



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Psychiatrické centrum Praha

Štěpán Matoška

Neuronavigace v psychiatrii
Neuronavigation in Psychiatry

Diplomová práce

Praha, červen 2007

Autor práce: Štěpán Matoška

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Jiří HORÁČEK, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby: 27. 6. 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 17.června 2006

Štěpán Matoška

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval za laskavou spolupráci, motivaci a inspiraci váženému panu Doc. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D.

Dále bych rád poděkoval rodičům a bratrovi za jejich praktickou pomoc a cennou podporu, které se mi každodenně dostává.

V neposlední řadě jsem velmi vděčný své přítelkyni Katy za její láskyplnou podporu.

Zvláštní poděkování na závěr patří všem našim dobrovolníkům, bez jejichž účasti by studie nebyla možná.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. TEORETICKÁ ČÁST	7
1.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace.....	7
1.1.1 Principy stimulace.....	7
1.1.2 „Single stimulus“ a „repetitive“ TMS.....	9
1.1.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky TMS.....	9
1.2 POUŽITÍ RTMS.....	10
1.2.1 Terapeutické použití rTMS v psychiatrii.....	10
1.2.2 Další studie hodnotící účinnost rTMS v některých jiných psychiatrických indikacích..	13
1.3 STEREOTAKTICKÁ NEURONAVIGACE RTMS V PSYCHIATRII.....	14
1.3.1 Postupy klasického cílení rTMS cívkou bez neuronavigace.....	15
1.3.2 Stereotaktické neuronavigace v rTMS.....	16
1.3.3 Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS.....	17
1.3.4 Využití funkčního zobrazení mozku při bezrámové stereotaktické neuronavigaci.....	19
1.3.5 Výsledky klinických studií rTMS za použití neuronavigační techniky.....	19
1.4 SCHIZOFRENIE A HALUCINACE JAKO CÍLE RTMS TERAPIE.....	21
2. PRAKTICKÁ ČÁST	22
POUŽITÍ NEURONAVIGACE V OVLIVNĚNÍ VIZUÁLNÍHO KORTEXU POMOCÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE	22
2.1 CÍL PRÁCE.....	22
2.2 TEORETICKÉ PODKLADY STUDIE.....	22
2.3 METODIKA.....	23
2.4 VÝSLEDKY.....	23
ZÁVĚR	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
SOUHRN	28
SUMMARY	29
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	30
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	32
PŘÍLOHY	33

Úvod

Téma své diplomové práce Neuronavigace v psychiatrii jsem si vybral na základě svého dlouholetého zájmu o obor psychiatrie a zároveň jsem uvítal možnost poznat práci na špičkovém vědeckém pracovišti v Psychiatrickém centru Praha.

1. Teoretická část

1.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní metodou ovlivňování excitability tkáně mozkové kůry, které se od poloviny 80. let minulého století dostává stále větší pozornosti (Wassermann 2001, Barker 1985).

Svými unikátními vlastnostmi umožňuje centrální nervový systém (CNS) zkoumat a v případě poruchy do něj i léčebně zasahovat.

1.1.1 Principy stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je modalitou, která se v psychiatrii a neurologii používá k modulaci vzrušivosti nervové tkáně.

Vytvořením pulsu magnetického pole o velmi vysoké intenzitě 1–2 T dochází během krátké doby 100–200 mikrosekund prostřednictvím mechanismu Faradayovy indukce k vzniku elektrického pole na neuronálních membránách a k změnám transmembránového elektrochemického potenciálu, který přímo souvisí s funkcí nervové tkáně. Při změně dostatečně velké a rychlé a při správné orientaci vyvolává magnetické pole akční potenciál, který se šíří axonem k efektoru.

Mechanismus, jakým rTMS na mozkovou tkáň působí, není vlastně znám. Wassermann (Wassermann 2001) vypisuje ve svém přehledu studie popisující ovlivnění systému monoaminů, modulaci beta-adrenergických receptorů, serotoninergních receptorů, ovlivnění exprese jistých genů aj. Šíře, kterou experimenty zaujímají, spíše než rozsah našich znalostí odráží bezradnost, s jakou k fenoménu účinku rTMS přistupujeme. Někteří autoři efekt volně asociují s mechanismy dlouhodobé potenciace (LTP) a synaptické deprese (Weiss 1997). Jisté pochyby však vyvolávají studie na zvířatech, ve kterých se LTP objevuje až při několikasekundové aplikaci frekvencí 50 Hz a více. Stejně parametry by u člověka zapříčinily konvulze, proto se neužívají (Keller 1991).

Zajímavé je srovnání TMS s elektrokonvulzivní léčbou (ECT), jednou z již etablovaných modalit terapie afektivních poruch. V obou případech je účinek zprostředkován přesunem elektrického náboje v nervové tkáni. TMS má oproti starší technice výhodu, obchází vysokou impedanci kůže, lebky a mozkových plen, která má za následek jejich významné tepelné zatížení při ECT. Energie potřebná k ovlivnění mozkové tkáně je tak nesrovnatelně menší, ústí v prakticky bezbolestnou aplikaci a mnohem menší výskyt a užší spektrum nežádoucích účinků. (Hasey 2001)

Přestože pokusy vytvořit první elektromagnetický stimulátor se datují zpět až do devatenáctého století, prvním opravdu fungujícím přístrojem byl TMS nástroj sestrojený Anthony Barkerem na univerzitě v Sheffieldu. Původně byl užíván jako neurodiagnostický nástroj, protože byl schopen vyvolat evokované potenciály aktivací motorického kortexu (Barker 1985).

Po jistých technických inovacích se TMS uplatňuje v mapování korových funkcí, jako je paměť (Pascual-Leone 1996), zrak (Paus 1997) a motorika (Cohen 1989).

V roce 1993 byla TMS poprvé užita v otevřené studii k terapii deprese (Hoflich 1993), která se v současné době zdá být nejslibnější oblastí pro budoucí využití. Přes rostoucí množství studií o účinnosti rTMS zde stále existuje jistá kontraverze. Systematický *evidence-based* přehled *Cochrane Reviews* nedokázal v meta-analýze prokázat dostatečně robustní efekt (Martin 2003), zatímco jiné meta-analýzy (Burt 2002) ano. Objevují se náznaky, které ukazují možné užití u manické fáze bipolární poruchy (Grisaru 1998).

Pravděpodobný je příznivý léčebný efekt u Parkinsonovy choroby (Mally 1999), rýsují se nové aplikace u Tourettova syndromu (George 2001), zkoumá se přínos TMS pro terapii OCD (Greenberg 2000), rTMS tlumí sluchové halucinace u psychotiků, které byly dosud rezistentní na farmakoterapii (Hoffman 2003). Budoucí využití je tedy v principu značně široké.

1.1.2 „Single stimulus“ a „repetitive“ TMS

Vývoj TMS úzce sledoval technologické možnosti. Sylvanus P. Thompson v roce 1910 sestrojil magnetický stimulátor, který dokázal vybudit záblesky na sítnici, nicméně zařízení neprodukovalo intenzitu pole dostatečnou ke stimulaci tkáně nervové. Barkerovo zařízení bylo první schopné takového prahu dosáhnout v korových oblastech mozku, ale mělo jistou nevýhodu, generovalo jen jednotlivé pulsy. Rychle se rozšířilo v neurologii, techniky *single-stimulus* se používá k elektrofyziologickým studiím. Léčebný potenciál TMS byl *de facto* objeven až na začátku 90. let minulého století, kdy byla k dispozici zařízení pro **repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci**, čili stimulatory schopné opakovat pulsy až do frekvence současných 100 hertzů. (Hasey 2000)

rTMS má rozdílné, takřka protichůdné účinky v různých frekvenčních pásmech. **Vysokofrekvenční rTMS** s frekvencemi nad 5 hertzů má aktivující efekt na mozkovou kůru a akutně zvyšuje MEP po stimulaci motorického kortexu (Pascual-Leone 1994). Naopak **nízkofrekvenční rTMS**, za kterou se obvykle považuje stimulační frekvence pod 1 hertz, snižuje aktivitu a excitabilitu (Chen 1997). Odpovídajícím způsobem reaguje i krevní řečiště, pozorujeme pokles krevního průtoku v dané oblasti a korespondující změny po léčbě (Nadeau 2002).

1.1.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky TMS

Jako každá jiná metoda má TMS své kontraindikace. Magnetické pole poškozuje srdeční pacemakery a jiné implantované lékařské přístroje. Na překážku bývají kovové předměty v hlavě (např. cévní svorky), které se účinkem magnetického pole zahřívají a pohybují. TMS aplikovaná v bezprostředně po sobě jdoucí pulsech (rTMS) může vyvolávat epileptiformní záchvaty. V literatuře bylo do roku 1996 popsáno 7 případů (Wassermann 1996). Také v naší studii patřila epilepsie (i v anamnéze) k vylučovacím kritériím. Pro úplnost je však nezbytné doplnit, že nízkofrekvenční rTMS v experimentálních podmínkách tlumí excitabilitu mozkového kortexu a snižuje pravděpodobnost vzniku konvulzí (Cincotta 2003). Díky tomu je předmětem výzkumu i na poli epilepsie.

Činnost stimulátorů je zatížena značným hlukem, literatura popisuje přechodné zvýšení sluchového prahu, pro jehož prevenci se aplikují zátky do uší. Relativně častým vedlejším účinkem bývá bolest hlavy, která ovšem nedosahuje velké intenzity a dobře odpovídá na běžná analgetika. Nevítanou komplikací může být přesmyk do hypománie při terapii deprese. Velmi vzácným nežádoucím účinkem je přechodná dysfázie, která nejspíše pochází z narušení funkce Brocových korových center u nevysokých gracilních žen. (Hasey 2001)

1.2 Použití rTMS

1.2.1 Terapeutické použití rTMS v psychiatrii

Práce přehledně uváděné v tabulce byly vybrány z databáze Medline použitím následujících slovních spojení: transcranial magnetic stimulation, treatment a therapy. Celý soubor je doplněn pracemi, které nejsou uváděny na Medlinu.

Původních prací hodnotících terapeutickou účinnost rTMS u psychiatrických pacientů je 23 (tab. č. 1, Markovič 2000). Z nich 21 hodnotí účinnost v léčbě deprese, jedna hodnotí účinnost u mánie a jedna u schizofrenie. U depresivních pacientů jsou výsledky léčby slibné. Především v zaslepených studiích je u pacientů léčených rTMS signifikantně výraznější zlepšení než v placebové skupině.

Tabulka č. 1: Klinické studie hodnotící terapeutický účinek rTMS v psychiatrických indikacích (Markovič 2000)

Autor	poč. pac.	Diagnóza	Místo aplikace rTMS	Terapeutická účinnost
1. Avery et al., 1999	6	Deprese rezistentní na terapii, velká deprese	Levá DLPFC	Zlepšení v skupině pacientů léčených rTMS na škalách -Hamilton DRS -Beck Depression Inventory

				-CGI
2. Cohen et al., 1999	6	Chronická schizofrenie s negativními příznaky	Tangenciálně na orbitální oblast v bodech odpovídajících C3 a C4 na EEG	-signifikantní zlepšení na škále PANSS -negativní příznaky
3. Dohra et al., 1998	?	Poruchy spánku u deprese	?	-nástup REM spánku po aplikaci rTMS byl oddálený v průměru o 17 minut -došlo k prodloužení trvání nonREM-REM spánkového cyklu
4. Conca et al., 1996	24	Velká deprese	Levá DLPFC	59% zlepšení na HDRS
5. Figiel et al., 1998	56	Refrakterní deprese	Levá DLPFC	Léčba byla dobře tolerovaná, 42% respondérů, 56% u mladých pacientů a 23% u starších pacientů
6. Georgie et al., 1995	6	Deprese rezistentní na medikamentózní léčbu	Levá DLPFC	Signifikantní zlepšení na HDRS 26%
7. Georgie et al., 1997	12	Deprese	Levá DLPFC	-žádné vedlejší účinky -signifikantní zlepšení na Hamilton Depression Rating Scale (17%) oproti placebové skupině
8. Grisaru et al., 1994	10	Deprese	vertex	?
9. Grisaru et al., 1998	30	Mánie	16 pacientů nad levou DLPFC a 14 pacientů nad pravou DLPFC	Větší zlepšení při aplikaci nad pravou hemisférou než při aplikaci nad levou -Mania Scale -BPRS -CGI
10. Grunhaus et al., 1998	16	Deprese	Levá DLPFC	?
11. Hoflich et al., 1993	2	Deprese	vertex	?
12. Klein et al.,	14	Deprese	?	31% zlepšení na

1997				HDRS
13. Klein et al., 1999	71	Deprese	Pravá DLPFC	50% zlepšení na HDRS
14. Kolbinger et al., 1995	5	Deprese	vertex	34% zlepšení na HDRS
15. Loo et al., 1999	18	Deprese rezistentní na léčbu	Levá DLPFC	-23% zlepšení na HDRS -po 4 týdnech léčby bylo použití rTMS bezpečné
16. Menkes et al., 1999	14	Velká deprese	SFrTMS (slow frequency) nad pravou frontální oblastí	-žádné vedlejší účinky -zlepšení na Hamilton Depression rating Scale, Beck Depression Inventory
17. Nahas et al., 1998	10	Deprese	Levá DLPFC	44%, 28% a 24% zlepšení na HDRS v třech skupinách pacientů
18. Nahas et al., 1999	1	Těhotná pacientka v druhém trimestru s depresí DSM-IV a anxiétou	?	Úspěšné odstranění deprese a anxiety
19. Padberg et al., 1998	6	Deprese	Levá DLPFC	?
20. Pascual-Leone et al., 1996	17	Deprese rezistentní na medikamentózní léčbu	Levá DLPFC	-žádné nežádoucí účinky, signifikantní zlepšení na škále HDRS (45%) a při vlastním hodnocení Beckova dotazníku
21. Pridmore, 1999	12	Deprese	?	U 6ti pacientů došlo k normalizaci
22. Reid a Pridmore, 1999	1	Velká depresivní porucha	?	-žádné vedlejší účinky -zlepšení na škále Psychiatric Rating Scale -negativní dexametazonový supresní test po léčbě r TMS
23. Triggs et al., 1999	10	Deprese rezistentní	Levá DLPFC	-žádné vedlejší účinky

		na léčbu		-zlepšení na škále Hamilton Rating Scale, Beck Depression Inventory -snížení prahu pro motorické evokované potenciály
--	--	----------	--	--

Z neurologických indikací je nejčastější terapeutické použití rTMS v souvislosti s diagnózou epilepsie, anebo při sledování konvulzí, celkem 8 prací. Další 4 práce se zabývají použitím ve výzkumu terapeutických účinků na Parkinsonovu nemoc, 6 prací mapováním různých mozkových funkcí, 2 práce účinností u hemifaciálních spazmů, 2 práce u sclerosis multiplex, jedna u kortikobazální degenerace, jedna u demyelinizační neuropathie a jedna u motorické inhibice u Tourettova onemocnění (Michelucci 1996, Mally 1999).

1.2.2 Další studie hodnotící účinnost rTMS v některých jiných psychiatrických indikacích

Účinky rTMS na OCD (Obsessive-Compulsive Disorder) sledoval Greenberg et al. S použitím parametrů stimulace jako v pracích u depresivních pacientů (80 % motorického prahu, 20 Hz po dobu 2 s v průběhu 1 minuty opakovaně po dobu 20 minut) aplikoval rTMS u 12 pacientů s OCD. Pacienty rozdělil do skupin podle stimulace jednotlivých oblastí mozku. Stimuloval pravou a levou prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry. V skupině pacientů u kterých byla stimulovaná pravá laterální prefrontální oblast došlo k snížení kompulzivního nutkání, tento účinek přetrvával ještě 8 hodin po stimulaci. U pacientů u kterých byla stimulovaná levá prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry nedošlo k žádnému zlepšení příznaků onemocnění (Greenberg et al., 1995; Greenberg et al., 1997).

Při aplikaci rTMS o frekvenci 1 Hz nad pravou frontální oblastí kůry došlo k zlepšení u dvou pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (McCann et al., 1998). A Grisaru et al. stimuloval motorickou kůru u 10 pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou a sledoval u nich snížení anxiety (Grisaru et al., 1998b).

U třech schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi došlo po aplikaci pomalé rTMS nad levou temporální kůrou k redukci halucinací (Hoffman et al., 1998).

Vliv rTMS na náladu u zdravých dobrovolníků byl hodnocený v třech studiích. Výsledky těchto studií ukázali, že stimulace levé DLPFC přechodně mírně zvyšuje vlastní hodnocení nárůstu smutku, zatímco stimulace pravé DLPFC mírně zvyšuje vlastní hodnocení nárůstu prožívání pocitu štěstí (George et al., 1996a; Pascua-Leone et al., 1996b; Martin et al., 1997).

1.3 Stereotaktická neuronavigace rTMS – princip a použití v psychiatrii

Jak již bylo výše řečeno, základní princip TMS spočívá v administraci krátkých pulzů silného magnetického pole, které dále indukují sekundární elektrické proudy v omezeném objemu mozkové kůry.

Neurobiologický a klinický efekt rTMS je dán několika hlavními technickými parametry. Frekvence aplikovaných stimulů patří mezi rozhodující parametry stimulace. Vysokofrekvenční rTMS vede ke zvýšení kortikální excitability, nízkofrekvenční rTMS naopak vede k útlumu excitability. V závislosti na počtu aplikovaných pulzů (dálka stimulace) pak vysokofrekvenční rTMS indukuje dlouhodobý nárůst synaptického přenosu a nízkofrekvenční naopak přenos na synapsích oslabuje (Post et al., 2001).

Další proměnnou stimulace je intenzita magnetického pole, která se udává v % maximálního výkonu TMS přístroje. Individuální nastavení intenzity se stanovuje pomocí motorického prahu (MP), což je nejnižší intenzita TMS motorického kortexu schopná vyvolat malý motorický evokovaný potenciál (MEP) měřený EMG v cílovém svalu konkrétního jedince. Topografický efekt rTMS je pak závislý na síle magnetického pole, u standardních cívek s magnetickým polem kolem 2T dochází k ovlivnění do cca 2 cm³ tkáně mozku pod cívkou (George 2001).

Posledním parametrem je pak lokalizace korové stimulace (např. prefrontální kortex, motorická kůra apod.). Jedná se tedy o působení relativně

diskrétní, které je plně závislé na uložení cívky na povrchu hlavy. Vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě anatomie lebky i mozku byla právě nízká anatomická přesnost aplikace až donedávna hlavním limitujícím faktorem výzkumné i klinické aplikace rTMS. Řešení tohoto problému přináší technologie stereotaktické neuronavigace rTMS (a TMS). Její mechanismus a možnosti využití v kontextu předchozích postupů je obsahem tohoto sdělení.

1.3.1 Postupy klasického cílení rTMS cívky bez neuronavigace

Většina dosavadních neuropsychiatrických studií rTMS uplatňuje stále klasickou metodiku cílení cívky, jakými je lokalizace funkční, funkčně anatomická a anatomická. Tyto studie však neberou v potaz individuální anatomické rozměry mozku a klasické metody cílení rTMS cívky jsou pro řadu aplikací málo přesné a méně efektivní (Herwig et al., 2001b; Herwig et al., 2001a). Funkční lokalizace využívá stimulace oblasti, která vyvolá vizuálně nebo elektromyograficky detekovatelnou odpověď. Typickým příkladem je stimulace oblasti motorické kůry. Limitací této vcelku přesné metody je skutečnost, že ji lze aplikovat pouze při cílení na motorický kortex, který je pro psychiatrii málo atraktivní oblastí.

V psychiatrii naopak většinou potřebujeme zacílit terapii na vyšší asociační oblasti senzorické nebo na prefrontální supramodální kortex, tedy na části kůry, u kterých nelze okamžitě objektivně hodnotit odpověď a tím kontrolovat pozici cívky. Doposud se tedy většinou používá kompromisního řešení metodou funkčně anatomické lokalizace. Využívá se kombinace údajů o funkčně definované pozici nad motorickým kortexem (s odpovídající motorickou odpovědí) a anatomie povrchu hlavy. Příkladem je stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). K cílení na DLPFC se standardně nastavuje pozice cívky 5 cm rostrálně od oblasti motorické inervace pro m. abductor pollicis brevis. Tato metodika umožní najít dané místo jen s lobární přesností a její hlavní nevýhodou je, že nezohledňuje interindividuální anatomickou variabilitu lebky ani mozku léčených.

Další klasickou užívanou metodou k cílení rTMS cívkou je anatomická lokalizace, používaná zejména k cílení temporální oblasti k stimulaci pacientů se sluchovými halucinacemi. Metoda cílení cívkou využívá anatomicky definovaných orientačních bodů pro uložení EEG elektrod (10-20 svodové EEG), konkrétně ve středu mezi levou P3 a T3 (Hoffman et al., 2005). Výhodou této metodiky je zohlednění anatomické variability lebky, ale chybí zde informace funkční (motorická odpověď) a cílení neřeší anatomickou variabilitu mozku. Kompromisem by mohla být kombinace anatomického a funkčně anatomického cílení s využitím detekce místa motorické odpovědi a adjustací dalších parametrů posunu cívkou (např. frontálně na DLPFC) podle individuální velikosti hlavy. Metodicky nejpřesnější je však cílení pomocí stereotaktické neuronavigace, u které byla prokázána přesnost vysoce převyšující výše uvedené metodiky (Herwig et al., 2001b).

1.3.2 Stereotaktické neuronavigace v rTMS

Stereotaktická neuronavigace byla původně využívána v neurochirurgii a ORL k zaměření nádorů a cévních malformací při chirurgické intervenci. Využití neuronavigace k cílení rTMS terapie v psychiatrii umožňuje zdokonalení metodického postupu léčby za využití zobrazovacích a funkčně zobrazovacích technik. Jedná se o progresivní a zcela neinvazivní navigační technologii, která přesně a reprodukovatelně zacílí rTMS cívkou tak, že zobrazí polohu rTMS cívkou nad příslušnou anatomickou strukturu. Pro psychiatrii je dnes využívána výhradně tzv. bezrámová (frameless) neuronavigace, která nevyžaduje chirurgickou aplikaci zatěžujícího stereotaktického rámu a využívá výhradně orientaci podle viditelných koordinát na povrchu hlavy.

Neuronavigační přístroj se skládá ze tří základních komponent: infračervená kamera, triangulárně uspořádané kuličky s reflexním povrchem (tracker) a počítačovou řídicí jednotku se softwarem (Příloha č.1).

Princip metody spočívá v zachycení odrazu infračerveného světla z reflexních trackerů pomocí 3D kamerového systému. Software následně lokalizuje přesnou polohu středu trojúhelníků tvořených reflexními kuličkami

v 3D prostoru a vztáhne je k výsledku vyšetření např. magnetickou rezonancí, které je v některém z elektronických formátů pro zobrazení mozku uloženo v počítači. Reflexní kuličky jsou pak zaprvé připevněny k hlavě vyšetřovaného přichycením na speciálních brýlích či čelence a informují o poloze hlavy v prostoru. Druhý systém reflexních kuliček je součástí přídatného nástroje, jehož prostorová pozice je simultánně monitorována v prostoru kamerou a počítačem. Tímto nástrojem může být ukazovátka (pointer) nebo vlastní rTMS cívka. K tomu, aby kamera zachytila přesnou polohu klíčových objektů (hlava, pointer, cívka) v prostoru, je zapotřebí, aby každý z objektů nesl jiný vlastní detekční systém, který je definován vzdálenostmi 3 reflexních kuliček.

Obraz z magnetické rezonance provedené před rTMS použijeme pro označení těch vnějších anatomických struktur, které pak zaměříme pointerem na hlavě pacienta a nastavíme je jako body, podle kterých se orientujeme. Pomocí ukazovátka jsou například označeny oba tragusy a nasion, tedy body viditelné jak na pacientovi, tak na obrazu MR. Pozice ukazovátka je registrována a automaticky je propočítána jeho poloha vzhledem k referenčnímu rámci pozice reflexního trojúhelníku umístěného na hlavě pacienta. V tomto okamžiku je již na počítači automaticky v reálném čase zobrazována trajektorie ukazovátka na obraze MR, tedy nad mozkem pacienta.

V dalším kroku je pomocí reflexního systému registrována poloha kalibrované stimulační cívky (místo ukazovátka). Kamera pak během stimulace sleduje jak polohu hlavy, tak polohu stimulační cívky. Fixace cívky do držáku a opěrka pro hlavu umožní lékaři i pacientovi pohodlnou déletrvající stimulaci. Nicméně hlava vyšetřovaného zůstává během stimulace víceméně flexibilní, nemusí se pevně fixovat, protože poloha cívky je během celého průběhu stimulace kontrolována navigačním systémem.

1.3.3 Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS

Recentní studie demonstrují, že přesnost stereotaktického cílení rTMS cívky je v milimetrech. Jako signifikantní parametr byla zvolena například

přesnost reprodukce stanovení orientačních bodů na hlavě pacienta (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005). Studie prokázala, že maximální variabilita zobrazení lokalizace orientačních bodů mezi počátkem a koncem jedné stimulace byla 1,6 mm, mezi jednotlivými stimulacemi až 2,8 mm. Tato studie dokazuje, že neuronavigovaná rTMS je vysoce stabilní a dobře reprodukovatelná metoda, kterou lze použít k přesně topograficky cílené stimulaci.

Neuronavigační systém zaměřený podle vysokofrekvenčních strukturálně T1 vážených obrazů MR byl porovnán se standardní procedurou cílení cívkou (Herwig et al., 2001a). U 7 subjektů z 22 byla Brodmanova area 9 (DLPFC) cílena na stejné místo jako při klasickém použití funkčně anatomické lokalizace, ale u 15 stimulovaných se při funkčně anatomickém zaměření nalézalo centrum cívkou více dorsálně, tj. nad premotorickým kortexem. Hannula s kol. (2005) prokázal prostorovou přesnost neuronavigace a její možnost selektivní stimulace z obrazu MR. Ve studii poukazují autoři na přesnost stereotaktického neuronavigačního systému v cílení mozkových struktur podle obrazu z MR, která je řádově na úrovni milimetrů (Hannula et al., 2005).

V cílení cívkou je třeba počítat také s vlivem užití intenzity magnetického pole. Pomocí užití neuronavigačního systému byl prokázán vliv intenzity motorického prahu na odchylku v cílení cívkou (Herwig et al., 2002). Délkový rozdíl v předozadním směru mezi místem stimulace a místem plánovaným pro stimulaci je podle této studie závislý právě na užití intenzitě MP. Při zvyšování intenzity vzrůstala antero-posteriorní distance mezi oblastí skutečně stimulovanou a oblastí plánované stimulace. Podle T1 vážených obrazů z MR stimulovali autoři precentrální gyrus (motorickou oblast) intenzitou 120 % MP a prokázali rozdíl sledovaných parametrů v předozadním směru. Místo stimulace bylo posunuto dopředu oproti obrazu lokalizovanému z fMR. Při stimulaci o intenzitě 110% MP byl tento rozdíl menší, ale rovněž statisticky významný.

1.3.4 Využití funkčního zobrazení mozku při bezrámové stereotaktické neuronavigaci

Unikátní vlastností systému stereotaktické neuronavigace je možnost současné koregistrace výsledků dvou (i více) modalit zobrazení mozku. Koregistrace umožňuje překryv výsledku vyšetření magnetickou rezonancí například s výsledkem pozitronové emisní tomografie (PET), jednofotonové emisní tomografie (SPECT), s kontrasty z aktivace pomocí fMR nebo výsledků mapování mozku pomocí metod kvantifikovaného EEG (qEEG). V reálném čase pak můžeme sledovat pozici stimulační cívky nad anatomickým obrazem mozku i nad obrazem distribuce funkčních parametrů (například metabolismem mozku). Výsledky vyšetření funkčně zobrazovacími metodami u psychiatrických nemocných většinou nepřinášejí při nativním nebo vizuálním hodnocení obraz robustní patologie. Proto je s výhodou při koregistraci použít nikoliv nativní výsledek, ale až výsledek předzpracovaný pomocí statistických metod, které identifikují odlišnosti v metabolismu nebo perfuzi u nemocného srovnáním s populací kontrol. V Psychiatrickém centru Praha používají k tomuto účelu standardně metodiku individualizovaného Statistického parametrického mapování, SPM (Kopeček et al., 2005) (viz příloha č. 2 a 3).

1.3.5 Výsledky klinických studií rTMS za použití neuronavigační techniky

Stereotaktické cílení rTMS cívky měla v psychiatrii doposud minimální využití a k dispozici jsou pouze dvě kontrolované studie, které vykazují řadu metodických nedostatků. Obě uvedené studie užily ke stereotaktickému cílení cívky neuronavigační systém Brainsight Frameless.

Neuronavigace byla použita s cílením podle fMR v terapii pacientů se sluchovými halucinacemi pro terapii pomocí nízkofrekvenční rTMS (Schonfeldt-Lecuona et al., 2004). U 12 farmakologicky rezistentních pacientů byla stimulována oblast levého horního spánkového laloku (MR), nebo Brocova area (identifikovaná pomocí fMR). Jako neaktivní (sham) stimulace byla použita parietookcipitální oblast. Statistická analýza dat získaných z fMR byla zpracována

pomocí SPM analýzy. Parametry stimulace byly následující: 5denní stimulace, po 16 minutách, frekvence 1 Hz, 90 % individuálního MT. Intenzita halucinací byla porovnávána před začátkem série stimulací a po jejich skončení. Výsledky neprokázaly předpokládanou hypotézu úbytku symptomatiky po stereotaktické stimulaci levé Brocovy oblasti, či horního spánkového laloku. Přestože 4 z 12 stimulovaných v oblasti horního spánkového laloku pociťovali subjektivní zlepšení příznaků, nedosáhlo toto zlepšení statistické významnosti.

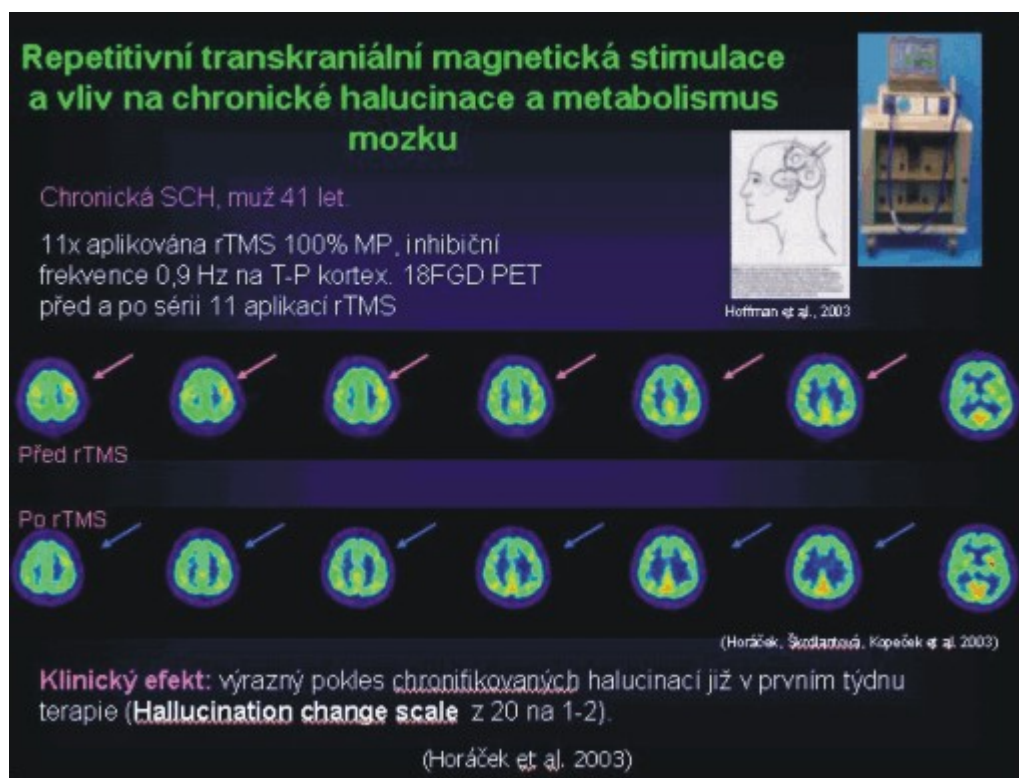
U 25 depresivních pacientů byl hodnocen antidepressivní efekt vysokofrekvenční (15 Hz, intenzita 110%, 10 dní) stimulace DLPFC navigované podle obrazu MR a zjištěného hypometabolismu DLPFC z vyšetření PET (Herwig et al., 2003). Kontrolní inaktivní “sham” stimulace byla cílena na parieto-okcipitální oblast (při jejíž stimulaci doposud nebyl prokázán antidepressivní efekt) s 90% MP. Autoři především předpokládali snížení hypometabolismu DLPFC po aktivní stimulaci. Do studie bylo zahrnuto 25 pacientů s příznaky splňujícími diagnostická kritéria pro těžkou depresi. Výsledky z vyšetření PET před stimulací byly zpracovány pouze analýzou oblastí zájmu (ROI). Po stimulaci bylo několik pacientů znovu vyšetřeno PET metodou, dodatečně zpracovanou SPM analýzou (statisticky parametrické mapování). Studie prokázala efekt skutečné stimulace rTMS vůči placebo stimulaci, neprokázala rozdíl mezi stimulací cílenou podle PET dat a stimulací cílenou podle anatomické lokalizace.

Obě výše uvedené studie užívající neuronavigaci rTMS cívkou prokázaly pouze použitelnost ve dvou psychiatrických indikacích, klinický efekt výrazněji neprokázaly. V případě studie první (Schonfeldt-Lecuona et al., 2004) může být důvodem malý počet pacientů, velmi krátká doba stimulace (5 dní) a především metodické inkonsistence (horní spánkový lalok a Brocovo centrum). Rovněž nebylo využito možnosti navigovat podle individuálních parametrů neurobiologie halucinací (např. fMR v okamžiku slyšení „hlasů“). Druhá studie (Herwig et al., 2003) netestovala přímo, zda má metoda neuronavigace lepší výsledky než klasická (funkčně anatomická) rTMS. Z 25 pacientů (přičemž zhruba polovina vyšetřovaných byla ve skupině kontrolní) 3 vyšetřování studii nedokončili a dalším třem byla v průběhu rTMS současně navyšována antidepressivní medikace.

1.4 Schizofrenie a halucinace jako cíle rTMS terapie

V Psychiatrickém centru Praha se ověřuje efektivita rTMS v léčbě pacientů, u kterých selhaly psychofarmaka v léčbě chronických sluchových halucinací (obr. č. 1).

Obrázek č. 1 Na obrázku je zobrazen přístroj rTMS (vpravo nahoře v rohu), místo přiložení cívky při ovlivnění chronických sluchových halucinací (obrázek vpravo nahoře) a dále metabolismus mozku před rTMS a po rTMS. U pacienta, který přes dlouhodobé užívání psychofarmak trpěl přes 20 let nepříjemnými sluchovými halucinacemi byla aplikována rTMS. Před aplikací rTMS je na obrázcích z PET vidět zvýšený metabolismus (červená skvrna označená růžovou šipkou) v oblasti levé čelně-temeno-spánkové korové oblasti. Již po třech aplikacích rTMS došlo k vymizení chronických sluchových halucinací. Modré šipky označují oblasti, kde byl dříve zvýšený metabolismus a po 11 aplikacích rTMS došlo k normalizaci metabolismu (červená skvrna zmizela a na jejím místě je vidět žlutá a zelená barva).



2. Praktická část

Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního kortexu pomocí transkraniální magnetické stimulace

Cíl práce

Cílem naší práce bylo zjištění závislosti mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény. Dále zjištění závislosti motorického prahu i fosfénového prahu na vzdálenosti cívky od povrchu hlavy.

Hlavním cílem pak bylo vytvoření metodiky pro hodnocení motorického prahu a fosfénového prahu v klinické populaci nemocných s halucinacemi.

Teoretické podklady studie

Mezi parametry transkraniální magnetické stimulace patří intenzita magnetického pole. Ta se stanovuje individuálně pomocí motorického prahu. Motorický práh (MP) je nejnižší intenzita schopná vyvolat malý motorický evokovaný potenciál v cílovém svalu. MP závisí na excitabilitě kortexu a na vzdálenosti ohniska cívky.

Mezi další parametry TMS lze zařadit lokalizaci korové stimulace. Velká variabilita anatomie mozku a lebky zapříčiňuje nízkou anatomickou přesnost stimulace. Tento problém jsme vyřešili již zmíněnou neuronavigací TMS.

Při naší studii jsme u zdravých dobrovolníků stimulovali vizuální kortex a vyvolávali fosfény. Fosfény jsou elementární zrakové halucinace (jiskření, záblesky před očima vyvolané mechanickou, elektrickou nebo magnetickou stimulací retiny nebo vizuálního kortexu). Fosfénový práh (FP) je minimální intenzita stimulace potřebná k vyvolání fosfénů při aplikaci TMS pulzu na okcipitální kortex.

Metodika

U všech zdravých dobrovolníků jsme měli vyšetření magnetickou rezonancí mozku a vypracovali jsme 3D model mozku pomocí systému Brainsight Frameless. Dalším bodem bylo stanovení motorického prahu neuronavigačního systému Brainsight Frameless, hodnotě v % výkonu stimulatoru (Magstim Rapid). Motorickým prahem jsme určili motorickou odpověď na m. abductor pollicis brevis lateralis dexter, která odpovídala nejnižší stimulační aktivitě, která z deseti jednotlivých impulsů povede k nejméně pěti motorickým potenciálům.

Poté jsme u zdravých dobrovolníků stanovovali fosfénový práh (FP). Pomocí double pulsů s odstupem 50 ms jsme vyhledali v oblasti sulcu calcarinus místo s nejčastějším výskytem fosfénů a následně stimulovali jednotlivými pulsy TMS. Indukce double pulsy je snazší pro registraci fosfénů pokusným subjektem. Fosfénový práh v % výkonu stimulatoru jsme určili jako nejnižší stimulační aktivitu, která z pěti jednotlivých impulsů povede nejméně k třem fosfénům („záblesk v levé části zorného pole).

Na závěr jsme měřili vzdálenosti středu cívky od povrchu kortexu.

SOUBOR: V naší studii jsme pracovali s jedenácti zdravými dobrovolníky, sedmi muži a čtyřmi ženami, jejichž průměrný věk byl 25,4 let. (s.d.= 2,8)

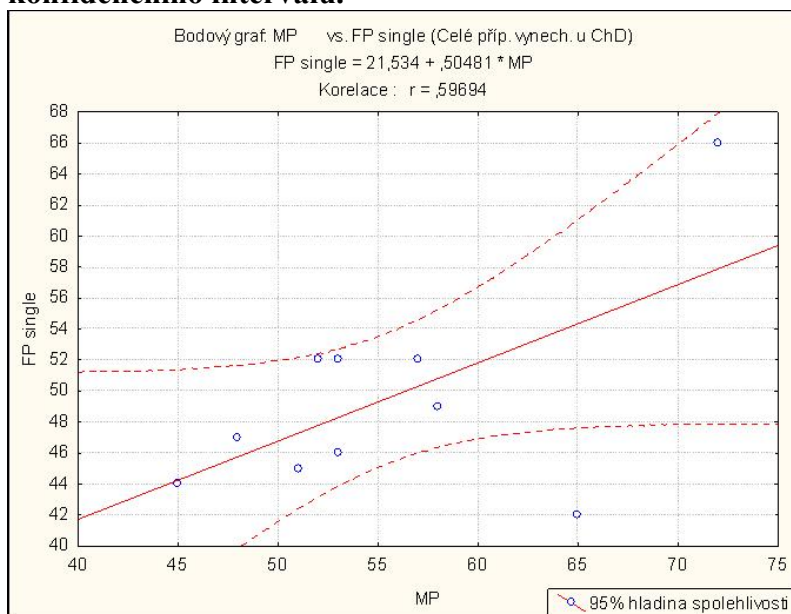
Výsledky

Naše studie byla dobrovolníky dobře tolerována a nevyskytly se žádné vedlejší účinky. Všechny prahy se podařilo u všech osob stanovit. S použitím Pearsonova korelačního koeficientu se nám podařilo zjistit závislost mezi MP a FPs, kdy při použití two tail $p=0,068$. Čili závislost mezi motorickým prahem a single pulzem pro fosfény je statisticky významná (viz tab. č. 2, graf č. 1 a 2).

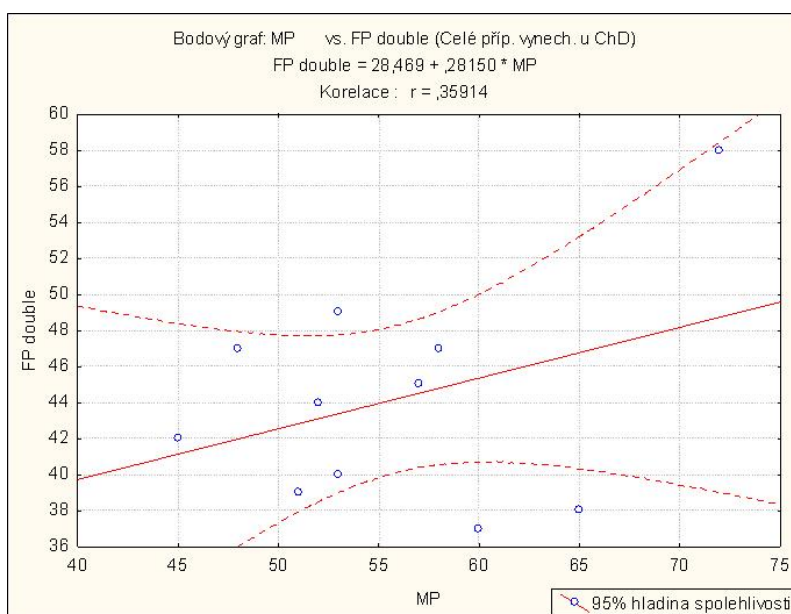
Tabulka č. 2 Zjištění závislosti mezi MP a FPs (Pearsonův korelační koeficient, two tail p)

	MP	FP double	FP single	MP distance	FP distance
MP	1,0000 p= ---	,3591 p=,278	,5969 p=,068	,2687 p=,453	-,2561 p=,475
FP double	,3591 p=,278	1,0000 p= ---	,9127 p=,000	-,2964 p=,406	,0378 p=,917
FP single	,5969 p=,068	,9127 p=,000	1,0000 p= ---	,0665 p=,865	-,1167 p=,765
MP distance	,2687 p=,453	-,2964 p=,406	,0665 p=,865	1,0000 p= ---	,1390 p=,702
FP distance	-,2561 p=,475	,0378 p=,917	-,1167 p=,765	,1390 p=,702	1,0000 p= ---

Graf č. 1: závislost mezi fosfénovým prahem při administraci jednotlivých pulsů a motorickým prahem. Přerušovaná čára určuje rozmezí konfidenčního intervalu.



Graf č. 2: závislost mezi FP double a motorickým prahem.



Dále byly testovány regresní modely, které testovaly závislost mezi FPs nebo FPd na jedné straně a MP na straně druhé bez a za zohlednění vzdálenosti cívky od povrchu kortexu. Bez zohlednění vzdálenosti cívky od povrchu mozku se podařilo najít model, který ukazoval statistickou významnost a za zohlednění vzdálenosti cívky od povrchu mozku se významnost ztrácí (viz tab. č. 3 a 4).

Tabulka č. 3 Regresní model bez zohlednění vzdálenosti cívky

FP single = 21,53 + 0,505 *MP	SD=5,79	p=0,0684
FP double = 28,47 + 0,282 *MP	SD=5,98	p=0,2780

Tabulka č. 4 Regresní model za zohlednění vzdálenosti cívky

	SD	p (MP)	p(F distance)
FP single = 18,75 + 0,53 *MP + 0,084 *FP distance	6,64	0,125210	0,909547
FP double = 23,1 + 0,309 *MP + 0,271 *FP distance	6,4	0,312639	0,712977

Závěr

Stereotaktická neuronavigace představuje průlom v možnosti cílení rTMS terapie v psychiatrii. Doposud je možné považovat za prokázanou vysokou neuroanatomickou přesnost této metody. Hlavní poznatky lze očekávat při použití koregistrace strukturálního MR a funkčně zobrazovacích technik. Klinický efekt čeká na definitivní průkaz efektivity v kvalitních studiích za použití a) individualizovaného cílení podle funkčního zobrazení, b) srovnáním s kontrolním souborem léčeným inaktivní (sham) rTMS, a konečně c) srovnáním s efektivitou nenavigované, ale aktivní rTMS.

V praktické části práce jsme ověřili metodiku hodnocení motorického a fosfénového prahu a zjistili závislost mezi MP a FP pomocí jednoho pulzu (FPs). Navržená a testovaná metodika bude použita k ověření základní hypotézy srovnáním skupiny kontrol a nemocných s halucinacemi.

Souhrn

Transkraniální magnetická stimulace je nadějnou metodou v léčbě neuropsychiatrických poruch. Hlavním metodickým nedostatkem byl problém nepřesného cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Stereotaktická neuronavigace je unikátní technologií, která umožňuje na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku zacílit rTMS cívku s vysokou anatomickou přesností. K optimálnímu cílení cívky je potřeba vyhodnotit individuální neuroanatomické parametry získané pomocí strukturálních (MR), nebo funkčně zobrazovacích metod (PET, SPECT, qEEG). Na podkladě výsledků těchto metod umožní neuronavigační systém zacílit magnetickou cívku nad předem definovanou nebo postiženou oblastí s vysokou přesností (mm). Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky, zohledňuje neuronavigace subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku umožňuje tak individuální přístup k léčbě.

V praktické části práce jsme ověřili metodiku hodnocení motorického a fosfénového prahu a zjistili závislost mezi MP a FP pomocí jednoho pulzu (FPs). Důležitým zjištěním bylo, že pro hodnocení vztahu MP a FP není nutné přidávat proměnnou vzdálenosti cívky od povrchu mozku.

Navržená metodika bude použita k ověření základní hypotézy srovnáním skupiny kontrol a nemocných s halucinacemi.

Summary

Transcranial Magnetic Stimulation is a new promising therapeutic method in the treatment of neuropsychiatric disorders. The main drawback to this technique so far had been the impossibility of precisely targeting of the rTMS coil at the given cortical area. The stereotactic neuronavigation is a unique technology enabling to target the coil with a high degree of anatomic accuracy based on the evaluation of the structural or functional neuroimaging of the brain. To achieve the optimal level of focus of the magnetic coil it is necessary to process individual neuroanatomic parameters gained using structural (MR) or function displaying methods (PET, SPECT, qEEG). Based on the data from these examinations, the neuronavigation system will enable us to directly point and focus the rTMS coil over a pre-defined or dysfunctional cortical region, with a high (millimeter) degree of precision. Compared with the other methods of targeting the rTMS coil, the neuronavigation takes into account specifically the subjective differences in individual brain parameters, allowing an individual approach to patient treatment.

In practical part of our study we have proved methodics of analysis of motor treshold and fosfen treshold. We have found out dependence between motor treshold and fosfen treshold by using method of single pulse. The important fact is that for analysing relation between motor treshold and fosfen treshold it is not important to add the parameter of distance between the coil and surface of the brain.

The designed methodics will be used to prove basic hypothesis by comparing results between patients with hallucination and control group.

Seznam použité literatury

GEORGE MS: Summary and future directions of therapeutic brain stimulation: neurostimulation and neuropsychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior* 2001;2:S95-S100.

GREENBERG BD et al.: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867-869.

HERWIG U et al: Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001a;50:58-61

HORÁČEK, J., ŠKRDLANTOVÁ, L., PAŠKOVÁ, B. et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) – influence on the brain metabolism. In: *The Neurosciences from Basic Research to Therapy*, 2003, s. 1161–1162.

HORÁČEK, J. a PAŠKOVÁ, B., ŠKRDLANTOVÁ, L. et al.: Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na metabolismus mozku (18FDG PET) u pacienta s obsedantně kompulzivní poruchou. Kazuistické pozorování. *Psychiatrie* 2003, vol. 7, no. 2, s. 123–125.

HORÁČEK, J., Poznatky o rTMS. [on-line]. Psychiatrické centrum Praha 2007, [cit. 25.6.2007] Dostupnost z

<http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH300/06markov.htm>

HÖSCHL C., LIBIGER J., ŠVESTKA J., *Psychiatrie*. Praha, TIGIS 2002. s. 267-268 a s. 342- 390. ISBN 80-900130-1-5.

KLÍROVÁ M. et a al. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. 2, s. 114-118

KOPEČEK, M., BAREŠ, M., HORÁČEK, J. et al.: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě farmakorezistentní deprese. Kazuistická série. *Psychiatrie* 2003, vol. 7, no. 3, s. 168–172.

MARKOVIČ, O.: Nové poznatky o repetitívnej transkraniálnej magnetickúj stimulácii. [on-line]. Praha: Psychiatrie 2000, [cit. 15.6.2007] Dostupnost z <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH300/06markov.htm>

WASSERMAN EM, LISANBY SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. Clin Neurophysiol 2001;112:1367-1377.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Tab. č. 1 Klinické studie hodnotící terapeutický účinek rTMS 10

Tabulka č. 2 Zjištění závislosti mezi MP a FPs (Pearsonův korelační koeficient, two tail p) 24

Tabulka č. 3 regresní model bez zohlednění vzdálenosti cívky 26

Tabulka č. 4 Regresní model za zohlednění vzdálenosti cívky 26

Obrázek č. 1 Efektivita rTMS v léčbě pacientů s chron. sluchovými halucinacemi 21

Graf č. 1 Regresní model- Bodový graf MP vs FP single 25

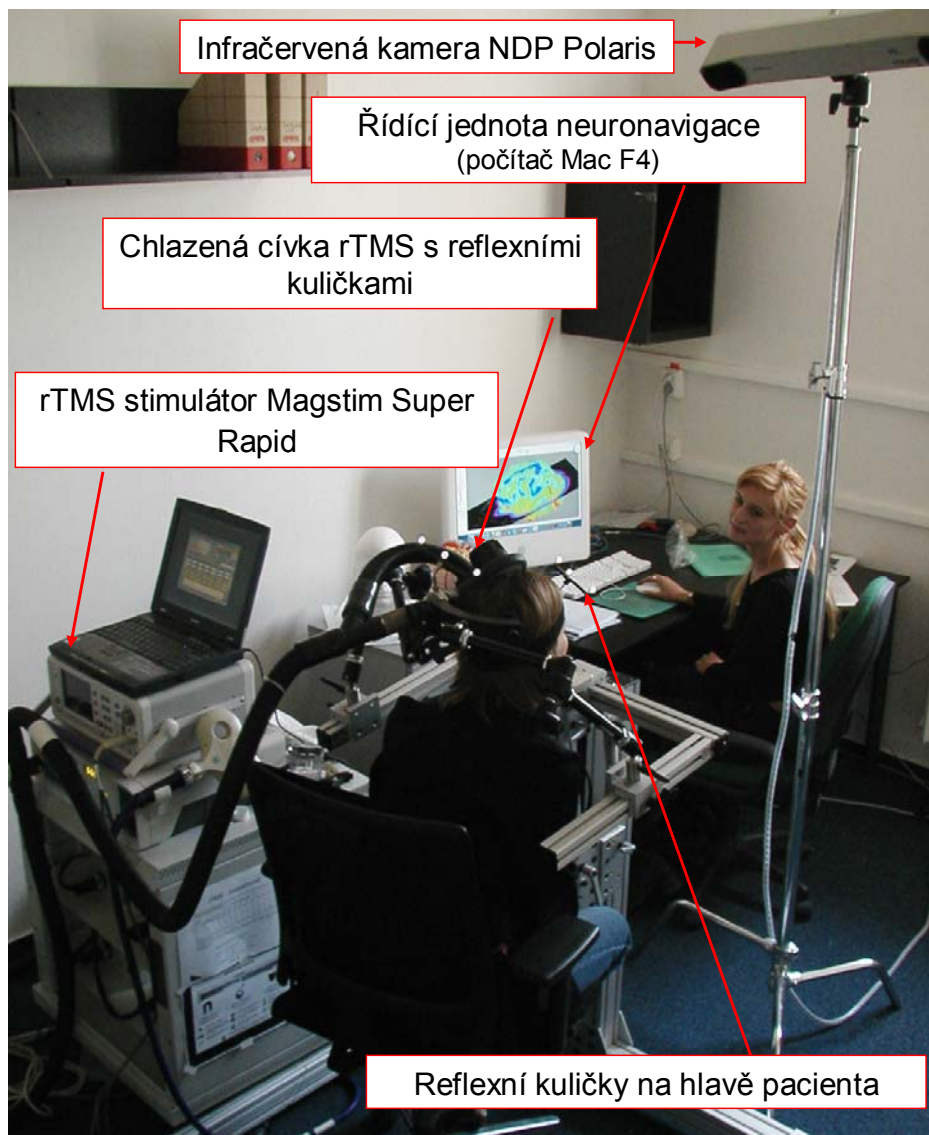
Graf č. 2 Regresní model- Bodový graf MP vs FP double 25

Přílohy

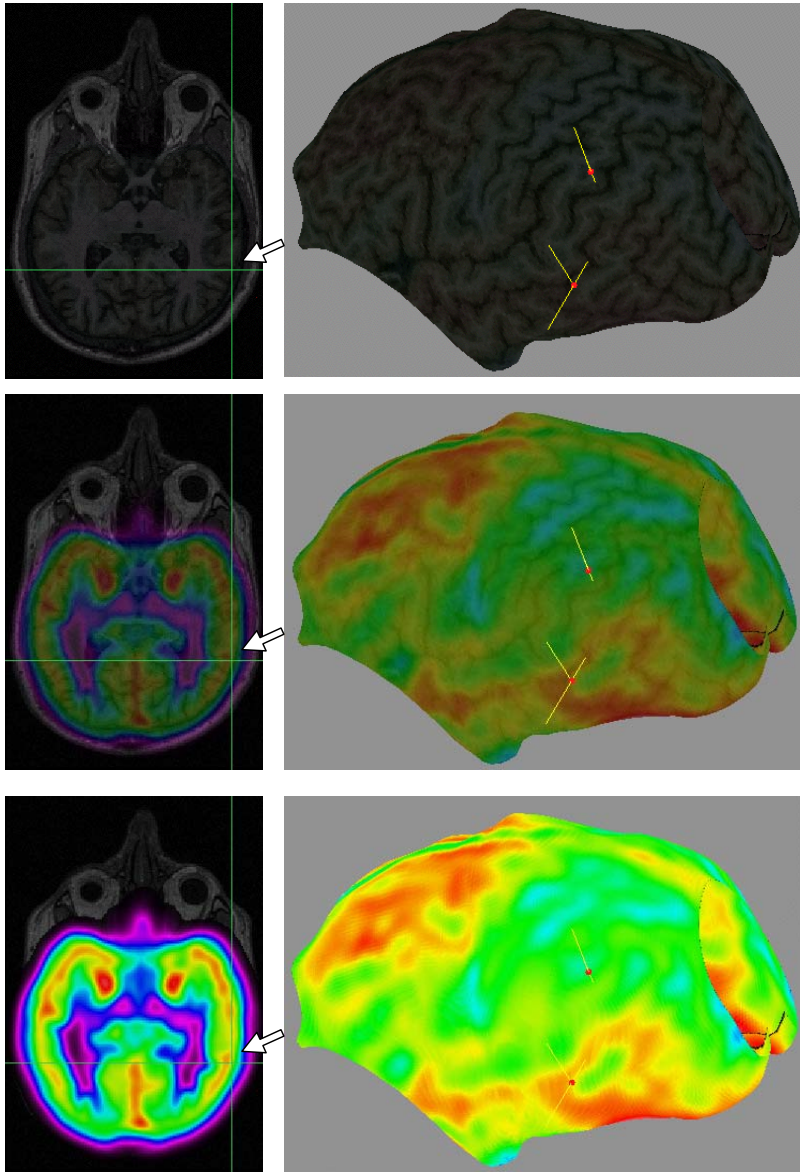
Příloha č. 1: Uspořádání laboratoře rTMS v Psychiatrickém centru Praha s vyznačením základních komponent neuronavigačního systému Brainsight Frameless (Klírová 2006).

Příloha č. 2: Koregistrace MR a ¹⁸FGD PET při neuronavigované terapii nemocného s akustickými farmakorezistentními halucinacemi. Pro navigaci byl použit systém Brainsight Frameless. V levé části jsou transverzální řezy MR (nahore) a řezy MR s částečnou (střední řez) a úplnou (dolní řez) koregistrací individualizované SPM mapy z PET vyšetření. SPM mapa znázorňuje v barevné škále zvýšení metabolismu pacienta ve srovnání se skupinou 20 zdravých kontrol (SPM99, one-sample T-test, $p \leq 0,05$, nekor.). V pravé části jsou stejná data zobrazena po 3D rekonstrukci. Horní žlutý marker označuje místo stimulace podle pozice EEG koordinát v systému 10-20 (střed mezi P3 a T3). Dolní žlutý marker pak ukazuje místo stimulace při použití neuronavigace v zadní část levého horního temporálního gyru (HTG), tedy v oblasti s výrazným zvýšením metabolismu (viz též bílé šipky na řezech v levé části). V lokalizaci stimulace je patrný výrazný rozdíl mezi oběma technikami zaměření s tím, že neuronavigovaná stimulace je cílena přímo na místo nevýraznější dysfunkce metabolismu v HTG (Klírová 2006).

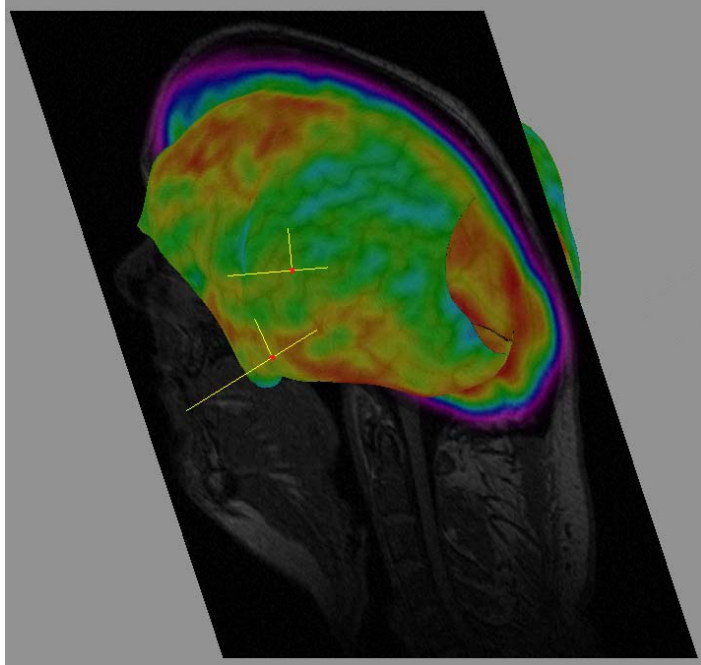
Příloha č. 3: 3D rekonstrukce částečné koregistrace MR a statistické parametrické mapy ¹⁸FGD PET. Jedná se o stejná data i metodiku jako v případě obrázku 2, ale navíc je ještě zobrazen sagitální řez MR (Klírová 2006).



Příloha č.1



Příloha č. 2



Příloha č.3

