazu jsme našli vyšší metabolismus mozečku u nikdy neléčených pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou obdobně jako v naší předešlé studii (Horacek et al., 2004). Naše výsledky ukazují, že vyšší metabolismus mozečku není následkem léčby, ale je přítomen již před léčbou antipsychotiky.

## Souhrn

Cílem naší studie bylo detekovat mozkové metabolické vzorce u nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie. **Metody:** Vyšetřili jsme 8 pacientů a kontrolní skupinu 22 duševně zdravých jedinců. Regionální metabolismus mozku byl vyšetřován pomocí  $^{18}\text{F}$ FDG PET. K analýze byla použita metoda SPM99. **Výsledky:** Pacienti se schizofrenií měli významně zvýšený metabolismus mozečku bilaterálně, levém středním temporálním gyru, levém fusiformním gyru, levém dolní frontálním gyru a levém postcentrálním gyru.. Použitím individualizované PET analýzy jsme detekovali zvýšený metabolismus v oblasti mozečku u 5 pacientů a frontální kůry u 6. **Diskuze:** Mozečkový hypermetabolismus u nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie je v souladu s kognitivní dysmetrií, mozečkovými měkkými příznaky a facilitací klasického mrkacího reflexu. **Závěr:** Naše studie detekovala zvýšení kortiko-cerebelárního metabolismu u nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie.

## Literatura autora vztahující se k tomuto tématu:

**Kopeček M**, Horáček J, Závěšická L, Španiel F, Hájek T, Bělohlávek O, Paclt I. Regionální vychytávání glukózy ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) u pacientů s 1. epizodou schizofrenie. *Psychiatrie* 2003, (Suppl. 3):10-13.

**Kopeček M**, Brunovsky M, Bares M, Spaniel F, Novak T, Dockery C, Horacek J. Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Individual Patients with Non-Quantitative  $^{18}\text{F}$ FDG PET and qEEG (LORETA). *Psychiatrie* 2005;9(3):56-63.

Bareš M, **Kopeček M**, Brunovský M, Horáček J. Kazuistika pacientky trpící muzikálními halucinacemi a obsedantně kompulzivní poruchou Individualizované  $^{18}\text{F}$ FDG PET - statistické parametrické mapování a rTMS. *Psychiatrie* 2005;9(1):40-45.

**Kopeček M**, Bareš M, Horáček J. Odpověď na rTMS v závislosti na mozkovém metabolismu u pacientky s depresivní poruchou. rTMS response linked to the brain metabolism in patient with depressive disorder. *Psychiatrie* 2005;9(4), 317-320.

**Kopeček M**, Španiel F, Bělohlávek O, Paclt I, Horáček J. Cortico-Cerebellar Hypermetabolism in Patients with Schizophrenia. Poster presented in The 8th World Congress

of Biological Psychiatry, 28 June – 3 July, Vienna, Austria. The World Journal of Biological Psychiatry 2005;6(Suppl 1):245.

**Kopeček M**, Španiel F, Paclt I, Horáček J. The group and individualised PET SPM analysis in antipsychotic naive patients with first – episode schizophrenia. Poster presented in The 2nd Annual meeting of: The AEP section of Neuroimaging. Brochure. Berlin, 26-27 květen 2005. <http://www.aep.lu/about/sections/Neuroimaging%20Section/Abstract%20Book.pdf>

## Studie 3

# Změny klidového metabolismu mozku (<sup>18</sup>FDG PET) po léčbě risperidonem u pacientů s první epizodou schizofrenie.

### Úvod

Antipsychotika byla objevena náhodou před více jak 50 lety, nebyla dílem systematického výzkumu. Přesné působení antipsychotik na lidský mozek není ani po 50 letech jejich klinického používání dostatečně objasněno. Jediným společným znakem všech antipsychotik je jejich blokáda dopaminových receptorů. Současné studie zdůrazňují mimo blokády dopaminových D2 receptorů v bazálních gangliích a talamu především blokádu dopaminových D2 receptorů v korových oblastech (Shaw a Pilowsky, 2000). Antipsychotika 1. i 2. generace (včetně kolazapinu) jsou účinná pokud blokují dopaminové D2 receptory v temporální kůře více jak ze 70%. Farmakologický mechanismus, který by vedl k lepší efektu antipsychotik v léčbě negativních, afektivních a kognitivních příznaků není znám. Funkční zobrazovací metody jako je fMR, PET nebo SPECT mohou ukázat, které mozkové

oblasti jsou spojeny s antipsychotickým efektem. Změna perfuze a metabolismu není tak specifická jako studie, které používají selektivní receptorové radioligandy. Předpokládáme však, že změny metabolismu či perfuze mohou zachytit komplexní změny mozkové aktivity při léčbě antipsychotik. Studie s použitím radioligandu se mohou vyjádřit pouze ke změnám jednoho či omezeného počtu receptorových systémů. Změny perfuze či metabolismu mohou odrážet nejenom lokální změny dané blokadou určité struktury, ale mohou detekovat kaskádu dalších změn vyvolaných podáním psychofarmaka. První studie ukázaly, že po podání antipsychotik dochází ke zvýšení metabolismu v bazálních gangliích (Bartlett et al. 1991; Buchsbaum et al. 1987; Miller et al. 1997; Wolkin et al., 1985; 1996) a snížení metabolismu ve frontální kůře (Bartlett et al., 1991; Wolkin et al., 1996); avšak tyto studie byly často prováděny po léčbě různými antipsychotiky a na přístrojích s limitovanou rozlišovací schopností (Lahti et al., 2003). Studie z poslední doby se soustředí na změnu metabolismu či perfuze individuálních antipsychotik: haloperidolu (Holcomb et al., 1996; Wolkin et al., 1996), olanzapinu (Gonul et al., 2003), risperidonu (Liddle et al., 2000; Ngan et al., 2002), klozapinu (Potkin et al., 1994) nebo rozdílem mezi antipsychotiky 1. a 2. generace (Buchsbaum et al., 1992; Cohen et al., 1997; Honey et al., 1999; Lahti et al., 2003; Miller et al., 2001; Molina et al., 2003). Z dosud publikovaných studií nebyla publikována žádná studie využívající klidový  $^{18}\text{F}$ FDG PET u nikdy neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie léčených risperidonem. Cílem naší studie bylo popsat metabolické změny navozené léčbou risperidonem u pacientů s první epizodou schizofrenie. Na základě našich předchozích nálezů (viz studie 2) předpokládáme, že dojde ke snížení metabolismu v kortiko-cerebelárních oblastech.

## **Metody**

## Populace

Vyšetřili jsme 7 nikdy neléčených pacientů se schizofrenií diagnostikovaných dle MKN-10 před a po léčbě risperidonem. Risperidon byl podáván ve flexibilním dávkování v terapeutickém rozmezí 2-8 mg na den v trvání 4-6 týdnů. Pacienti byli léčeni v Psychiatrickém centru Praha. Požití léků bylo kontrolováno středním zdravotním personálem. Studie byla otevřená. Tři pacienti užívali benzodiazepinová anxiolytika (dva clonazepam 2 mg per die (p.d.), a jeden bromazepam 3 mg p.d.) před prvním PET vyšetřením ke zvládnutí úzkosti a zklidnění. V průběhu léčby byla povolena doplňková léčba úzkosti benzodiazepinovými anxiolytiky, a nespavosti v případě potřeby hypnotiky (zolpidem, nitrazepam) a přechodně anticholinergiky (biperiden) pro léčbu extrapyramidových nežádoucích účinků. Žádný pacient neužíval anxiolytika či anticholinergika týden před druhým PET vyšetřením. Demografická a klinická data jsou uvedena v tabulce 12. Klinická symptomatika byla posuzována pomocí škály pozitivních a negativních příznaků schizofrenie – PANSS (Kay et al., 1987) před léčbou a na konci léčby. Všichni pacienti byli praváky (Annett et al., 1971). Všichni pacienti i jedinci z kontrolní skupiny podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena lokální etickou komisí.

## PET vyšetření

Probíhalo stejně jako je popsáno ve studii 1.

## Statistická analýza PET dat

Analýza probíhala stejně jako je popsáno ve studii 1. Srovnání metabolismu před léčbou a po léčbě bylo provedeno pomocí párového t-testu. Za významné byly považovány změny, které přestoupily velikost nekorigovaného prahu  $p < 0,001$  (Miller et al. 2001; Molina et al., 2003) ve shluku minimálně 50 voxelů.

Tabulka 12 Demografické a klinické údaje pacientů

č.	pohlaví	věk	diagnóza	denní dávka	délka léčby	PANSS	PANSS
----	---------	-----	----------	-------------	-------------	-------	-------

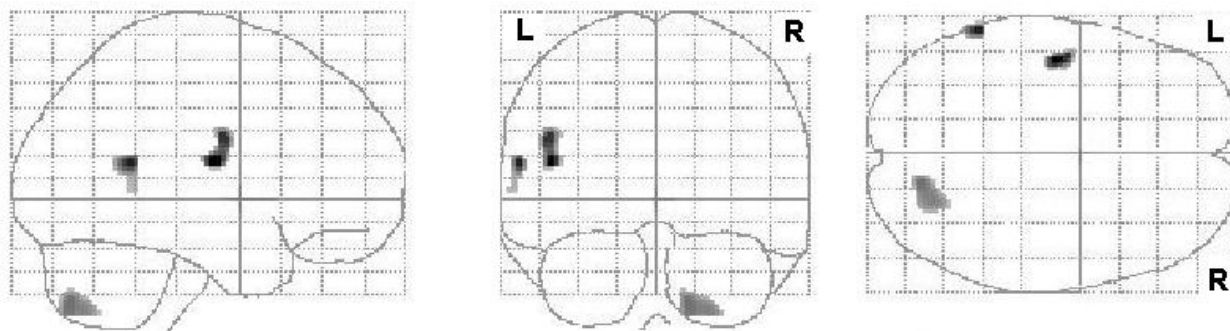
				risperidonu (mg)	risperidonem (týdny)	před léčbou	po léčbě
1.	M	18	paranoidní schizofrenie	3	6	58	39
2.	M	27	nediferencovaná schizofrenie	3	4	74	45
3.	M	21	nediferencovaná schizofrenie	5	6	54	53
4.	Ž	42	paranoidní schizofrenie	5	6	69	40
5.	Ž	32	paranoidní schizofrenie	4	5	69	45
6.	Ž	48	paranoidní schizofrenie	8	6	89	29
7.	M	34	paranoidní schizofrenie	2	6	42	32
průměr ± s.o.		31,7±10,8		4,3±1,98	5,6±0,7	65±15,2	40,4±8,2

## Výsledky

Celkový skóre PANSS významně poklesl během léčby s průměrnou denní dávkou risperidonu  $4,3 \pm 1,98$  mg podávaného  $5,6 \pm 0,7$  týdne z  $65 \pm 15,2$  na  $40,4 \pm 7,59$  (Wilcoxonův párový test,  $Z=2,37$ ;  $p=0,017$ ). Risperidon byl dobře snášen a nevyvolal žádné vážné vedlejší účinky. Srovnání pacientů před a po léčbě ukázalo snížení vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG v levé insule (Brodmannova area - BA13), levém horním temporálním gyru (BA 22) a dolním semi-lunárním laloku zadní části pravé mozečkové hemisféry (obr. 22 a tab. 13). Léčba risperidonem zvyšovala metabolismus v pravém linguálním gyru (BA18), pravém frontálním gyru (BA 6) a pravém postcentrálním gyru (BA 5), (obr. 23 a tab. 14).



Obrázek 22 – Snížení metabolismu po léčbě risperidonem. Sagitální, koronární a transverzální řezy mozku ukazují oblasti, kde došlo po léčbě risperidonem ke snížení metabolismu ( $p < 0,001$ , nekorigováno). Oblasti jsou blíže charakterizovány v tabulce 13. L-vlevo, R-vpravo.



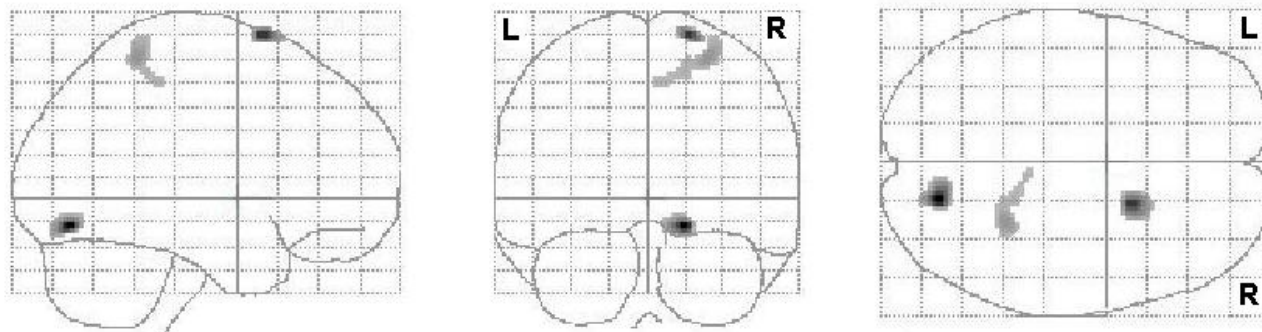
Tabulka 13

Oblast (Brodmannova area)	počet voxelů	T skór max. hodnoty	Talairachovy koordináty x,y,z
L insula (BA 13)	79	8,61	-46 -11 15
L sup. temporal g. (BA 22)	51	7,94	-60 -46 17
R cerebellum	143	6,53	14 -74 -35

## Diskuse

V naší studii jsme zjistili po léčbě risperidonem snížení aktivity v pravém mozečku. Jedná se o stejnou oblast, která byla u pacientů před léčbou zvýšená (studie 2). Snížení metabolismu v oblasti mozečku je zajímavým nálezem v kontextu zvýšeného klidového metabolismu u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií (Andreasen et al., 1997). Miller et al. (2001) našel vyšší snížení mozkové perfuze mozečku po léčbě risperidonem než po léčbě haloperidolem. Tento nález poukazuje, že efekt může být zprostředkován 5HT2 antagonismem, kterým se risperidon odlišuje od haloperidolu.

Obrázek 23 – Zvýšení metabolismu po léčbě risperidonem. Sagitální, koronární a transverzální řez mozkiem ukazuje oblasti, kde došlo po léčbě risperidonem ke zvýšení metabolismu ( $p < 0,001$ , nekorigováno). Oblasti jsou blíže charakterizovány v tabulce 14. L-vlevo, R-vpravo.



Tabulka 14

Oblast (Brodmannova area)	počet voxelů	T skór max. hodnoty	Talairachovy koordináty x,y,z
R lingual g. (BA 18)	107	15,59	16 -72 -6
R super. frontal g. (BA 6)	59	12,31	18 15 66
R postcentral g. (BA 5)	111	7,22	26 -40 60

Několik studií prokázalo spojení mezi hyperaktivitou temporální kůry a pozitivními příznaky (Kaplan et al. 1993; Liddle et al. 1992). Oblast horního temporálního gyru je nejčastěji spojována s produkcí sluchových verbálních halucinací (Silbersweig et al., 1995, Lennox et al., 1999; Shergill et al., 2000a, 2004). Nízkofrekvenční rTMS (frekvence  $\leq 1$ Hz) vede k inhibici korových oblastí pod cívkou (Di Lazzaro et al., 2002, Maeda et al., 2000). Použití nízkofrekvenční rTMS nad oblast temporo-parietální kůry (obr. 24) u pacientů se schizofrenií je experimentální metodou k ovlivnění farmakorezistentních sluchových halucinací (Hoffman et al., 2003; Hoffman et al., 2005).

Obrázek 24 – umístění cívkky rTMS na temporoparietální kůru při léčbě sluchových halucinací (Hoffman et al., 2003).



V malé studii provedené v Psychiatrickém centru Praha jsme po 2 týdenní aplikaci nízkofrekvenční rTMS 11 pacientům s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi detekovali snížení metabolismu (obr. 27) mimo jiných oblastí také v levém horním temporálním gyru (BA 22, 38), levé insule (BA 13) a mozečku oboustranně (Novák et al., 2006). Snížená aktivita po léčbě risperidodem je tedy v některých oblastech shodná jako snížení aktivity po rTMS.

Vyšší metabolismus v primární visuální kůře po léčbě antipsychotiky popisuje Molina et al. (2003) a obdobný nález je popisován také po léčbě klozapinem (Lahti et al., 2003). Funkční nález zvýšeného metabolismu v této oblasti není objasněn. Nedetkovali jsme zvýšení metabolismu v oblasti bazálních ganglií, což je charakteristický nález po léčbě haloperidolem. Zvýšení metabolismu v oblasti striáta po léčbě risperidodem není tak častým nálezem jako po haloperidolu (Molina et al., 2003). Svoji roli mohou hrát také relativně nízké dávky, které jsme použili u našich pacientů. Zvýšená metabolická aktivita po léčbě antipsychotiky v parietální a frontální kůře byla detekována v předchozích studiích (Honey et al., 1999, Molina et al., 2003) a mohla by souviset se zlepšením kognitivních funkcí.

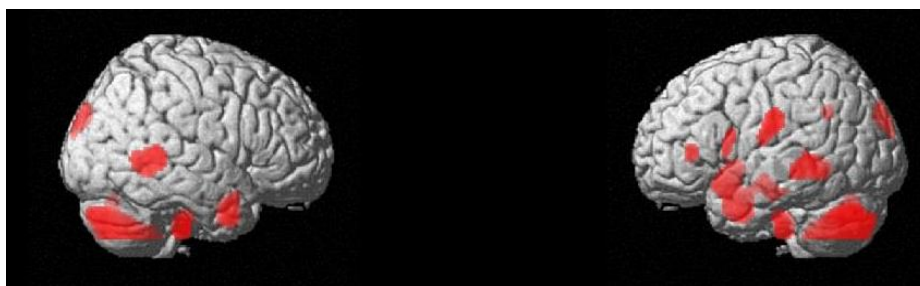
Hlavním limitem naší práce je relativně malý vzorek pacientů. Na druhou stranu jsme však použili uspořádání studie, kdy provádíme vyšetření u stejných jedinců před a po léčbě jedním antipsychotikem, což je výhoda oproti průřezovým studiím. Malý vzorek limituje použití smysluplných korelačních analýz, které by poukázaly na to, zda koreluje pokles

metabolismu se změnou psychopatologie. Studie nebyla zaslepená, což může ovlivnit hodnocení PANNS a nebyla kontrolována placebem, takže nelze odečíst změny, které by byly dány pouze spontánním průběhem choroby.

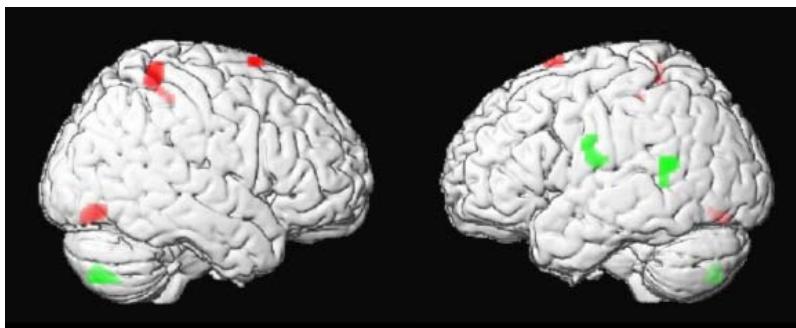
## Závěr

Léčba risperidonem snižovala metabolismus v levé insule, levé horní temporální kůře, zadním laloku pravé mozečkové hemisféry a zvyšovala metabolismus v pravém linguálním gyru, pravém horním frontálním gyru a pravém postcentrálním gyru.

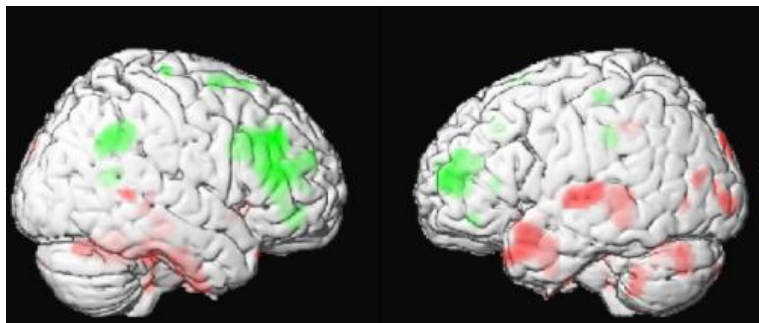
Obrázek 25 – Zvýšená aktivita u nikdy neléčených pacientů se schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ , bez korekce) nanesená na 3D model mozku. Červená barva označuje místa zvýšené metabolické aktivity.



Obrázek 26 – Změny mozkového metabolismu (snížení označeno zeleně, zvýšení označeno červeně) po léčbě risperidonem u pacientů s první epizodou schizofrenie nanesená na 3D model mozku ( $p < 0,001$ , bez korekce). Porovnej s horním obrázkem. Snížení je v místech, kde na horním obrázku je zvýšený metabolismus.



Obrázek 27 – Změny metabolismu po rTMS levé temporoparietální kůry. Pozor zde červená označuje snížení a zelená zvýšení metabolismu. Oblasti snížené aktivity – červeně jsou obdobné jako oblasti snížené aktivity po léčbě risperidonem na horním obrázku – zeleně.



### Souhrn

Cílem naší studie byla popsat změny metabolismu mozku po aplikaci risperidonu u pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří nebyli nikdy léčeni antipsychotiky. Předpokládali jsme, že u nich dojde po léčbě risperidonem ke snížení metabolismu v kortikocerebelárních oblastech, které byly zvýšeně aktivní před léčbou. **Metody:** Vyšetřili jsme 7 pacientů s první epizodou schizofrenie před a po 4-6 týdnech léčby risperidonem pomocí  $^{18}\text{F}$ FDG PET. K analýze byla použita metoda SPM99. **Výsledky:** Celkový PANSS významně poklesl po léčbě risperidonem (z  $65 \pm 15,2$  na  $40,4 \pm 7,59$ , Wilcoxonův párový test,  $Z=2,37$ ;  $p=0,017$ ). Po léčbě došlo ke snížení metabolismu v oblasti levé insuly (BA13), levého horního temporálního gyru (BA 22) a v dolním zadním laloku pravého mozečku. Risperidon zvyšoval vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG v pravém lingualním gyru (BA18), pravém horním frontálním gyru (BA 6) a pravém postcentrálním gyru (BA 5). **Diskuse:** Snížení metabolismu v oblasti levé insuly, levého horního temporálního gyru a v pravém mozečku může představovat metabolický korelát antipsychotického efektu.

### Literatura autora vztahující se k tomuto tématu:

**Kopeček M**, Horáček J, Závěšická L, Španiel F, Hájek T, Bělohávek O, Paclt I. Regionální vychytávání glukózy ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) u pacientů s 1. epizodou schizofrenie. *Psychiatrie* 2003, (Suppl. 3):10-13.

**Kopeček M.**, Horáček J, Bělohávek O, Závěšická L, Španiel F, Hájek T. Regionální metabolismus glukózy ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) u pacientů se schizofrenií před, během a po vysazení antipsychotik. *Psychiatrie*, 2003, vol. 7, Suppl 1, s 28.

**Kopeček M**, Horáček J, Závěšická L., Bělohávek O, Paclt I, Španiel F. Brain glucose uptake before and after risperidone treatment in patients with the first episode of schizophrenia.

Poster presented in 16<sup>th</sup> Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, September 20-24, 2003, Prague, Czech Republic.

Novák T, Horáček J, *Kopeček M*, Španiel F. Effect of rTMS on auditory hallucinations. Poster at 14th European Congress of Psychiatry, AEP, 4-8. 3. 2006, Nice, Francie European Psychiatry 2006 (Suppl.1):S197.

## Studie 4

# <sup>18</sup>FDG PET u halucinujících a nehalucinujících pacientů

### Úvod

Verbální sluchové halucinace (VSH) jsou pravděpodobně jedním z nejčastějších příznaků schizofrenie (David and Bussato, 1998). VSH se vyskytují u cca 2/3 pacientů se schizofrenií (David 1994). Přes intenzivní výzkum v oboru neurověd je o neurobiologii verbálních sluchových halucinací poměrně málo informací. Studie používající funkční zobrazovací metody poukazují na úlohu temporální a frontální kůry při vzniku VSH. Funkčně propojené oblasti frontální a temporální kůry se podílejí na generování a zpracování řeči, na vnitřní řeči i na její představě (Shergill et al., 2000 a, b). Na základě posledních poznatků jsou modely verbálních sluchových halucinací vnímány jako součást vnitřní řeči, kterou postižená osoba identifikuje jako „cizí“ díky narušení sebeuvědomování (self-monitoring) (Frith and Done, 1988).

V posledních 15 letech se ukázalo, že funkční zobrazovací metody jako je PET, SPECT a fMRI jsou citlivé k zachycení změn mozkové aktivity při verbálních sluchových halucinacích. Tyto studie můžeme rozdělit do 5 skupin podle experimentálního uspořádání. První skupina studií užívá korelaci regionálního průtoku krve či metabolismu s VSH (Cleghorn et al., 1990; Copolov et al., 2003; Mathew et al., 1982; Sabri et al., 1997; Volkow et al., 1987). Druhý přístup používá srovnání mezi skupinami (between-subject design), kdy jsou porovnáváni pacienti a zdraví dobrovolníci (Erbas et al., 1990; Matsuda et al., 1988; Musalek et al., 1989). Tento přístup je problematický, neboť není jasné, zda rozdíl mezi

pacienty a zdravými jedinci je dán přítomností sluchových halucinací u pacientů či jinými příznaky psychózy. Ve třetím přístupu je porovnávána aktivita mozku u pacientů s VSH a pacienty s psychotickými příznaky avšak bez VSH (Cleghorn et al., 1992). Tento přístup je podobně problematický, neboť je při něm nezbytné zajistit, aby se pacienti nelišili v jiných oblastech psychopatologie než jen v přítomnosti sluchových halucinací. Ve čtvrté skupině najdeme studie, které porovnávají pacienty v době, kdy mají psychozu a VSH a v okamžicích, kdy trvá psychoza, ale právě nehalucinují (Silbersweig et al., 1995; Lennox et al., 1999; Shergill et al., 2000; Woodruff et al., 1995). Toto uspořádání je metodicky nejméně napadnutelné. Provádí se během jednoho sezení, kdy pacient signalizuje periody přítomnosti sluchových halucinací a periody jejich absence. Do páté skupiny můžeme zařadit studie, ve kterých je porovnávána skupina pacientů s VSH před léčbou a stejná skupina po léčbě, jenž vedla k vymizení VSH (McGuire et al., 1993; Notardonato et al., 1989; Suzuki et al., 1993). Výhoda tohoto přístupu je, že se stejně jako v předešlém přístupu vyšetřuje stejná osoba a omezí se tak interindividuální variabilita. Nevýhodou je však skutečnost, že mezi vyšetřeními uplyne doba, kdy se může změnit jak léčba tak další psychotická symptomatika a není tak zaručeno, že se obě experimentální podmínky liší pouze ve sledované proměnné.

V naší studii jsme použili kombinaci prvního a třetího přístupu, který se nám jevil v případě užití metody  $^{18}\text{F}$ FDG PET jako nejvhodnější. S použitím tohoto uspořádání jsme zjišťovali rozdíly v aktivitě u pacientů s vysokým skóre sluchových halucinací ve škále PANSS a pacienty, kteří nehalucinovali. Předpokládali jsme, že halucinující pacienti budou mít rozdílné schéma metabolismu mozku od nehalucinujících pacientů a to především v oblastech, které se uplatňují při tvorbě a zpracování řeči. Konkrétně jsme předpokládali, že půjde o oblasti korové (fronto-temporální, hipokampus, parahipokampus, insulu a přední cingulum) a podkorové (thalamus, striatum) (Cleghorn et al., 1990; 1992; Silbersweig et al., 1995; Shergil et al., 2000).

## **Metodika**

### **Populace**

Z databáze psychotických pacientů, kteří byli vyšetřeni pomocí PET v letech 1999-2004 (Horacek et al., 2004) jsme vybrali 15 pravorukých pacientů s výraznými sluchovými halucinacemi (intenzita halucinací – položka 3 v PANSS  $\geq 4$ ) a 15 pacientů odpovídající věkem, pohlavím a lateralitou, kteří neměli VSH (intenzita halucinací – položka 3 v PANSS  $\leq 2$ ). Diagnóza byla určena na základě diagnostických kritérií MKN-10. Mimo věku, pohlaví a

laterality jsme porovnávali u obou skupin, vzdělání, počet hospitalizací na psychiatrii, typ antipsychotické medikace (1. nebo 2. generace antipsychotik) a trvání onemocnění. Klinická symptomatika byla hodnocena pomocí CGI a PANSS (Kay et al., 1987). Klinický stav byl hodnocen  $\pm$  1 den od PET vyšetření. Žádný se zařazených pacientů nesplňoval vylučovací kritéria: vážné tělesné onemocnění, anamnéza úrazu hlavy, alkoholismus či závislost na psychoaktivních látkách v uplynulých 6 měsících. Nebyla detekována abnormita na EEG ani na vyšetření mozku počítačovou tomografií či magnetickou resonancí. Studie byla povolena lokální etickou komisí a pacienti podepsali informovaný souhlas s PET vyšetřením. Demografické údaje obou skupin jsou shrnuty v tabulce 15.

### **PET vyšetření**

Probíhalo stejně jako je popsáno ve studii 1.

### **Statistická analýza PET dat**

Analýza probíhala stejně jako je popsáno ve studii 1. K testování hypotézy o regionálních rozdílech vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG mezi skupinami byl použit t-test. Za významný byl považován rozdíl metabolismu, který přesáhl práh  $p < 0,001$  (nekorigováno) a shluk voxelů byl větší než 10 voxelů. K vyloučení neočekávaných změn mezi skupinami, které mohou být dány jinými rozdíly ve skupině než jen přítomností či nepřítomností halucinací, které nemusí zachytit sledované demografické a klinické parametry jsme použili Spearmanovu korelační analýzu mezi intenzitou regionálního metabolismu glukózy a skórem zachycující intenzitu halucinací. Analýza byla použita pouze v oblastech, kde byl detekován rozdíl mezi oběma skupinami na práh  $p < 0,001$ .

### **Výsledky**

Obě skupiny se významně neodlišovaly věkem, pohlavím, lateralitou, počtem let vzdělání, počtem hospitalizací, typem antipsychotické medikace (první či druhá generace), trváním schizofrenie, ve skóre CGI, v položkách PANSS mimo položku VSH (tab. 15). Obě skupiny se významně odlišovaly pouze v položce 3 PANSS a v subskóru pozitivních příznaků škály PANSS (Mann-Whitney U test,  $p$  exact  $< 0,001$  resp.  $< 0,005$ ).



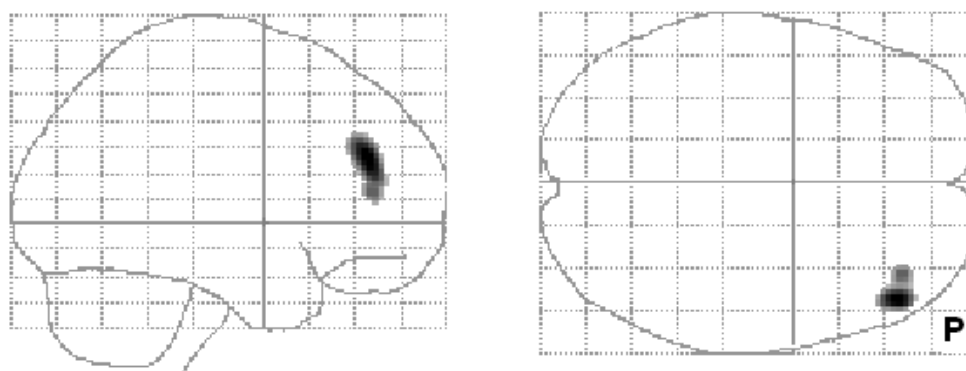
Tabulka 15 –Demografické a klinické údaje pacientů

	halucinující (n=15) medián (CI 95%)	nehalucinující (n=15) medián (CI 95%)	
pohlaví muži / ženy	5 / 10	6 / 9	
Stáří	26 (23,5-34,5)	27 (24,0-33,5)	
lateralita praváci/leváci/ambidextři	15/0/0	15/0/0	
počet let ve škole	12 (10,4-12,7)	12 (11,2 - 12,9)	
trvání nemoci (měsíce)	30 (19,3-55,6)	13,7 (13,6-62,4)	
diagnoza dle MKN-10	11 schizofrenie, 3 schizofreniformní porucha, 1 schizoafektivní por.	10 schizofrenie, 5 schizofreniformní porucha	
PANNS – položka 1	3 (2,6-4,2)	3 (2,3-3,7)	
PANNS – položka 2	2 (1,7-3,1)	3 (2,0-2,9)	
PANNS – položka 3	4 (4,2-5,0)	1 (1,1-1,7)	
PANNS – položka 4	1 (1,3-2,5)	1 (1,0-2,1)	
PANNS – položka 4	1 (1,1-2,1)	1 (1,0-2,1)	
PANNS – položka 4	3 (2,6-4,1)	3 (2,4-3,6)	
PANNS – položka 4	1 (0,9-1,6)	1 (1,1-2,0)	
PANSS (P)	17 (15,9-21,1)	13 (12,3-16,6)	
PANSS (N)	17 (13,8-21,6)	18 (14,6 – 21,2)	
PANSS (G)	40 (33.0-43.2)	37 (32.4-38.7)	
PANSS (celkový)	72 (64.2-83.3)	67 (62.1-73.9)	
CGI	4 (3.8-5.0)	4 (3.8-4.8)	
antipsychotická léčba	první generace	haloperidol 1x perfenazin 1x	fluanxol 2x
	druhá generace	risperidon 3x quetiapin 2x klozapin 2x olanzapin 2x sulprid 1x zoleptil 1x ziprasidon 1x	10 risperidon 8x quetiapin 2x
	bez léků	1	3

Skupinová SPM analýza ukázala zvýšené vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG v pravém středním frontálním gyru (obr. 28) u skupiny halucinujících pacientů ve srovnání se skupinou nehalucinujících pacientů. Konkrétně se jednalo o oblast Brodmanovy arey - BA46, Talairachovy koordináty X, Y, Z 46 42 22, Z skór 4,01, velikost shluku byla 224 voxelů, na hladině významnosti  $p < 0,001$ .

Intenzita halucinací pozitivně korelovala s vychytáváním  $^{18}\text{F}$ FDG (Spearmanovo  $R = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ). U pacientů se sluchovými halucinacemi jsme nedetkovali žádnou oblast významně sníženého vychytávání  $^{18}\text{F}$ FDG.

Obrázek č. 28 – Zvýšený metabolismus u halucinujících pacientů ve srovnání s nehalucinujícími. Oblasti jsou blíže charakterizovány v tabulce 16. P-vpravo.



Tabulka 16

Oblast (Brodmannova area)	počet voxelů	Z skór	Talairachovy koordináty x,y,z
P stř. frontální g. (BA 46)	224	4,01	46 42 22

## Diskuze

Naše data naznačují, že výrazná tendence k přítomnosti sluchových halucinací je spojena se zvýšeným metabolismem v pravém středním frontálním gyru (BA46). Aktivace dorsolaterální prefrontální kůry spolu s dalšími korovými a podkorovými oblastmi byla v předchozích letech zachycena u akutně halucinujících pacientů se schizofrenií v porovnání se

zdravými kontrolami (Copolov et al., 2003) či ve srovnání s psychotickými nehalucinujícími pacienty (Cleghorn et al., 1990, 1992). Většina studií však přináší důkazy o postižení temporální kůry a především levé hemisféry zahrnující primární a sekundární sluchovou kůru během výskytu sluchových halucinací (Silbersweig et al., 1995, Lennox et al., 1999; Shergill et al., 2000a, 2004). Oblast temporální kůry je nejčastěji zmiňovanou oblastí uplatňující se při vzniku VSH. Další oblasti již tak pravidelně potvrzovány nejsou. Relativně častěji jsou detekovány u halucinujících pacientů abnormality v levém hipokampu (Silbersweig et al., 1995; Dierks et al., 1999), striatu a thalamu (Woodruff et al., 1997; Silbersweig 1995) a v předním cingulu (Silbersweig et al., 1995; Lennox et al., 1999). V těchto studiích je však aktivace korových a podkorových oblastí detekována během akutního prožitku VSH. Předpokládá se, že v mechanismu rozvoje VSH se uplatňují rozsáhlé mozkové oblasti, které mohou předcházet vjemu sluchových halucinací, jenž je spojen se zvýšenou aktivitou v obou temporálních oblastech (Shergill et al., 2004). Rozdíly proti našemu pozorování jsou především v rozdílném metodickém přístupu v naší a předchozích studiích. V naší studii jsme sledovali spíše dlouhodobé změny metabolické aktivity, které jsou korelátom k pohotovosti k VSH. Nehledali jsme korelát akutních právě probíhajících halucinací. To při užití isotopu  $^{18}\text{F}$  jehož poločas je cca 110 minut ani nejde. Do současnosti bylo publikováno několik neurovizuálních studií, které hledaly koreláty sluchových halucinací, ale jen dvě (Cleghorn et al., 1990, 1992) a naše studie využívá  $^{18}\text{F}$ FDG PET. Rozlišovací schopnost  $^{18}\text{F}$ FDG je více jak 45 minut, což je mnohem déle než u fMRI (cca. 7 s) či u perfuzního vyšetření PET pomocí isotopu  $\text{O}^{15}$  (cca 2 min.).  $^{18}\text{F}$ FDG PET odráží delší časovou periodu a dovoluje tak detekovat dlouhodobé, přetrvávající změny, kterými se odlišují halucinující pacienti od nehalucinujících. Námi detekovaný hypermetabolismus v pravé frontální kůře souhlasí s předchozími dvěma PET studiemi. (Cleghorn et al., 1990, 1992).

Pro izolovanou aktivaci v pravé DLPMK, která byla detekována v naší studii je nutné bližší vysvětlení. Předchozí studie provedené na zdravých dobrovolnících ukázaly důležitou roli pravé hemisféry v rozlišení vlastní aktivity od aktivity prováděné či zamýšlené někým jiným. V jednom experimentu využívající fMRI byla selektivně aktivována pravá fronto-parietální oblast během navozené neshody mezi pozorovanou a prováděnou aktivitou ruky (Leube et al., 2003). Pravá parietální kůra je spojována s funkcí odlišující vlastní a cizí představy (Ruby et al., 2001). V jiné PET studii se zdravými dobrovolníky byla aktivita pravé dolní parietální a frontální kůry modulována v závislosti na míře neshody mezi prováděným pohybem a pohybem virtuální ruky zobrazované na obrazovce (Farrer et al., 2002). Frontální

a parietální kůra může zprostředkovat rozdílné funkce v rámci sebeuvědomované vlastní aktivity. Oboustranná aktivita DLPFK je spojována s širokou plejádou kognitivních funkcí. Převaha pravostranné aktivity v oblasti DLPFK u praváků byla spojena s detekcí konfliktu mezi záměrem a pohybovými plánum a sensorickým vjemem (Leube et al., 2003). V sérii sofistikovaných experimentů prováděných Gereonem Finkem a kol. (1999) prováděli zdraví dobrovolníci Lurijovou zkoušku bimanuální koordinace. Pomocí zrcadla byla měněna vizuální zpětná vazba z obou končetin. Autor chtěl primárně zodpovědět otázku, která oblast se uplatňuje při monitorování a vyhodnocování shody mezi probíhající záměrnou pohybovou aktivitou a narušenou sensorickou zpětnou vazbou. Studie potvrdila klíčovou roli pravé DLPFK (BA 9/46) v monitorování konfliktu mezi pohybovým záměrem a sensorickými vjemy. Během úlohy byla aktivována specificky pravá DLPFK nezávisle na poloprostoru, ke kterému byla upírána pozornost.

Dle jiných studií je pravá prefrontální kůra důležitá pro funkci verbální epizodické paměti. Aktivace pravé DLPFK (BA 9, 46), frontopolární (BA 10) a ventrolaterálních oblastí (BA 47) byla zaznamenána během procesu paměťového vyhledávání a přisuzování známosti objektu (Dobbins et al., 2004). Výše uvedené nálezy souhlasí s předpoklady, že pravá prefrontální kůra se podílí na monitorování operací, které zahrnují zhodnocení a potvrzení získané informace (Cabeza et al., 2003).

Shrneme-li předchozí nálezy, můžeme říci, že dysfunkce pravé DLPFK může být spojena s pocitem ztráty vlivu na vlastní volní aktivitu tím, že dojde k neshodě mezi zaměřenou akcí a sensorickou zpětnou vazbou. V souladu s vlivným kognitivním modelem vzniku sluchových halucinací, mohou být halucinace vnímány jako výsledek selhání monitorovacího systému plánované aktivity, kterou je v případě sluchových halucinací generování vnitřní řeči (Blakemore et al., 2002). Následkem toho, jsou vlastní myšlenky či představy zaměněny za události vzniklé vně jedince, což formuje základ halucinačních prožitků.

U pacientů se schizofrenií jsou opakovaně nalézány v oblasti DLPFK (BA 9, 46) abnormality jak v neuropatologických studiích provedených post mortem (Selemon et al., 1995, 1998, Benes et al., 1991), tak ve studiích užívajících zobrazovacích metod (Bertolino 1996, 1998), což podtrhuje důležitost této oblasti v neurobiologii schizofrenie. V recentní volumetrické studii byla nalezena korelace mezi intenzitou VSH a redukcí objemu v pravém středním a dolním frontálním gyru (BA 45/46) spolu s redukcí levého transversálního temporálního a dolního supramarginálního gyru (Gaser et al., 2004).

Naše studie má několik limitů. 1) Použili jsme nekorigovaného prahu  $p < 0,001$ , proto nelze vyloučit možnost falešně pozitivního nálezu. Na druhou stranu, použití nekorigovaného prahu omezené na oblasti spojené s patofyziologií sledovaného fenoménu, v našem případě halucinací, je běžnou praxí (Signorini et al., 1999) 2) Rozdíly mezi skupinami mohou být dány rozdílným vlivem jednotlivých antipsychotik či neidentifikovaných rozdílů psychopatologie, které nejsou postihnuty ve škále PANSS. 3) Neměli jsme k dispozici snímky magnetické resonance, která by umožnila přesnou koregistraci dat.

## **Závěr**

Naše studie poukazuje na roli pravé DLPFK při pohotovosti k halucinační aktivitě. U pacientů s vysokým skóre sluchových halucinací byl detekován zvýšený metabolismus v oblasti pravé DLPFK, (Brodmannova area 46) ve srovnání s psychotickými pacienty bez sluchových halucinací. Dysfunkce v pravé DLPFK může být podkladem záměny vlastních záměrů aktivity (vnitřní řeči) za vnější záměry (hlasy) a tak vést k prožitku sluchových halucinací. Zaměření terapeutické intervence např. repetitivní transkraniální magnetické stimulace, která umožňuje selektivně ovlivňovat mozkovou aktivitu, by umožnilo další ověření výše uvedených předpokladů a eventuálně léčebnou intervenci.

## **Souhrn**

Cílem studie bylo detekovat mozkové oblasti, které jsou na pozadí vzniku verbálních sluchových halucinací (VSH) u pacientů se schizofrenií a schizofreniformní psychotickou poruchou. **Metody:** 15 pacientů s výraznými VSH (skór intenzity halucinací v položce 3 PANSS  $\geq 4$ ) a 15 pacientů bez VSH (skór intenzity halucinací v položce 3 PANSS  $\leq 2$ ) se podrobilo klidovému vyšetření  $^{18}\text{F}$ FDG PET. **Výsledky:** SPM analýza detekovala zvýšený metabolismus  $^{18}\text{F}$ FDG v pravém středním frontálním gyru (BA46) u halucinujících pacientů ve srovnání s pacienty bez halucinací ( $p < 0,001$ , nekorigováno). Výše metabolismu v BA46 korelovala s intenzitou halucinací (Spearman  $R = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ). **Závěr:** Pozorovaná abnormalita v pravém středním frontálním gyru může odrážet narušení integrace záměru a plánování akce a její sensorické zpětné vazby o ní, jenž může mít za následek záměnu vnitřních událostí za zevní vlivy. Tento mechanismus může formovat kognitivní základ sluchových verbálních halucinací.

## Literatura autora vztahující se k tomuto tématu:

Kopeček M., Španiel F, Novák T, Horáček J, Tišlerová B, Höschl C, Bělohlávek O. <sup>18</sup>FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. IF 1.008  
Neuro Endocrinol Lett. (v recenzním řízení)

## Shrnutí disertační práce

Byla provedena série 4 studií, která měla ukázat možnosti a limity aplikace pozitronové emisní tomografie mozku u pacientů se schizofrenií. Naše první studie u 67 pacientů se schizofrenií ukázala zvýšený metabolismus v kortiko-cerebelárních oblastech a snížený metabolismus ve frontální kůře ve srovnání s 18 kontrolními osobami. Protože většina pacientů užívala léky, nemohli jsme na základě našich dat rozhodnout, zda tento nálezh odráží onemocnění nebo vliv léčby. V naší druhé studii jsme vyšetřili 8 pacientů se schizofrenií, kteří nebyli nikdy léčeni antipsychotiky. U těchto pacientů jsme zjistili zvýšený metabolismus v oblasti mozečku, temporální a frontální kůry, který byl v částečné shodě s naší první studií. Při užití individualizované analýzy jsme zjistili zvýšený metabolismus mozečku u 5, frontální kůry pak u 6 pacientů. V naší třetí studii jsme vyšetřili 7 pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni antipsychotiky, před léčbou a po léčbě risperidonem. Léčba risperidonem vedla ke snížení metabolismu v mozečku, temporální kůře a insule. Naše výsledky naznačují, že zvýšený metabolismus mozečku a temporální kůry je přítomen již před léčbou antipsychotiky a že léčba risperidonem snižuje metabolismus v těchto oblastech. Obdobné změny metabolismu mozku jako po léčbě risperidonem jsme detekovali po léčbě rTMS aplikované temporo-parietálně. Zvýšený metabolismus mozečku a frontální kůry nebyl zjištěn pouze při skupinové analýze, ale byl zjištěn i při individualizované analýze, což vybízí k dalšímu sledování, zda se pacienti s tímto metabolickým vzorem liší symptomatikou či průběhem onemocnění od jiných pacientů a zda by tento nálezh mohl sloužit jako objektivní ukazatel určitého subtypu schizofrenního onemocnění. Díky naší první studii máme rozsáhlý soubor pacientů s informacemi o jejich metabolismu mozku, psychopatologii a kognitivních funkcích. Dále jsou doplňovány informace o průběhu onemocnění a polymorfismech genů, které mohou modifikovat průběh choroby a mohou pomoci vysvětlit nekonzistentnost předchozích nálezů.

Na základě našich nálezů zvýšeného metabolismu mozečku jsme zahájili studie, které zkoumají možné ovlivnění mozečku pomocí rTMS (Kopeček et al., 2006).

U halucinujících pacientů se schizofrenií jsme našli zvýšený metabolismus v oblasti

pravé frontální kůry ve srovnání s pacienty bez sluchových halucinací. Pozorovaná abnormalita může odrážet narušení integrace záměru a plánování akce a její sensorické zpětné vazby o ní, jenž může mít za následek záměnu vnitřních událostí za zevní vlivy. Tento mechanismus může formovat kognitivní základ sluchových verbálních halucinací.

Na základě literárních nálezů a našich dat pokládáme oblasti mozečku, temporální a frontální kůry za kandidátní místa pro aplikaci rTMS. Naše předběžné výsledky neprokázaly, že by vysokofrekvenční rTMS aplikovaná na levou dorsolaterální prefrontální kůru zlepšovala negativní symptomatiku (Novák et al., 2006) či kognitivní funkce (Mohr et al., 2006).

Předpokládáme, že integrace funčních zobrazovacích metod, které monitorují biologické parametry s metodami fenomenologickými (psychopatologie, průběh onemocnění), případně genetickými nám pomohou pochopit patofyziologii schizofrenie a napomohou v budoucnu k lepší diagnostice a diferencované léčbě.

## **Summary of PhD thesis**

A series of four studies was conducted to find the limits and potentials of the application of positron emission tomography (PET) in the assessment of brain function in schizophrenia.

We detected higher resting  $^{18}\text{F}$ FDG uptake (PET) in cortico-cerebellar regions and lower deoxyglucose uptake in the frontal cortex among 67 patients with schizophrenia in comparison to a control group ( $n = 18$ ) in our first study. The data do not allow to assign the changes either to the underlying disorder or the effect of medication.

In the following study we focused on medication naive patients with the first episode of schizophrenia. The deoxyglucose uptake of eight untreated patients with schizophrenia and the control group ( $n=22$ ) were compared. The differences in glucose brain metabolism between psychotic and control group included a significantly increased metabolism in the cerebellum, the left middle temporal gyrus and left inf. frontal gyrus in the drug naive patients. Using individualised PET analysis, cerebellar hypermetabolism was detected in 5 and frontal hypermetabolism in 6 patients.

In order to clarify further the effect of medication, we assessed 7 antipsychotic naive patients with first episode of schizophrenia before and after risperidone therapy (4-6 weeks). Within-subjects comparisons before and after risperidone treatment revealed a decrease of  $^{18}\text{F}$ FDG uptake in the inferior semi-lunar lobule in the posterior lobe of right cerebellum, in the left superior temporal gyrus (BA 22) and in the left insula (Brodmann area - BA13).

Risperidone increased  $^{18}\text{F}$ FDG uptake in the right lingual gyrus (BA18), in the right superior frontal gyrus (BA 6) and in the right postcentral gyrus (BA 5). Our results suggest that the increased metabolism in the cerebellum and the temporal cortex are present before an antipsychotic therapy is initiated. Risperidone therapy decreased metabolism in these areas. We detected similar changes after the application of repetitive transcranial magnetic stimulation over temporo-parietal cortex in patients with pharmacoresistant auditory hallucinations. We found increased metabolism in the cerebellum and frontal cortex by both methodological approaches: group difference analysis and also individualised analyses. These findings open search for hypotheses of specific metabolic patterns associated to psychopathology and/or the course of the disease. It also leaves open the question whether individualised metabolic patterns can be used as markers of various subtypes of schizophrenia. Our first study put a cornerstone for building a large database with data about brain metabolism, psychopathology and cognition of patients with schizophrenia. We have complemented this database with information on course of a disorder and genetic polymorphism variants. In the future it may help to clarify the role of factors that modify brain metabolic pattern and help to explain inconsistencies in literature.

SPM analysis revealed an increased uptake of  $^{18}\text{F}$ FDG in the right middle frontal gyrus (Brodmann area 46) in subjects with high auditory verbal hallucinations (AVH) score (n=15) compared to non-hallucinating patients (n=15). Activation in BA 46 positively correlated with the intensity of hallucinations (Spearman  $R=0.57$ ;  $p<0.001$ ). The observed functional recruitment of the right prefrontal cortex in subjects with high score of hallucinations may reflect impairment in the integration of intended actions and sensory feedback, which results in misattribution of internal events to an external source. This mechanism may form the cognitive basis for AVH.

Our finding of an increased metabolism in the cerebellum led to designing of studies focused on the possibility to apply cerebellar rTMS (Kopeček et al., 2006). The assumption that cerebellum, temporal and frontal cortex can be a candidate target of rTMS in the therapy of schizophrenia is based on literature reports and also on our findings. However, our pilot results did not show any effect of high-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex in treatment of negative symptoms (Novák et al., 2006) or cognitive deficit (Mohr et al., 2006) of patients with schizophrenia.

This thesis is aimed to support the effort to add neuroimaging methods to phenomenological approach in psychiatry (psychopathology, course of disease) and eventually



to genetic information, in order to help understand pathophysiology of schizophrenia and be instrumental in assisting diagnosis and treatment decisions.

## Literatura

- 1) Aamodt S. Playing with dopamine release. *Nat Med* 1998;4:660–662.
- 2) Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:761–767.
- 3) Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, Cullum CM. Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*. 2005; 15;28(1):39-48.
- 4) Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958.
- 5) Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins L, Ponto LLB, Hichwa RD. Remembering the past - 2 facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiat* 1995;152:1576-1585.
- 6) Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9985–9990.
- 7) Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD: Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730-1734.
- 8) Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiat* 1999;46:908-920.
- 9) Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-7.
- 10) Annett M. Classification of hand preference by association analysis. *Br. J Psychol* 1971; 61,303-321.
- 11) Bareš M, Kopeček M, Brunovský M, Horáček J. Kazuistika pacientky trpící muzikálními halucinacemi a obsedantně kompulzivní poruchou Individulizované <sup>18</sup>FDG PET - statistické parametrické mapování a rTMS. *Psychiatrie* 2005;9(1):40-45.
- 12) Bartlett EJ, Wolkin A, Brodie JD, Laska EM, Wolf AP, Sanfilippo M. Importance

of pharmacologic control in PET studies: effects of thiothixene and haloperidol on cerebral glucose utilization in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1991; 40:115-124.

13) Benes FM, McSparren J, Bird ED, Sangiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiat* 1991;48:996-1001.

14) Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CTW, Frank JA, Tedeschi G, Weinberger DR. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiat* 1996;153:1554-1563.

15) Bertolino A., Callicott JH, Elman I, Mattay VS, Tedesch G, Frank JA., Breier A., Weinberger DR. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiat* 1998; 43:641-648.

16) Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith CD. Abnormalities in the awareness of action. *Trends Cogn Sci* 2002;6:237-242.

17) Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:2569–2574.

18) Bressan RA, Erlandsson K, Spencer EP, Ell PJ, Pilowsky LS. Prolactinemia is uncoupled from central D2/D3 dopamine receptor occupancy in amisulpride treated patients. *Psychopharmacology.* 2004;175:367-373.

19) Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:191–199.

20) Buchsbaum MS, Wu JC. Hypofrontality in schizophrenia as assessed by PET. *Am J Psychiatry.* 1987 Jan;144(1):122-3.

21) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition, II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:1-47.

22) Cabeza R, Locantore JK, Anderson ND. Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: Evidence for the production-monitoring hypothesis. *J Cognitive Neurosci* 2003;15:249-259.

23) Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic- naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994;35:935-941.

- 24) Cirillo, M., and Seidman, LJ. A review of verbal declarative memory function in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev*,13:43-77, 2003.
- 25) Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Firnau G, Brown GM, Kaplan R, Szechtman H, Szechtman B. Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiat Res* 1989; 28:119-133.
- 26) 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. *Brit J Psychiat* 1990; 157:562-570.
- 27) Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, Nahmias, C., Garnett ES. Toward A Brain Map of Auditory Hallucinations. *Am J Psychiat* 1992; 149:1062-1069.
- 28) Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Litman RE, Pickar D. The brain metabolic patterns of clozapine- and fluphenazine-treated patients with schizophrenia during a continuous performance task. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:481–486.
- 29) Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong, MTH, 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. *Psych Res-Neuroim* 2003; 122:139-152.
- 30) Crespo-Facoro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: A positron emission tomography study. *Am J Psychiat* 1999; 156:386–392.
- 31) Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Bockholt HJ, Magnotta V. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr Res*. 2000; 30;46(1):35-43.
- 32) Crespo-Facorro B, Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp*. 2001;12(4):219-31.
- 33) Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, Wright IC, Williams SC, Morris RG, Sharma TS, Murray RM and McGuire PK. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiat* 1998;155,1056–1063.
- 34) David, A.S. The neuropsychological origin of auditory hallucinations. In David AS, Cutting JC (Eds): *The neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum, London, 1994, pp. 269-313.
- 35) David AS, Busatto G. The hallucination: a disorder of brain and mind. In: Ron M, and David AS (Eds.) *Disorder of brain and mind*. Cambridge University Press, Cambridge 1998,336-362.

- 36) de Wit H, Metz J, Cooper M. Effects of ethanol, diazepam and amphetamines on cerebral metabolic rate: PET studies using FDG. *NIDA Res Monogr* 1991;105:61-7.
- 37) Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Sarramea F, Benito C, Santos A, Palomo T, Molina V. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiat Res* 2003;122:125-135.
- 38) Dierks, T., Linden, D.E.J., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W. Activation of Heschl's Gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22:615-621.
- 39) Di Lazzaro V, Oliviero A, Berardelli A, Mazzone P, Insola A. Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2002;144(4):549-53.
- 40) Dimitrova A, Weber J, Maschke M, Elles HG, Kolb FP, Forsting M, Diener HC, Timmann D. Eyeblink-related areas in human cerebellum as shown by fMRI. *Hum Brain Mapp* 2002;17:100-15.
- 41) Dobbins, I.G., Simons, J.S., Schacter, D.L. fMRI evidence for separable and lateralized prefrontal memory monitoring processes. *J Cognitive Neurosci* 2004; 16: 908-920.
- 42) Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE, Goodwin GM. Single-photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiat* 1993;33: 487-495.
- 43) Erbas B, Kumbasar H, Erben G, Bekdik C. Tc-99m HMPAO/SPECT determination of regional cerebral blood flow changes in schizophrenics. *Clin Nucl Med* 1990;15:904-907.
- 44) Erbas B, Kumbasar H, Erben G, Bekdik C. Tc-99M Hmpao spect determination of fegeional cerebral blood-flow changes in schizophrenics. *Clin Nucl Med* 1990;15:904-907.
- 45) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544.
- 46) Farkas T, Wolf AP, Jaeger J, Brodie JD, Christman DR, Fowler JS. Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41(3):293-300.
- 47) Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, Jeannerod A,. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 2003; 18:324-333.
- 48) Fink GR, Marshall JC, Halligan PW, Frith CD, Driver, J., Frackowiak, RSJ., Dolan RJ. The neural consequences of conflict between intention and the senses.

Brain 1999;122:497-512.

- 49) Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988;241:462–464.
- 50) Franck N, O’Leary DS, Flaum M, Hichwa RD, Andreasen NC. Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:277–282.
- 51) Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RS. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain* 1992;115 ( Pt 2):367–382.
- 52) Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1988; 153: 437-443.
- 53) Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, Skinner RD, Mrak RE, Husain M, Karson CN. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995;66:321–335.
- 54) Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of 'hearing voices': A frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb cortex* 2004;14:91-96.
- 55) German DC, Manaye KF, Wu D, Hersh LB, Zweig RM. Mesopontine cholinergic and non-cholinergic neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1999;94:33–38.
- 56) Greenberg JH, Reivich M, Alavi A, Hand P, Rosenquist A, Rintelmann W, Stein A, Tusa R, Dann R, Christman D, Fowler J, MacGregor B, Wolf A. Metabolic mapping of functional activity in human subjects with the [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose technique. *Science* 1981; 212(4495):678–80.
- 57) Gonul AS, Kula M, Sofuoglu S, Tutus A, Esel E. Tc-99 HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in olanzapine-treated schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(1):29-33.
- 58) Gur RE, Resnick SM, Gur RC. Laterality and frontality of cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: relationship to symptom specificity. *Psychiatry Res* 1989;27:325–334.
- 59) Gur RE, Chin S. Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:141–156.
- 60) Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health; 1976.
- 61) He Y, Zang Y, Jiang T, Gong G, Xie S, Xiao J. Handedness-related functional connectivity using low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations. *Neuroreport*. 2006; 23;17(1):5-8.
- 62) Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM.

Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1:318–323.

63) Henner K. Příznaky vznikající z nadměrné činnosti mozečku. Zvláštní otisk ze “ Sborníku Lékařského“ 1927. dr. Ed. Gréger a syn Praha.

64) Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiat* 2004; 55(12):1146-53.

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

66) 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; 15;58(2):97-104.

67) Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *Am J Psychiatry* 1996;153:41–49.

68) Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(23):13432-7.

69) Horáček J, Kopeček M, Beránek M, Španiel F, Škrdlantová L; Mohr P, Preiss, M, Rodriguez M. The functional association between COMT gene polymorphism and visual attention in schizophrenic psychosis. *Psychiatrie*. 2003;7(Suppl. 3):14-17.

70) Horacek J, Kopecek M, Spaniel F, Mohr P, Dockery C, Seifertova D, Belohlavek O, Hosch C. Resting regional brain metabolism in patients with schizophrenia. 18FDG PET study. *Psychiat*. 2004;Suppl.3:43-50.

71) Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(5):389-409.

72) Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, Kuhl DE. Labelled 2-deoxy-D –glucose analogs: 18F-Labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J. Label. Compd. Radiopharm*. 1978; 14:175-183.

73) Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiat Scand* 1974;50:425-462.

- 74) Ingvar DH, Schwartz MS. Blood flow patterns induced in the dominant hemisphere by speech and reading. *Brain*. 1974;97(2):273-8.
- 75) Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*. 1995;2(2):148-56.
- 76) Kapur S. Co nám říkají zobrazovací receptorové studie o léčbě schizofrenie ? *Psychiatrie* 1998; 2:213-215.
- 77) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514–520.
- 78) Kapur S, Langlois X, Vinken P, Megens AA., De Coster R, Andrews JS. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;302 (3):1129-1134.
- 79) Karson CN, Casanova MF, Kleinman JE, Griffin WS. Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:454–459.
- 80) Karson CN, Mrak RE, Husain MM, Griffin WS. Decreased mesopontine choline acetyltransferase levels in schizophrenia. Correlations with cognitive functions. *Mol Chem Neuropathol* 1996;29:181–191.
- 81) Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K. SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr Res* 1993;10:109–116.
- 82) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS). *Schizophrenia Bull.* 1987;13:261-76.
- 83) Kety SS, Woodford RB, Harmel MH et al. Cerebral blood flow in metabolism in schizophrenia: effects of barbiturate semianarcosis, insulin, and electroshock. *Am J Psychiatry* 1948;104:765–770.
- 84) Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiat* 2000;157:542-548.
- 85) Kim J, Lee SK, Lee JD, Kim YW, Kim DI. Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct;26(9):2224-8.
- 86) Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study.

Arch Gen Psychiatry. 2001 Aug;58(8):769-74.

87) Kopeček M, Hoschl C, Hájek T. Selectivity of atypical antipsychotic.  
Br. J. Psychiatr, 9:2002, 534-535.

88) Kopeček M., Horáček J. Schizofrenie v obraze funkčních zobrazovacích metod.  
Metabolické a perfuzní studie. Psychiatrie 2002; 6 (Suppl. 4): 35-41.

89) Kopeček M, Bareš M, Švarc J, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose  
amisulpride. Neuro Endocrinol Lett. 2004;25(6):419-22.

90) Kopeček M, Štorková P, Kožený J, Preiss M, Novák T, Dockery C, Horáček J.  
Vliv rTMS mozečku na výkon v testu generování slov - pilotní studie.  
Psychiatrie 2004;8 (Suppl.3), 52-56.

91) Kopeček M; Brunovsky M, Bares M, Spaniel F, Novak T, Dockery-C, Horacek J.  
Regional cerebral metabolic abnormalities in individual patients with nonquantitative  
<sup>18</sup>FDG PET and qEEG (LORETA). Psychiatrie. 2005a; 9(Suppl. 3): 56-63.

92) Kopeček M, Bareš M, Horáček J. Odpověď na rTMS v závislosti na mozkovém metabolismu  
u pacientky s depresivní poruchou. Psychiatrie 2005b;9(4), 317-320.

93) Kopeček M, Brunovský M, Tišlerová B, Mošková L, Audrlický J, Štorková P,  
Horáček J. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace hemisféry mozečku.  
Psychiatrie 2006; (Suppl. 3), v tisku.

94) Kuperberg GR, McGuire PK, David AS: Reduced sensitivity to linguistic context  
in schizophrenic thought disorder: evidence from on-line monitoring for words  
in linguistically anomalous sentences. J Abnorm Psychol 1998;107:423-434.

95) Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Tamminga CA.  
Functional effects of antipsychotic drugs: comparing clozapine with haloperidol.  
Biol Psychiatry. 2003; 1;53(7):601-8.

96) Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas ES, Rainey L,  
Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. Automated talairacha atlas labels  
for functional brain mapping. Human Brain Mapp 2000;10:120-131.

97) Laughlin SB, Attwel D. Neural energy consumption and the representation  
of mental events in Shulman RG, Rothman DL. Brain energetics and neuronal activity.  
John Willey and Sons, Ltd. 2005

98) Laruelle M a Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new  
evidence from brain imaging studies. J Psychopharmacol 1999;13:358–371.

99) Lennox BR, Bert S, Park G, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal  
mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. Lancet 1999;353:644.



- 100) Leube DT, Knoblich G, Erb M, Kircher TTT. Observing one's hand become anarchic: An fMRI study of action identification. *Consciousness and Cognition* 2003; 12:597-608.
- 101) Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, Hao Y. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2006; 6;17(2):209-13.
- 102) Libiger J, Švestka J, Seifertová D. Farmakoterapeutické postupy v léčbě schizofrenní poruchy. Höschl C., eds. 1. vyd. Praha: AMEPRA s.r.o. (Academia Medica Pragensis), 2002. 40 s.
- 103) Libiger J. Schizofrenie. In *Psychiatrie*. Höschl C., Libiger J., Švestka J., eds. 1. vyd. Praha: Tigis, 2002, s. 246-252.
- 104) Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia, *Br J Psychiat* 1992;160:179-186..
- 105) Liddle PF, Lane CJ, Ngan ET. Immediate effects of risperidone on cortico-striato-thalamic loops and the hippocampus. *Br J Psychiat* 2000;177: 402-7
- 106) Loeber RT, Sherwood AR, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA: Differences in cerebellar blood volume in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999;37:81–89.
- 107) Liu H, Liu Z, Liang M, Hao Y, Tan L, Kuang F, Yi Y, Xu L, Jiang T. Decreased regional homogeneity in schizophrenia: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*. 2006; 23;17(1):19-22.
- 108) Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.
- 109) Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;83(2-3):155-71.
- 110) Matsuda H, Gyobu T, Masayasu Hisada K. Increased accumulation of N-Isopropyl-(I-123) Para-Iodoamphetamine in the left auditory area in a schizophrenic patient with auditory hallucinations. *Clin Nuc Med* 1988;13:53-55.
- 111) Matthew E, Andreason P, Pettigrew K, Carson RE, Herscovitch P, Cohen R, King C, Johanson CE, Greenblatt DJ, Paul SM. Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:2775-9.
- 112) Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR, Robinson L, Prakash R. Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:542–549.

- 113) Matthew RJ, Duncan GC, Weinman ML, Barr DL. Regional cerebral blood-flow in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1982;39:1121-1124.
- 114) McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood-flow in broca area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703-706.
- 115) Medina JF, Christopher Repa J, Mauk MD, LeDoux JE. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:122-31.
- 116) Mesulam MM, Mufson EJ Insula of the old world monkey: III. Efferent cortical output and comments on function, *J Comp Neurol* 1982;212:38–52.
- 117) Miller DD, Rezaei K, Alliger R, Andreasen NC. The effect of antipsychotic medication on relative cerebral blood perfusion in schizophrenia: assessment with technetium-99m hexamethyl- propyleneamine oxime single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 550-559.
- 118) Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:704–715.
- 119) Mohr P., Rodriguez M, Novák T., Kopeček M., Horáček J., Hedrychová Y, Záleský R., Kawaciuková R., Preiss M., Seifertová D. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2006; 10:7-15.
- 120) Molina V, Reig S, Pascau J, Sanz J, Sarramea F, Gispert JD, Luque R, Benito C, Palomo T, Desco M. Anatomical and functional cerebral variables associated with basal symptoms but not risperidone response in minimally treated schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003; 124(3):163-75.
- 121) Montaldi D, Mayes AR, Barnes A, Pirie H, Hadley DM, Patterson J, Wyper DJ. Associative encoding of pictures activates the medial temporal lobes. *Hum Brain Mapp* 1998; 6:85-104.
- 122) Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, Strobl R, Lesch OM. Regional brain-function in hallucinations - a study of regional cerebral blood-flow with Tc-99M-HMPAO SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiat* 1993; 30:99-108.
- 123) Nestor PG, Akdag SJ, O'Donnell BF, Niznikiewicz M, Law S, Shenton ME, McCarley RW. Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *Am J Psychiat* 1998;155:1685-1690.
- 124) Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klirova M, Rodriguez M, Spaniel F, Dockery C, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. *Neuroendocrinol Lett*, 2006 Apr 25;27(1-2):209-213.

- 125) Novák T, Horáček J, Kopeček M, Španiel F. Effect of rTMS on auditory hallucinations. Poster at 14th European Congress of Psychiatry, AEP, 4-8. 3. 2006, Nice, Francie European Psychiatry 2006 (Suppl.1):S197.
- 126) Notardonato H, Gonzalezavilez A, Vanheertum RL, Oconnell RA, Yudd APOD. The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric-illness. *Clin Nucl Med* 1989;14:319-322.
- 127) Nyberg S, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl 3:81-85.
- 128) Nyberg S, Farde L, Halldin C. Delayed normalization of central D2 dopamine receptor availability after discontinuation of haloperidol decanoate. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:953-8.
- 129) Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 3:S15-20.
- 130) Okugawa G, Nobuhara K, Sugimoto T, Kinoshita T. Diffusion tensor imaging study of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Cerebellum*. 2005;4(2):123-7.
- 131) Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiat* 2004;161:1603-11.
- 132) Pacák J., Točík Z., Černý M.: Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Chem. Commun.* 1969, 77.
- 133) Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Gonzalez-Monclus E, Setoain J. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiat Res* 1994;55:131-139.
- 134) Paulman RG, Devous MD Sr, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, Nasrallah HA, Raese JD. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry*. 1990 15 ;27(4):377-99.
- 135) Potkin SG, Buchsbaum MS, Jin Y, Tang C, Telford J, Friedman G. Clozapine effects on glucose metabolic rate in striatum and frontal cortex. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):63-66.
- 136) Prasad KM, Rohm BR, Keshavan MS. Parahippocampal gyrus in first episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2004; 28:651-8.

137) Raichle ME, Grubb RL Jr, Gado MH, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. Arch Neurol 1976;33(8):523-6.

138) Raichle ME. Imaging the mind. Semin Nucl Med. 1998;28:278-89.

139) 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(3):1894-8.

140) Ruby, P., Decety, J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. Nat Neurosci 2001;4:546-550.

141) Russell JM, Early TS, Patterson JC, Martin JL, Villanueva-Meyer J, McGee MD: Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. J Nucl Med 1997;38:607-612.

142) Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. Lancet 1997;349:1735-1739.

143) Sagawa K, Kawakatsu S, Komatani A, Totsuka S. Frontality, laterality, and cortical-subcortical gradient of cerebral blood flow in schizophrenia: relationship to symptoms and neuropsychological functions. Neuropsychobiology 1990;24:1-7.

144) Sears LL, Andreasen NC, O'Leary DS. Cerebellar functional abnormalities in schizophrenia are suggested by classical eyeblink conditioning. Biol Psychiatry. 2000 Aug 1;48(3):204-9.

145) Seifertová D, Libiger J, Švestka J, Mohr O, Praško J. Schizofrenie. In Postupy v léčbě psychických poruch. Seifertová D, Praško J, Höschl C. eds. 1. vyd. Praha: AMEPRA s.r.o. (Academia Medica Pragensis), 2004, s. 47-65.

146) Selemon LD, Rajkowska G, Goldmanrakis PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex - a morphometric analysis of prefrontal area-9 and occipital area-17. Arch Gen Psychiat 1995; 52:805-818.

147) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: Application of a three-dimensional, stereologic counting method. J Comp Neurol 1998; 392:402-412.

148) Shaw P, Pilowsky LS. Probing cortical sites of antipsychotic drug action with in vivo receptor imaging. Behav Neurol. 2000;12(1-2):3-9.

- 149) Sheppard G, Gruzelier J, Manchanda R, Hirsch SR, Wise R, Frackowiak R, Jones T. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983;2:(8365-66): 1448-52.
- 150) Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, Murray R, McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiat* 2000; 157:1691-1693.
- 151) Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiat*. 2000; 57:1033-1038.
- 152) Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiat* 2004;185:516-7.
- 153) Shulman RG: Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiat* 2001;158:11-20.
- 154) Schroder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Lohr J, Tang C, Wu J, Potkin SG. Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;19:41-53.
- 155) Seeman P, Corbett R, Nam D, Van Tol HH. Dopamine and serotonin receptors: amino acid sequences, and clinical role in neuroleptic parkinsonism. *Jpn J Pharmacol*. 1996; 71(3):187-204.
- 156) Siegel BV JR., Buchsbaum MS, Bunney WE JR, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150: 1325–36.
- 157) Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, Grassi F, Bettinardi V, Frackowiak RS, Fazio F. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage*. 1999;9:63-80.
- 158) Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, Mckenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378,176-179.
- 159) Schwartz WJ, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink DJ, Gainer H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* 1979; 205:723–725.
- 160) Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations

of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 1;46(5):600-15.

161) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28(5):897–916.

162) Spain B. Eyelid conditioning and arousal in schizophrenic and normal subjects. *J Abnorm Psychol* 1966;4:260–266

163) 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 I-123 Imp Spect. *Eur Arch Psy Clin N* 1993;242:257-261.

164) Szechtman H, Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD, Cleghorn JM. Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45:523-32.

165) Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Thieme, New York, 1988.

166) Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:306–313.

167) Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:522–530.

168) Vita A, Bressi S, Perani D, Invernizzi G, Giobbio GM, Dieci M, Garbarini M, Del Sole A, Fazio F. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiat* 1995;152:876-882.

169) Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 564-571.

170) Wolkin A, Sanfilippo M, Duncan E, Angrist B, Wolf AP, Cooper TB. Blunted change in cerebral glucose utilization after haloperidol treatment in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*. 1996;153: 346-354.

171) Volkow ND, Wolf AP, Vangelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R, Gomezmont F. Phenomenological correlates of metabolic-activity in 18 patients with chronic-schizophrenia. *Am J of Psychiat* 1987;144:151-158.

- 172) Volkow ND, Levy A, Brodie JD, Wolf AP, Cancro R, Van Gelder P. Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:686–688..
- 173) Volkow ND, Rosen B, Farde L. Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:2787-8
- 174) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43:114-125.
- 175) Weinberger DR: The biological basis of schizophrenia: new directions. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 10:22–27.
- 176) 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.
- 177) Wiesel FA, Wik G, Sjogren I, Blomqvist G, Greitz T, Stone-Elander S. Regional brain glucose metabolism in drug free schizophrenic patients and clinical correlates. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;76(6):628-41.
- 177) Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport.* 1998; 1;9(8):1895-9.
- 178) Woodruff P, Brammer M, Mellers J, Wright I, Bullmore E, Williams S. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 1995;346:1035.
- 179) Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossell S, David AS, McGuire PK, Murray RM. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiat* 1997;154:1676-1682.
- 180) Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc'H C, Maziere B, Paillere-Martinot ML. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001;179:503-8.

## SEZNAM PUBLIKACÍ:

### 1) Publikace in extenso s impakt faktorem, vztahující se k předkládané disertační práci

**Kopeček M**, Hoschl C, Hájek T. Selectivity of atypical antipsychotic. Br. J. Psychiatr, 9:2002, 534-535. IF 4.374

**Kopeček M**, Bareš M, Švarc J, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose amisulpride. Neuro Endocrinol Lett. 2004;25(6):419-22. IF 1.048

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, **Kopecek M**, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. CNS Drugs, 2006;20(5):389-409. IF 3.671

Novak T, Horacek J, Mohr P, **Kopecek M**, Klírova M, Rodriguez M, Španiel F, Dockery C, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results. Neuroendocrinol Lett. 2006 Apr 25;27(1-2):209-213. IF 1.008

### 2) Publikace in extenso s impakt faktorem, vztahující se k předkládané disertační práci v recenzním řízení

**Kopeček M**, Španiel F, Novák T, Horáček J, Tišlerová B, Höschl C, Bělohlávek O. <sup>18</sup>FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. Neuro Endocrinol Lett. IF 1.008

Horáček J, Brunovský M, Novák T, Dockery C, **Kopeček M**, Španiel F, Škrdlantová L, Höschl C. The Effect of Low-frequency rTMS on Regional Brain Metabolism (18FDG PET) and LORETA in Schizophrenic Patients with Auditory Hallucinations. Journal of Neural Transmission. IF 2.544

### 3) Vydané in extenso publikace bez impakt faktoru vztahující se k předkládané disertační práci

**Kopeček M**. Funkční zobrazovací metody v neuropsychiatrii: metody, možnosti a omezení. Psychiatrie 2001, 2, 87-94.

**Kopeček M**. Zobrazovací metody v psychiatrii. Psychiatrie 2001, (Suppl. 3): 23-28.

Horáček J, **Kopeček M**, Linhartová L., Bělohlávek O, Janeba D., Španiel F, Hájek T. Regionální metabolismus mozku a příznaky schizofrenie. Studie pozitronové emisní tomografie (PET). Psychiatrie 2001, (Suppl. 3): 32-36.



**Kopeček M**, Horáček J, Závěšická L, Španiel F, Hájek T, Bělohlávek O, Paclt I. Regionální vychytávání glukózy (<sup>18</sup>FDG-PET) u pacientů s 1. epizodou schizofrenie. *Psychiatrie* 2003, (Suppl. 3):10-13.

Horáček J, **Kopeček M**, Beránek M, Španiel F, Škrdlantová L; Mohr P, Preiss, M, Rodriguez M. The functional association between COMT gene polymorphism and visual attention in schizophrenic psychosis. *Psychiatrie*. 2003;7(Suppl. 3):14-17.

Horáček J, Brunovský M, **Kopeček M**, Španiel F, Mohr P, Rodriguez M, Serifertová D, Novák T, Bělohlávek O. Chronické akustické verbální halucinace při temporální epilepsii. Kasuistická studie EEG, qEEG a <sup>18</sup>FDG PET. *Psychiatrie*. 2004; 3:225-230.

Horáček J, **Kopeček M**, Španiel F, Mohr P, Dockery C, Seifertová D, Bělohlávek O. Resting regional brain metabolism in schizophrenia. <sup>18</sup>FDG PET study. *Psychiatrie*; 2004 8 (Suppl.3):43-50.

**Kopeček M**, Brunovsky M, Bares M, Spaniel F, Novak T, Dockery C, Horacek J. Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Individual Patients with Non-Quantitative <sup>18</sup>FDG PET and qEEG (LORETA). *Psychiatrie* 2005;9(3):56-63.

#### 4) Další publikace in extenso s či bez IF

**Kopeček M**, Mohr P, Novak T. Sedative effects of low-dose risperidone in GAD patients and risk of drug interactions. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006 (přijato, v tisku). IF 5.038

Bares M, Brunovsky M, **Kopeček M**, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, Höschl C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *Journal of Psychiatric Research*. 2006 (přijato, v tisku). IF 3.301

Hajek T, **Kopeček M**, Preiss M, Alda M, Hoschl C. Prospective study of hippocampal volume and function in human subjects treated with corticosteroids. *Eur Psychiat*. 2006;21(2):123-8. IF 1.273

**Kopeček M**, Bares M, Mohr P. Ziprasidone-Induced Galactorrhea: A Case Report. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(1):69-70. IF 1.008

**Kopeček M**, Bares M, Horacek J. Letter to the Editor. Normalization of Hyperprolactinaemie after Withdrawal of a Low Dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(4):320. IF 1.008

**Kopeček M**, Hajek T. Letter to the Editor. Fronto-Cerebellar Loop and Declines in the Performance Intelligence Scale. *The Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005;59:746. IF 0.908

Horacek J, Zavesicka L, Tintera F, Dockery C, Platilova V, **Kopeček M**, Spaniel F, Bubenikova V, Höschl C. The effect of tryptophan depletion on brain activation measured by fMRI during the stroop Test in healthy subjects. *Physiol Res*. 2005;54(2):235-244. IF 1.806

Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, Lukavsky J, **Kopeček M**, Preiss M, Novak T, Hoschl C. The Influence of Low-Frequency Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Memory for Words but not for Faces. *Physiol Res.* 2005;54(1):123-128. IF 1.806

Praško J, Horáček J, Záleský R, **Kopeček M**, Novák T, Pašková B, Škrdlantová B, Bělohávek O, Höschl C. The change of regional brain metabolism (<sup>18</sup>FDG PET) in Panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(5):340-8. IF 1.048

**Kopeček M**, Bareš M, Brunovský M, Horáček J. <sup>18</sup>FDG PET imaging of chronic depersonalization and derealization syndrome. A case study. Chronický syndrom depersonalizace a derealizace v obraze <sup>18</sup>FDG PET kazuistika. *Psychiatrie* 2004, 8(4)321-325.

Bareš M, **Kopeček M**, Brunovský M, Horáček J. Kazuistika pacientky trpící muzikálními halucinacemi a obsedantně kompulzivní poruchou Individulizované <sup>18</sup>FDG PET - statistické parametrické mapování a rTMS. *Psychiatrie* 2005;9(1):40-45.

**Kopeček M**, Bareš M, Horáček J. Odpověď na rTMS v závislosti na mozkovém metabolismu u pacientky s depresivní poruchou. *Psychiatrie* 2005;9(4):317-320.

##### 5) Kapitoly v knihách:

**Kopeček M**. Jak se vyznat v medicínských informacích ? Kapitola v knize Höschl C., Libiger J., Švestka J. *Psychiatrie*. Tigris Praha 2002; str. 248-9.

Horáček J., **Kopeček M.**, Španiel F., Hájek T. Zobrazovací metody. Kapitola v knize Höschl C., Libiger J., Švestka J. *Psychiatrie*. Tigris Praha 2002; 266-275.

**Kopeček M**, Bareš M, Horáček J, Škrdlantová L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) In: eds. Seifertová D, Praško J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch*. Academia medica Pragensis 2004: Praha: str. 420-424.

Praško J, Záleský R, Herman E, Hovorka J, Pašková B, **Kopeček M**. Panická porucha In: eds. Seifertová D, Praško J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch*. Academia medica Pragensis 2004: Praha: pp. 140 – 161.

**Kopeček M**. Kognitivní efekt antidepressiv. In Preiss M., Kučerová H. *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha. Grada. v tisku.

## 6) Vybrané abstrakty přednášek a posterů

Libiger J., **Kopeček M.**, Urban A., Kupka K. The Role of (99Tc-HMPAO) Measurements in the Assessment of a Psychiatric Patients. 10<sup>th</sup> Congress of The Association of European Psychiatrists. November 1, 2000 Prague. European Psychiatry 2000; 15, Suppl 2: 315.

**Kopeček M.**, Horáček J, Španiel F, Bělohávek O, Janeba D, Závěšická L, Hájek T Positron Emission Tomography (PET) and schizophrenia. X. International Congress of the Czech and Slovak Neurochemical Society. Častá, Slovakia, June 1-5, 2002.

**Kopeček M.**, Horáček J, Závěšická L., Bělohávek O, Paclt I, Španiel F. Brain glucose uptake before and after risperidone treatment in patients with the first episode of schizophrenia. Poster presented in 16<sup>th</sup> Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, September 20-24, 2003, Prague, Czech Republic.

**Kopeček M.**, Španiel F, Bělohávek O, Paclt I, Horáček J. Cortico-Cerebellar Hypermetabolism in Patients with Schizophrenia. Poster presented in The 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June – 3 July, Vienna, Austria. The World Journal of Biological Psychiatry 2005;6(Suppl 1):245.

**Kopeček M.**, Španiel F, Paclt I, Horáček J. The group and individualised PET SPM analysis in antipsychotic naive patients with first – episode schizophrenia. Poster presented in The 2nd Annual meeting of: The AEP section of Neuroimaging. Brochure. Berlin, 26-27 May 2005. <http://www.aep.lu/about/sections/Neuroimaging%20Section/Abstract%20Book.pdf>

Novák T, Horáček J, **Kopeček M.**, Španiel F. Effect of rTMS on auditory hallucinations. Poster at 14th European Congress of Psychiatry, AEP, 4-8. 3. 2006, Nice, France European Psychiatry 2006 (Suppl.1):S197.