

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Psychiatrické centrum Praha

**Neuronavigace v terapii a rehabilitaci
schizofrenie pomocí rTMS**

*Neuronavigation in Therapy and
Rehabilitation of Schizophrenia Using
rTMS*

Diplomová práce

Michal Holec

Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Praha, červen 2008

Autor práce: Michal Holec

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Odborný školitel: doc. Jiří Horáček, PhD.

Pracoviště odborného školitele: Psychiatrické centrum Praha

Rok obhajoby: 2008

Kontakt: mholec@host.sk

Poděkování

Chtěl bych vyjádřit své poděkování doc. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D. za věnovaný čas, poskytnutí studijních materiálů a zejména za jeho cenné nápady, rady a připomínky. Práce vznikla za podpory projektů MZ0PCP2005 MZ ČR a 1M0517 MŠMT ČR a grantu NR8792 IGA MZ ČR.

Obsah

Abstract	5
Abstrakt	7
Úvod	9
1. TMS	9
2. Neuronavigovaná TMS	11
• Princip stereotaktické neuronavigace v rTMS	11
• Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS	13
• Využití funkčního zobrazení mozku při bezrámové stereotaktické neuronavigaci	14
3. Schizofrenie	15
4. rTMS a schizofrenie	16
5. Stimulace vizuální kůry	18
Cíl práce a hypotézy	20
Metodika	21
Výsledky	24
Diskuse	26
Závěr	29
Literatura	30

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation is a promising therapeutic method which allows non-invasive reduction of schizophrenia symptoms. The main imperfection of this technique had been the impossibility of precise targeting of the rTMS coil at the given cortical area. This can be achieved by using neuroimaging techniques and stereotactic neuronavigation, which enables to target the coil with a high degree of anatomic accuracy.

The aim of the study was to investigate the relationship between excitability of motor and visual cortex. Using neuronavigated single-pulse (SP) and paired-pulse (PP) transcranial magnetic stimulation (TMS, Magstim Rapid) over right visual cortex, the phosphene thresholds were measured in 11 subjects. Motor threshold (MT) was identified by using standard methodology.

In all subjects the phosphenes were induced by both SP (median = 48 %, IQR = 44,5-52,0) and PP (median = 44 %, IQR=39,5-48,0) TMS. PP phosphene thresholds were lower than SP thresholds ($U = 28,0$, $p \leq 0,05$). We found the positive correlation between MT and SP phosphene threshold ($r = 0,597$, $p \leq 0,05$) but not for MT and PP. The distance of coil position from the brain surface did not correlate with MT, SP nor PP phosphene threshold.

Our findings confirm the relationship between MT and phosphene threshold measured by the use of single-pulse technique over right occipital cortex with horizontal position of coil. The proposed methodology should be used in experiments

measuring cortical excitability of visual cortex. SP phosphene threshold is proposed as a potential standard for inter-individual comparison in visual TMS experiments in patients.

Abstrakt

Transkraniální magnetická stimulace je nadějná léčebná metoda umožňující neinvazivně zmírnit projevy schizofrenie. Hlavním metodickým nedostatkem bylo nepřesné cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Tomu se dá vyhnout využitím zobrazovacích metod a stereotaktické neuronavigace, která umožňuje zacílit rTMS cívku na žádanou oblast s vysokou anatomickou přesností.

Cílem diplomové práce bylo hodnocení souvislosti mezi excitabilitou motorického a vizuálního kortexu. Pomocí neuronavigované transkraniální magnetické stimulace (TMS, Magstim Rapid) cílené na pravou vizuální kůru byl hodnocen práh pro indukci fosfénů u 11 dobrovolníků za použití jednoho pulzu (SP) nebo párových pulzů (PP). Standardní metodika pak byla použita pro hodnocení motorického prahu (MT).

Fosfény se podařilo indukovat pomocí techniky SP (medián = 48 %, IQR = 44,5-52,0) i PP (medián = 44 %, IQR=39,5-48,0) TMS. Prah pro fosfény indukované PP byl nižší nežli v případě SP ($U = 28,0$, $p \leq 0,05$). Byla nalezena pozitivní korelace mezi MT a SP fosfénovým prahem ($r = 0,597$, $p \leq 0,05$) a MT nekoreloval s PP prahy. Vzdálenost cívky od povrchu mozku pak nebyla ve vztahu k MT, SP ani PP fosfénovým prahům.

Naše nálezy potvrzují vztah mezi MT a fosfénovým prahem hodnoceným pomocí jednotlivých pulzů nad okcipitálním kortexem vpravo za horizontálního umístění cívky. Navržená metodika může být použita v experimentech, které hodnotí kortikální excitabilitu vizuální kůry. SP fosfénový práh

představuje potenciální standard pro interindividuální srovnání při TMS experimentech vizuální kůry v klinických populacích.

Úvod

1. TMS

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je nadějná neinvazivní metoda, kterou je možno indukovat elektrofyziologické změny v relativně malé oblasti mozkové kůry člověka. Využívá schopnosti magnetického pole indukovat ve své blízkosti, tj. ve tkáni mozkové kůry, elektrický potenciál. Pulz magnetického pole o velmi vysoké intenzitě 1-2 T, ke kterému dochází během velmi krátké doby 100-200 mikrosekund vede mechanismem indukce ke změnám transmembránového elektrochemického potenciálu a při správné orientaci vyvolává magnetické pole akční potenciál, který se šíří vláknem.

Léčebně využívanou variantu TMS představuje **repetitivní TMS** (rTMS), během které je generována série pulzů různé frekvence. rTMS je používána pro terapii deprese, schizofrenie, obsedantně kompulzivní poruchy a dalších psychiatrických onemocnění. Kontraindikací jsou 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. Repetitivní TMS může vyvolávat epileptiformní záchvaty. Relativně častým vedlejším účinkem bývá bolest hlavy, která však nebývá intenzivní a dobře odpovídá na běžná analgetika. Nevíтанou komplikací může být přesmyk do hypománie při terapii deprese.

Neurobiologický efekt rTMS je dán frekvencí aplikovaných stimulů, intenzitou magnetického pole a oblastí kůry mozku, která je stimulovaná.

Frekvence aplikovaných stimulů patří mezi rozhodující parametry stimulace. Vysokofrekvenční rTMS (frekvence $>1\text{Hz}$, obvykle 5-20Hz) vede ke zvýšení kortikální excitability, nízkofrekvenční rTMS (frekvence $\leq 1\text{Hz}$) naopak vede k útlumu excitability. V závislosti na počtu aplikovaných pulzů (délka 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 viditelnou motorickou odpověď (nebo malý motorický evokovaný potenciál 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 toto problému přináší technologie stereotaktické neuronavigace rTMS (a TMS).

2. Neuronavigovaná TMS

Z klasických metod cílení TMS cívky se uplatňuje lokalizace funkční, funkčně anatomická a anatomická. Tyto však neberou v potaz individuální anatomické rozměry mozku a jsou pro řadu aplikací málo přesné a méně efektivní. Metodicky nejpřesnější je cílení pomocí stereotaktické neuronavigace, u které byla prokázána přesnost vysoce převyšující klasické metodiky (Herwig et al., 2001b; Herwig et al., 2001a).

Princip 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 cívku tak, že zobrazí polohu rTMS cívky 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.

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 tragy 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 trianglu 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.

Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS

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 cívky (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 cívky 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 cívky je třeba počítat také s vlivem užití intenzity magnetického pole. Pomocí užití neuronavigačního systému byl prokázán vliv intenzity motorického prahu na odchylku v cílení cívky (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.

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. (Klírová et al., 2006)

3. Schizofrenie

Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění. Narušuje schopnost nemocného srozumitelně jednat a chovat se v souladu s okolnostmi. Mění se vztah nemocného ke skutečnosti, odcizuje se ostatním lidem. Psychóza vede ke změnám osobnosti, které způsobí, že nemocný mnohdy nedokáže pokračovat v životě v souladu s očekáváním založeném na dosavadní životní dráze.

Mnohotvárnost psychopatologie, průběhu i odpovědi na léčbu vedla ke vzniku různých kategorizací symptomů. Rozšířené je dělení příznaků na pozitivní a negativní. Z hlediska existence korelátů v regionální mozkové perfuzi (zobrazitelné pomocí funkčních zobrazovacích metod) a možnosti terapeutického zásahu pomocí rTMS (ve smyslu zvýšení nebo snížení kortikální excitability v relativně ohraničené oblasti) je pro nás zajímavé dělení formulované Liddlem a kol. (1992a, b), které se opírá o tři

nezávislé psychopatologické okruhy: syndrom psychomotorického útlumu, syndrom dezorganizace a syndrom distorze reality (zkreslení skutečnosti).

Syndrom distorze reality zahrnuje rozmanité bludy a halucinace, pod syndrom dezorganizace spadají formální poruchy myšlení a emoční nepřiměřenost (paratymie) a syndrom psychomotorického útlumu zahrnuje nemluvnost (poverty of speech), emoční oploštění a snížení spontánní hybnosti. Liddle poukazuje na to, že každý z těchto syndromů je spojen s rozdílnými specifickými změnami v regionální perfuzi mozku.

S příznaky psychomotorického útlumu je spojená snížená perfuze v levé dorzolaterální prefrontální kůře a levé horní parietální kůře, a bilaterálně zvýšená perfuze v ncl. caudatus. Syndrom dezorganizace souvisí se sníženou perfuzí v pravé prefrontální kůře, insuly a angulárním gyru bilaterálně, zvýšenou perfuzí v pravém předním cingulárním gyru a mediodorzálním talamu. Syndrom zkreslení reality je spojen se sníženou perfuzí zadního gyru cinguli vpravo a zvýšenou v nc. accumbens vlevo a levém parahipokampálním laloku.

Některé z těchto oblastí se jeví jako velmi nadějně pro léčebné ovlivnění pomocí rTMS za využití neuronavigace podle individualizovaných parametrů metabolismu u nemocných (Horáček et al., 2007).

4. rTMS a schizofrenie

TMS a rTMS se v posledních letech stále víc používají jako nástroj ke studiu patofyziologie schizofrenie i jako nová léčebná

metoda umožňující fokální neuromodulaci u pacientů se schizofrenií. Z hlediska možnosti terapeutického zásahu pomocí rTMS (modulace kortikální excitability v relativně ohraničené oblasti) jsou zajímavé především povrchové kortikální oblasti s alterací metabolismu. Limbický systém a hlouběji uložené struktury jsou touto metodou vzhledem k relativně krátkému dosahu rTMS neovlivnitelné.

Byl zkoumán vliv na pozitivní i negativní syndromy, rTMS léčba byla cílená na oblasti mozkové kůry, které by mohly být za danou symptomatiku odpovědné. Ve spojitosti s potlačením sluchových halucinací se studie zaměřují zejména na působení nízkofrekvenční rTMS na temporální kůru. V souvislosti s ústupem negativních symptomů byl zkoumán především efekt vysokofrekvenční rTMS aplikované na prefrontální kortex. Studie a metaanalýzy zaměřeny na sluchové halucinace byly z velké části pozitivní (Aleman et al., 2007; Stanford et al., 2008) zatímco při zkoumání efektu na negativní symptomy jsou výsledky rozporuplné (Stanford et al., 2008).

Transkraniální magnetická stimulace je nadějná metoda umožňující neinvazivně zmírnit projevy schizofrenie. Nicméně je to metoda relativně nová a její užívání zatím naráží na některé metodické nedostatky. Jedním z hlavních nedostatků bylo nepřesné cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Tomu se dá v současnosti vyhnout použitím stereotaktické neuronavigace, která umožňuje na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku zacílit rTMS cívku s vysokou anatomickou přesností.

Pro zlepšení účinnosti rTMS je důležité optimalizovat i její další parametry - frekvenci aplikovaných stimulů a intenzitu

magnetického pole. Lepší pochopení mechanismu účinku a vlastností by rovněž mohlo vést k vyvinutí účinnější metodiky aplikace, rozšíření terapeutických možností rTMS a omezení výskytu komplikací, možnost predikovat odpověď na léčbu by vedla k smysluplnějším indikacím. Jako prediktor úspěšnosti léčby by mohla najít uplatnění stimulace oblastí kortexu, která bezprostředně vyvolává (subjektivně nebo objektivně) hodnotitelnou reakci, např. stimulace motorické nebo vizuální kůry.

5. Stimulace vizuální kůry

Při stimulaci motorické kůry dochází k motorické odpovědi, v případě stimulace vizuální okcipitální kůry lze indukovat elementární zrakové halucinace, fosfény (Meyer et al., 1991) nebo naopak výpadek vizuálního pole tedy skotom (Kammer et al., 2005). Fosfény lze indukovat jedním pulzem (SP, single-pulse) nebo stimulací pomocí dvou a více pulzů (PP, paired-pulse) s krátkým interstimulačním intervalem (ISI) od 2 do 100 ms (Ray et al., 1998). Při pozici cívky laterálně (1-4cm od střední linie) jsou fosfény typicky vybavitelné v kontralaterální části zorného pole (Kammer et al., 2005a,b), což usnadňuje stimulovaným osobám jejich rozpoznání.

Fosfény lze vybavit u osob s normálním zrakem nebo u lidí s retinální slepotou, nevybavitelné jsou pak u osob s defektem V1 oblasti vizuální kůry (Cowey et al., 2000). Většina autorů předpokládá, že generátorem fosfénů je striatální (V1) oblast zrakové kůry, zvažována je pak rovněž kůra extrastriatální nebo indukce cestou radiatio optica a kortiko-kortikálních spojů (Kammer et al., 2001).

Doposud pak není objasněn vztah mezi motorickým prahem na jedné straně a prahem pro fosfény (indukované jedním pulzem či párovou aplikací) na straně druhé.

Cíl práce a hypotézy

Cílem naší práce bylo vytvoření standardního protokolu pro hodnocení excitability vizuální kůry pomocí stanovení prahu pro fosfény s topografickým zpřesněním pomocí neuronavigace podle magnetické rezonance. Hodnotili sme vztah mezi prahem pro fosfény (SP i PP) a motorickým prahem u zdravých dobrovolníků. Vytvoření standardizované metodiky pro hodnocení fosfénového prahu umožní výzkumné využití TMS u onemocnění spojených s poruchou excitability vizuální kůry, klinické uplatnění by navrhovaná metodika mohla nalézt např. v hodnocení odpovědi na léčbu u halucinací spojených se změnou excitability senzorického kortexu.

Metodika

Soubor: Studie se zúčastnilo 11 zdravých dobrovolníků (sedm mužů a čtyři ženy, průměrný věk 25,4 let, s.d. = 2,8). Dobrovolníci netrpěli žádným chronickým onemocněním, psychickými poruchami ani onemocněním mozku a neužívali žádná psychofarmaka.

Magnetická rezonance: Před vlastní stimulací byli dobrovolníci vyšetřeni T1 magnetickou rezonancí v režimu MR-RAGE (Matice: 256 × 256, tloušťka vrstvy: 1 mm, počet vrstev: 180, voxel: 1 × 1 × 1 mm, TE/TR/TI: 4 ms/2266 ms/893 ms, sklápěcí úhel: 10°, doba měření: 9:42 min.).

TMS: Pro indukci motorické odpovědi i fosfénů byl použit stimulátor Magstim Super Rapid (Whitland, UK) s nechlazenou cívkou tvaru 8 s průměrem 70 mm indukující bifázické pulzy trvající 250 μs. Na cívce a na hlavě pokusných osob byly umístěny reflexní trackery, jejichž poloha v prostoru byla snímána infračervenou kamerou Polaris (Northertm Digital, Canada) neuronavigačního systému BrainSight (Montreal, Canada). Tento systém současně registroval polohu hlavy, výsledek magnetické rezonance mozku, pozici cívky nad skalpem a nad kortexem. Během stimulace tak byla registrována místa, kde byla vyvolána motorická odpověď a fosfény. Pomocí curvilineární rekonstrukce byl u každé osoby vytvořen 3D model anatomie mozku. Na základě nanesení trajektorií při indukci MT a FP pak byla spočítána vzdálenost v mm středu stimulační cívky od povrchu mozku ve 3D režimu, který zohlednil reálný směr průchodu magnetického pole napříč vrstvami.

Stanovení motorického prahu: Motorický práh (MT), který byl registrován vizuálně hodnocením motorické odpovědi na m. abductor pollicis brevis lat. dx. po stimulaci horní části levého precentrálního gyru. MT byl definován jako nejnižší stimulační aktivita (vyjádřeno v % výkonu stimulatoru Magstim Rapid), která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým odpovědím (Rossini et al., 1994).

Stanovení prahu pro fosfény: Měření prahu pro fosfény (FP) probíhalo za neuronavigace v několika krocích adaptací již dříve popsané metodiky (Kammer et al., 2005a,b; Oliveri et al., 2003). Pokusné osoby seděly v místnosti se ztlumeným denním osvětlením. Během hodnocení fixovaly pohled na malý černý křížek 3 × 3 mm umístěný ve středu bílé obdélníkové podložky (21 × 29 cm), která byla umístěna ve svislé pozici 40 cm před očima pokusné osoby. Dobrovolníci byli instruováni, aby ústně popsali vizuální fenomény, které následují po TMS. TMS aplikovaná laterálně od střední čáry vede k indukci fosfénů v dolní kontralaterální části zorného pole (Kammer et al., 2001b). Proto za fosfény byly považovány pouze vizuální fenomény, které byly pozorovány v levém dolním kvadrantu na bílé podložce.

Při stanovování FP byla cívka umístěna nad protuberantia occipitalis externa a následně byla posunuta 2 cm nahoru a 2 cm laterálně doprava. Cívka byla situována horizontálně s rukojetí směřující doprava. Vzhledem k fyzikálním principům magnetické indukce tato pozice vede k sekundárním proudům na horizontálních vláknech, která běží paralelně s povrchem mozku.

Pomocí párových pulzů byla zahájena indukce fosfénů na počáteční intenzitě magnetického pole o 5 % vyšší, nežli byl

nalezený motorický práh. Vzhledem k tomu, že stimulátor Magstim Rapid umožňuje aplikaci až od 3 pulzů s ISI 50 ms (nikoliv dvou), bylo pro stanovení PP-FP použito trojice pulzů stejné intenzity s ISI 50 ms. Místa, kde byly fosfény indukovány, byla registrována neuronavigací. Jakmile bylo nalezeno místo nejintenzivnějších fosfénů, byla maximálně po 2 % intenzity stimulátoru snižována intenzita magnetického pole a hledána nejnižší intenzita, která minimálně ve 3 z 5 pokusů povede k vybavení fosfénů se zachovalou lateralizací. Po nalezení PP-FP následovalo analogické měření prahu pro jednotlivé pulzy (SP-FP) TMS. Toto měření bylo prováděno pomocí neuronavigace a bylo cíleno pouze na místo nejvyšší intenzity fosfénů nalezené v kroku PP. Aby nedošlo ke zkreslení výsledků změnou excitability kortexu následkem repetitivního režimu při stanovení FP i MT, byl mezi jednotlivými pulzy i PP dodržen odstup minimálně 5 s.

Analýza dat: vzhledem k počtu subjektů jsou výsledky jednotlivých měření prezentovány v mediánech a mezikvartilovém rozpětí (interquartile range, IQR). Mann-Whitney test byl použit pro srovnání jednotlivých prahů a korelace mezi MT, SP-FP a PP-FP byla hodnocena Pearsonovým koeficientem. Pro hodnocení významnosti byla stanovena hodnota $\alpha = 0,05$ při jednostranném testování (a priori očekávání pozitivních korelací mezi prahy a pořadí hodnot SP-FP a PP-FP).

Výsledky

U všech 11 osob se podařilo vyvolat motorickou odpověď i fosfény po aplikaci PP i SP a nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky. Indukované fosfény byly dobrovolníky popisovány jako poměrně uniformní šedavé amorfni skvrny v levém dolním kvadrantu zorného pole, jejichž zřetelnost se snižovala s poklesem intenzity magnetického pole. Hodnoty všech prahů jsou uvedeny v tabulce 1. Práh pro fosfény pro PP byl nižší nežli pro SP ($U = 28,0$, $p \leq 0,05$) a obě hodnoty FP pak byly nižší nežli práh motorický (PP-FP: $U = 12,0$, SP-FP: $U = 252,0$, $p \leq 0,05$).

V případě motorického prahu byla zjištěna korelace s SP-FP ($r = 0,597$, $p \leq 0,05$), nikoliv však pro PP-FP ($r = 0,256$, $p = \text{n.s.}$). Podle očekávání pak oba fosfénové prahy korelovaly mezi sebou ($r = 0,913$, $p \leq 0,05$). Ani jeden z prahů pak nekoreloval se vzdáleností středu cívky od povrchu kortexu (MT: $r = 0,26$, SP-FP: $r = -0,117$, PP-FP: $r = 0,03$, $p = \text{n.s.}$ pro všechny 3 analýzy).

Vzájemná souvislost SP-FP a motorického prahu pak odpovídá lineárnímu regresnímu modelu: $\text{SP-FP \%} = 21,53 + 0,505 * \text{MT \%}$ ($p \leq 0,05$). Lineární rovnice pro PP fosfénový práh je: $\text{PP-FP} = 28,47 + 0,282 * \text{MT \%}$ a není signifikantní ($p = 0,28$).

Alternativní modely s přidáním faktoru vzdálenosti středu cívky od povrchu hlavy pro jednotlivé pulzy ($\text{SP-FP \%} = 18,75 + 0,53 * \text{MT \%} + 0,084 * \text{coil-cortex mm}$) a párovou TMS ($\text{PP-FP \%} = 23,1 + 0,309 * \text{MT \%} + 0,271 * \text{coil-cortex mm}$) pak nedosahují statistické významnosti.

Tabulka 1: Hodnoty motorického prahu a prahy pro fosfény (FP) po párové stimulaci (PP) a stimulaci pomocí jednotlivých pulzů (SP) v % maximální intenzity stimulatoru a vzdálenosti cívky od kortexu v místě měření. Hodnoty jsou uvedeny jako mediány a interkvartilová rozpětí (IQR).

Medián		IQR
Motorický práh %	53	51,5 - 62,5
PP - FP %	44	39,5 - 48,0
SP - FP %	48	44,5 - 52,0
MT - vzdálenost cívky od kortexu (mm)	14,56	13,7 - 17,74
FP - vzdálenost cívky od kortexu (mm)	13,31	11,41 - 17,92

Diskuse

Prezentovaná práce byla především metodicky orientovaná a měla za cíl nalézt optimální stanovení fosfénového prahu a hodnocení jeho souvislosti s prahem motorickým. Byly testovány obě doposud používané metodiky indukce fosfénů, tedy jeden pulz a párové pulzy. Významným zjištěním je skutečnost, že fosfény bylo možné indukovat u všech osob. V předchozích studiích se úspěšnost pohybovala od 0 až do 100 % (Kammer et al., 2005a). Úspěšnost námi navržené metodiky je pravděpodobně dána využitím robustnější párové stimulace, která pokusným osobám umožní naučit se fosfény detekovat. Hodnocení SP-FP pak následovalo po PP-FP a pro pokusné osoby pak bylo tedy výrazně snazší fosfény identifikovat.

Práh pro párovou stimulaci fosfénů byl nižší nežli v případě jednotlivých pulzů. Jedná se o fenomén známý, který vyplývá z předpokladu neurofyziologické interference po sobě aplikovaných pulzů. Stimulace párovými pulzy s krátkým ISI (nejčastěji 50 ms) je pak v indukci fosfénů robustnější a k vybavení tohoto fenoménu stačí nižší intenzity magnetického pole (Gerwig et al., 2005; Ray et al., 1998). Nižší hodnoty pro PP-FP fosfény v případě párových pulzů jsou v souladu s literárními údaji a vyšší účinnost párových pulzů s krátkým ISI je vysvětlována facilitací excitačního vlivu TMS ve vizuální kůře (Ray et al., 1998). Efekt dvou nebo více pulzů po sobě v krátkém intervalu tedy není prostým součtem efektu. Opakované pulzy navíc ovlivňují větší oblast kortexu nežli pulzy jednotlivé a metodika PP vykazuje menší prostorovou specifitu (Amassian et al., 1993).

Naše výsledky korelace SP-FP a motorického prahu jsou zajímavé s ohledem na doposud publikované práce. Pomocí metodiky SP nebyla zjištěna korelace s MT při použití stimulatoru Magstim (Fumal et al., 2002; Stewart et al., 2001). Odlišné nálezy jsou vysvětlitelné tím, že autoři obou studií a) aplikovali TMS nikoliv laterálně, ale ve střední čáře 1–4 cm nad inion, b) nepoužívali kontrolu pomocí magnetické rezonance (neuronavigace), c) lokalizace fosfénů v kontralaterální části zorného pole nebyla použita jako kritérium pro detekci fosfénů a d) před aplikací SP nepředcházela PP režim TMS. Obě studie však dobře dokumentovali poměrně vysokou reprodukovatelnost MT i FP při opakovaných měřeních. Vzájemné korelace obou prahů pak nebyla potvrzena ani v dalších studiích (Boroojerdi et al., 2002).

Naše data tedy představují zatím ojedinělé potvrzení vzájemné korelace motorického prahu a SP prahu pro fosfény. Tento fakt lze vysvětlit metodikou kombinující nácvik pomocí PP-TMS, neuronavigovanou stimulací, laterální lokalizací cívky s horizontální pozicí, kdy aplikované pole stimuluje maximálně vlákna neuronů, která probíhají horizontálně paralelně s povrchem kortexu (obrázek 1). Horizontální poloha cívky může být významným faktorem a právě horizontálně indukované elektrické proudy vedou k intenzivnějším fosfénům nežli proudy vertikální (Kammer et al., 2001b; Meyer et al., 1991). Skutečnost, že žádný z prahů nekoreloval se vzdáleností středu cívky od hranice kortexu a parametr vzdálenosti zhoršoval lineární model vztahu mezi SP-FP a MP, je významná především prakticky. Měření vzdálenosti obou bodů je relativně časově náročné. Důvodem zjištění je pravděpodobně skutečnost, že

informace o vzdálenosti středu cívkky je obsažena již v obou prázích.

Snížení prahu pro fosfény bylo pozorováno u uživatelů MDMA (methylenedioxymethamphetamin) a korelovalo s frekvencí užívání drogy (Oliveri et al., 2003). Snížení prahu pro fosfény bylo rovněž detekováno u nemocných s migrénou (Aurora et al., 1999; Aurora et al., 2003; Gerwig et al., 2005). Po úspěšné terapii migrény valproátem se práh pro fosfény zvyšuje (Mulleners et al., 2002). Interpretace nálezů v obou klinických populacích pak svědčí pro sníženou aktivitu GABAergního systému jako podklad zvýšené excitability vizuální kůry. Práh pro fosfény rovněž klesá v případě světelné resp. vizuální deprivace a tento efekt byl pozorován již po 45 minutách (Boroojerdi et al., 2000). Vzhledem k rychlému poklesu hladiny GABA, který nastává po deafferentaci kortexu, je pak stejný mechanismus považován za podklad této reakce.

Navržená metodika a lineární vztah mezi MT a SP-FP by měl být ověřen v replikační studii.

Závěr

Transkraniální magnetická stimulace je metoda umožňující neinvazivně zmírnit projevy schizofrenie a dává novou naději na zlepšení kvality života i u pacientů, kterých příznaky jsou na jinou léčbu rezistentní. Hlavním metodickým nedostatkem bylo nepřesné cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Tomu se dá v současnosti vyhnout použitím stereotaktické neuronavigace, která umožňuje cílení rTMS cívky s vysokou anatomickou přesností. Neuronavigace umožňuje přesnější stimulaci cílové oblasti kůry a tím přispívá i k prevenci výskytu nežádoucích účinků a komplikací, které by mohly vzniknout při nechtěné stimulaci jiných oblastí kůry v důsledku nepřesného cílení.

Výzkumné nebo klinické využití hodnocení excitability vizuálního kortexu je doposud relativně omezené. Experimentální využití hodnocení vztahu mezi MT a FP spočívá především ve studiu onemocnění, která jsou spojena se změnou excitability sensorického kortexu (migréna, epilepsie, halucinace apod.). Lepší pochopení mechanismu účinku a vlastností je nezbytné k vyvinutí účinnější metodiky aplikace, rozšíření terapeutických možností rTMS a omezení výskytu nežádoucích účinků.

Klinické uplatnění by navrhovaná metodika mohla nalézt např. v hodnocení odpovědi na léčbu u halucinací spojených se změnou excitability sensorického kortexu. Možnost predikovat odpověď na léčbu by vedla k smysluplnějším indikacím terapie a k snížení celkového výskytu komplikací a nežádoucích účinků spojených s nesprávnou indikací.

Literatura

Aleman A, Sommer IE, Kahn RS: Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007 Mar;68(3):416-21.

Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L: Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Res* 1993;605:317-321.

Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM: The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999;39:469-476.

Aurora SK, Welch KM, Al Sayed F: The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003;23:258-263.

Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG: Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 2000;10:529-534.

Cordes J, Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Kornischka J, Eichhammer P, Klimke A, Winterer G, Agelink MW: Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2006;54(2):87-99.

Cowey A, Walsh V: Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 2000;11:3269-3273.

Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Seidel L, Maertens dN, Schoenen J: Motor and phosphene thresholds to transcranial magnetic stimuli: a reproducibility study. *Acta Neurol Belg* 2002;102:171-175.

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

Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC: Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache* 2005;45:1394-1399.

Hannula H, Ylioja S, Pertovaara A, Korvenoja A, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ, Carlson S: Somatotopic blocking of sensation with navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex. *Hum Brain Mapp* 2005;26:100-109.

Herwig U, Kolbel K, Wunderlich AP, Thielscher A, von Tiesenhäusen C, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C: Spatial congruence of neuronavigated transcranial magnetic stimulation and functional neuroimaging. *Clin Neurophysiol* 2002;113:462-468.

Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C: Transcranial magnetic stimulation in therapy studies:

examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001a;50:58-61.

Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhausen C, Thielscher A, Walter H, Spitzer M: The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001b;108:123-131.

Horáček, J., Brunovský M., Novák, T., Škrdlantová L., Klírová M: Effect of Low-Frequency rTMS on Electromagnetic Tomography (LORETA) and Regional Brain Metabolism (PET) in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007, 55: 132-142.

Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W: The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001a;112:2015-2021.

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H: Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001b;112:250-258.

Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W: Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res* 2005a;160:129-140.

Kammer T, Puls K, Strasburger H, Hill NJ, Wichmann FA: Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res* 2005b;160:118-128.

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

Liddle P, Friston K, Frith C: Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia; *RJ R Soc Med*. 1992A; 85: 224-227.

Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR: Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*;1992b; 160: 179-186.

Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R: Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:121-134.

Mulleners WM, Chronicle EP, Vredeveld JW, Koehler PJ: Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol* 2002;9:35-40.

Oliveri M, Calvo G: Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1136-1138.

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

Ray PG, Meador KJ, Epstein CM, Loring DW, Day LJ: Magnetic stimulation of visual cortex: factors influencing the perception of phosphenes. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:351-357.

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

Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U: Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2005;17:253-259.

Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH: rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Feb 1:1-14.

Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC: Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 2001;39:415-419.