



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Psychiatrické centrum Praha

Lucie Loudová

**Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního
kortexu pomocí rTMS
(srovnání prahů pro fosfény u kontrol a
pacientů se schizofrenií)**

*Use of neuronavigation in visual cortex stimulation
by rTMS (comparison of phosphene thresholds in
controls and patients with schizophrenia)*

Diplomová práce

Praha, listopad 2008

Autor práce: Lucie Loudová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. Jiří Horáček, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby: 13.11. 2008

Prohlášení

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

V Praze dne 28.října 2008

Lucie Loudová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala především panu docentu Horáčkovi za možnost spolupráce, jeho laskavou a vstřícnou pomoc a motivaci při psaní této práce.

Dále bych chtěla poděkovat svojí rodině, která mě každodenně podporovala nejen během psaní diplomové práce, ale po celou dobu studia.

Na závěr děkuji i všem dobrovolníkům, kteří se účastnili experimentů v této studii.

Obsah

ÚVOD	6
1. TEORETICKÁ ČÁST	7
1.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace	7
1.1.1 Princip stimulace.....	7
1.1.2 Single stimulus, double puls a repetitive TMS	8
1.1.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS	9
1.2 Použití rTMS	10
1.2.1 Použití rTMS v léčbě schizofrenie.....	10
1.2.3 Použití rTMS v léčbě deprese.....	14
1.2.4 Vizuální kortex a jeho ovlivnění pomocí TMS.....	16
1.3 Stereotaktická neuronavigace v psychiatrii.....	16
1.3.1 Postupy klasického cílení rTMS cívkou bez neuronavigace.....	16
1.3.2 Princip stereotaktické neuronavigace v rTMS.....	17
1.3.3 Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS.....	18
1.3.4 Využití funkčního zobrazení mozku při bezrámové stereotaktické neuronavigaci..	19
1.3.4 Výsledky klinických studií rTMS za použití neuronavigační techniky.....	20
2. PRAKTICKÁ ČÁST	21
SROVNÁNÍ PRAHŮ PRO FOSFÉNY U KONTROLNÍCH PACIENTŮ A PACIENTŮ SE SCHIZOFRENIÍ	21
2.1 Cíl práce	21
2.2 Teoretické podklady	21
2.3 Metodika práce	22
2. 4 Výsledky.....	23
2. 5 Diskuze	24
SOUHRN	25
SUMMARY	26
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	28
PŘÍLOHY	30

Úvod

Téma své diplomové práce Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního kortexu pomocí rTMS jsem si vybrala jednak kvůli svému dlouholetému zájmu o psychiatrii a neurovědy obecně a dále kvůli možnosti práce v Psychiatrickém centru Praha, kde jsem se mohla seznámit s nejmodernějšími výzkumnými metodami v psychiatrii.

1. Teoretická část

1.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace je poměrně nová metoda ovlivňování excitability nervové tkáně, která se používá od poloviny 80. let 20. století. Díky své neinvazivnosti a vysoké bezpečnosti je stále více používaným nástrojem jak ve výzkumu mozku, tak v léčbě neurologických a psychiatrických onemocnění.

1.1.1 Princip stimulace

TMS využívá principu elektromagnetické indukce – na kůži hlavy se přiloží cívka, přes kterou probíhá proud (primární proud). Tento proud vyvolá tvorbu magnetického pole o intenzitě 1,5-2 Tesla. Oscilace tohoto magnetického pole indukuje v mozkové tkáni elektrický proud (proud sekundární), který vede ke 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. Pro dobré klinické působení je nutné, aby stimuly byly rychlé a opakované – repetitivní transkraniální magnetická stimulace (George et al., 1996b)

Přesný 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, odráží spíše než rozsah našich znalostí 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, protože 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 jednou z nejslibnějších oblastí pro budoucí využití. Přes rostoucí množství studií o účinnosti rTMS zde stále existuje jistá kontraverze. Objevují se náznaky, které ukazují možné užití u manické fáze bipolární poruchy (Grisaru 1998). rTMS tlumí sluchové halucinace u psychotiků, které byly dosud rezistentní na farmakoterapii (Hoffman 2003 a další).

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). Budoucí využití je tedy v principu značně široké.

1.1.2 Single stimulus, double puls 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. Single stimulus TMS ovlivní například vykonání úkonu, jehož provedení je spjaté s dotyčnou částí kůry nebo může vyvolat zrakovou halucinaci – fosfén. Na základě single stimulus se pokračovaly další experimenty s **double puls TMS** – dvou jasně odlišených impulzů, které za sebou následují v časové vzdálenosti milisekund, a jejichž účinek by měl být dle předpokládaného mechanismu dlouhodobé potenciace a inhibice silnější. Ani single stimulus, ani double puls TMS, však nedokáží vyvolat změny ve fyziologii mozku, které by trvaly déle než samotná stimulace (Niedermeyer, Da Silva 2004)

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 Hz. (Hasey 2000)

Při rTMS jsou stimuly aplikovány na stejné místo na povrchu lebky několikrát za sekundu během několika následných sekund. Frekvence stimulů za sekundu, intenzita stimulu a délka trvání pulzů, intervaly mezi pulzy a celkový počet pulzů v jednom sezení se mohou lišit. Všechny tyto aspekty jsou považovány za základní parametry stimulace.

rTMS má rozdílné, takřka protichůdné účinky v různých frekvenčních pásmech. **Vysokofrekvenční rTMS** s frekvencemi nad 5 Hz má aktivující efekt na mozkovou kůru a akutně zvyšuje MEP po stimulaci motorického kortexu. Při frekvenci nad 10 Hz dochází k zesilování jednotlivých impulzů navzájem. Při zvyšování frekvence nad 20 Hz nastává stav, kdy vždy následující stimul přichází v čase inhibice kortikospinálního systému následkem předcházejícího impulzu. Tato perioda inhibice po TMS obvykle trvá okolo 100ms. Dochází tedy k tomu, že impulzy jsou efektivní jen v nepravidelných intervalech a s různou amplitudou. Tento efekt byl pozorován při vyvolávání motorických evokovaných potenciálů (MEP) (Pascual-Leone 1994). Dlouhodobě vede vysokofrekvenční rTMS k nárůstu schopnosti synaptického přenosu – již zmíněnému mechanismu dlouhodobé potenciace (long term potentiation).

Naopak **nízkofrekvenční rTMS**, za kterou se obvykle považuje stimulace frekvencí pod 1 Hz, 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). Stejně tak jako vysokofrekvenční rTMS i nízkofrekvenční vede k dlouhodobým změnám na synapsích – v tomto případě k oslabení přenosu – tzv. long term depression (Artola et al., 1990; Gustafsson a Wigstrom, 1988 a další).

1.1.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS

Absolutními kontraindikacemi použití rTMS jsou kovové předměty v kranii (cévní svorky apod., které se vlivem magnetického pole mohou pohybovat a zahřívat), kardiostimulátory (magnetické pole může narušit jejich chod a vyvolat maligní arytmií či zástavu srdce) a také zvýšený intrakraniální tlak. rTMS bychom zvažovali u gravidních žen, pacientů s kardiálním onemocněním, epilepsií a pozitivní rodinnou anamnézou epilepsie. Vyvolání záchvatu je nejvýznamnějším známým vedlejším účinkem a do roku 1998 bylo známo 7 takových případů, z toho 6 byli zdraví dobrovolníci (Wassermann 1996). Tento nežádoucí účinek je znám pouze u vysokofrekvenční rTMS a zde je riziko závislé na parametrech

stimulace (intenzita magnetického pole, frekvence a intervaly mezi stimulacemi). Použití nízkofrekvenční rTMS (frekvence menší než 1 Hz) je naopak zkoumána jako možnost v léčbě epilepsie.

Činnost stimulatorů 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 Broccových korových center u nevysokých gracilních žen. (Hasey 2001).

1.2 Použití rTMS

rTMS byla na počátku využívána především v neuropsychologickém výzkumu mozkových funkcí jako řeči, paměti, zraku či pozornosti. O něco později byly objeveny i její léčebné možnosti, a to neurologické (epilepsie, tinnitus) i psychiatrické. V následující kapitole zmíním dvě nejvíce prozkoumané oblasti – léčbu deprese a léčbu schizofrenie.

1.2.1 Použití rTMS v léčbě schizofrenie

Na úvod je důležité říci, že použití rTMS u pacientů se schizofrenií je naprosto bezpečnou metodou, při níž nebyly prokázány žádné závažné nežádoucí účinky. Hlavní cílovou skupinu jsou pacienti s chronickými refrakterními auditorními halucinacemi – zde se podle většiny studií zdá, že nízkofrekvenční rTMS aplikovaná na temporoparietální kortex je schopná modulovat závažnost těchto halucinací. Auditorní halucinace jako jeden z hlavních pozitivních příznaků se vyskytují u asi 60% všech pacientů se schizofrenií, přičemž čtvrtina z nich neodpovídá na běžnou léčbu antipsychotiky. Dalším neméně závažným problémem jsou negativní příznaky, při které se rTMS také zkouší aplikovat, zde však disponujeme omezeným množstvím důkazů o jasném účinku této metody.

Stimulace prefontálního kortexu s pokusem zmírnit příznaky schizofrenie byla provedena poprvé v roce 1994. První studie byly prováděny s malým množstvím pacientů, jako otevřené či cross-over studie a nejprve s použitím single stimulus a teprve později repetitivní TMS. Bylo provedeno množství studií s vysoko- i nízkofrekvenční stimulací PFC, žádné však nepřinesly jasné důkazy o všeobecných efektech rTMS na symptomy schizofrenie (Fitzgerald PB, Daskalakis JZ; 2008). Podrobnosti v tabulce č. 1.

Tab. č. 1 Všeobecné studie léčby schizofrenie pomocí rTMS

studie	pacienti	parametry rTMS	výsledky
otevřené			
Geller et. al	10 pac. se schizofrenií	30 single pulzů, 1 sezení, bilat. PFC, 100% MP	u několika pacientů krátkodobé nespecifické zlepšení
Feinsod et al.	12 pac. s akutní nebo rezid. schizofrenií	10 sezení, 120 stimulů za den, 1Hz, pravý PFC, 100% MP	signifikantní pokles v BPRS (brief psychiatric rating scale), ale pouze v nespecifických položkách (úzkost, tenze, pocit neklidu)
cross-over studie			
Rollnik et al.	12 pac. se schizofrenií	10 sezení, 20 sekvencí po 2s, 20Hz denně simulace placebem - cívkou se sklonem 45°	signifikantní pokles v BPRS při aktivní stimulaci
paralelní, kontrolované placebem			
Klein et al.	31 pacientů se schizofrenií (30) a schizoafektivní poruchou (5)	10 sezení, 120 stimulů za den, 1 Hz, pravý PFC simulace placebem	žádný rozdíl v odpovědi na cívku a simulaci

Fitzgerald PB, Daskalakis JZ, 2008

Použití nízkofrekvenční rTMS na oblast TP3 (značení dle umístění EEG elektrod) v léčbě perzistujících auditorních halucinací bylo poprvé navrženo a testováno Hoffmanem et al. na Yale University na konci devadesátých let. U testovaných 3 pacientů došlo k signifikantní redukci halucinací při použití aktivní cívky a následovaly pokusy s větším množstvím osob (viz tabulka č. 2). Před nedávnem byla provedena metaanalýza 10 studií, která sloučila všechna doposud publikovaná data a prokázala signifikantní snížení halucinací u pacientů stimulovaných cívkou oproti kontrolní skupině. Léčba auditorních halucinací pomocí nízkofrekvenční rTMS má statisticky střední směrodatnou chybu a velmi příznivý profil vedlejších efektů. Pouze rTMS a klopazín jsou podpořeny větším množstvím randomizovaných studií a metaanalýzou v léčbě rezistentních psychotických symptomů.

Použití rTMS by tedy mělo být zařazeno do léčby rezistentních auditorních halucinací (Tranulis et al, 2008).

V několika dalších studiích byly zkoušeny zobrazovací metody založené na fMR a MRI s úmyslem zlepšit odpověď na rTMS v léčbě halucinací přesnějším zaměřením v temporoparietální oblasti (tab. č 2). Ač jsou tyto tři studie metodologicky odlišné, podporují tvrzení, že stimulace posteriotemporálního a temporoparietálního kortexu je nejslibnější oblastí v léčbě auditorních halucinací.

Psychiatrické centrum Praha ve spolupráci s FN Bulovka v jejich studii z roku 2007 srovnávali distribuci neuronální elektrické aktivity a změn metabolismu mozku po stimulaci TP kortexu nízkofrekvenční rTMS u 12 pacientů s auditorními halucinacemi. Efekt stimulace dva týdny před a po léčbě byl měřen pomocí zobrazení LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography) a ¹⁸FDG-PET.

LORETA představuje nový přístup k prostorovému zobrazení elektrické aktivity mozku. Kvantifikované EEG, jedna z možností zobrazení elektrické aktivity mozku, má sice vysoké rozlišení co se týče času, ale nízké prostorové. LORETA umožňuje skutečnou 3D-tomografii elektrické aktivity mozku (zobrazení proudových hustot).

U pacientů došlo ke signifikantnímu snížení halucinací a snížení pozitivního a celkového PANSS skóre. V levém g. temporalis sup. a inf. a insule došlo podle hypotézy ke snížení metabolismu na zobrazení ¹⁸FDG PET. Vychytávání ¹⁸FDG se zvýšilo bilaterálně v g. temp. med. a kontralaterálně v temporální okcipitální kůře. Facilitace metabolismu se tedy propaguje jak drahami skrze corpus callosum, tak intrahemisferálně (Horáček et al. 2007).

Dále se zkoumá se použití vysokofrekvenční rTMS na prefrontální kortex v léčbě negativních příznaků schizofrenie a úbytku kognitivních funkcí, a toto použití se podle několika studií zdá být slibné - Fitzgerald et al. prokázal signifikantní rozdíl aktivní stimulace vůči „sham“ stimulaci, hodnoceno pomocí PANSS. Dalším příkladem je studie Masarykovy Univerzity v Brně, kdy prokázali ústup negativních příznaků schizofrenie augmentací antipsychotik pomocí rTMS (Přikryl et al, 2007). Vysokofrekvenční rTMS stimulovali levý DLPFC a pomocí funkčních zobrazovacích metod prokázali zvýšení metabolismu v této oblasti a současné zvýšení dopaminu v ipsilaterálním nc. caudatus. Celkově bylo provedeno 10 studií, které se na léčbu negativních příznaků, přičemž v polovině případů došlo ke statisticky významnému snížení negativních příznaků a ve třech studiích došlo současně ke klinickému i statistické mu snížení. Zatím však chybí studie s větším množstvím pacientů, které budou zaměřeny i na dlouhodobý efekt léčby (Fitzgerald PB, Daskalakis JZ, 2008).

Tab. č. 2 Studie s rTMS u pacientů s refrakterními auditorními halucinacemi

studie	počet osob, <i>n</i>	délka trvání (min)	intenzita % MP	počet dnů	výsledky
otevřená, případová studie					
d'Alfonso et al.	9	20	80	10	signifikantní snížení tíže halucinací ve skupině
cross-over studie					
Hoffman et al.	12	4-16	90	4	signifikantní snížení tíže halucinací ve skupině a to při délce 12 a 16 minut
Poulet et al.	10	2x 16, 7	90	5	signifikantní rozdíl ve prospěch aktivní rTMS vůči neaktivní „sham“ stimulaci
McIntosh et al.	16	4-16	80	4	žádný signifikantní rozdíl mezi „sham“ a aktivní stimulací
Jandl et al.	14	15	100	5	signifikantní rozdíl ve prospěch aktivní rTMS vůči neaktivní „sham“ stimulaci
paralelní studie s neaktivní „sham“ kontrolou					
Hoffman et al.	24,50	16	90	5	signifikantní rozdíl ve prospěch aktivní rTMS vůči neaktivní „sham“ stimulaci
Lee et al.	39	20	90	10	větší efekt aktivní stimulace vlevo i vpravo než „sham“
Fitzgerald et al.	32	15	90	10	žádný signifikantní rozdíl mezi „sham“ a aktivní stimulací
Saba et al.	18	5	80	10	žádný signifikantní rozdíl mezi „sham“ a aktivní stimulací
Chibaro et al.	16	15	90	4	signifikantní prospěch aktivní rTMS vůči „sham“ stimulaci
Brunelin et al.	24	2x 16,67	90	5	signifikantní rozdíl ve prospěch aktivní rTMS vůči „sham“ stimulaci
Současné použití zobraz. metod					
Schoenfeld – Lecuona et al.	12	16	90	5	žádný efekt rTMS celkově ani ve stimulace různých oblastí
Sommer et al.	15	20	90	15	Celkový efekt rTMS prokázán, ale žádný rozdíl mezi fMR-guided a TP3

					stimulací
Hoffman et al.	16	16	90	24 dní, 2-3 dny jedna strana	signifikantní benefit TP rTMS vůči „sham“ a aktivní stimulaci v jiných oblastech

Fitzgerald PB, Daskalakis JZ; 2008

Tab. č. 3 Vysokofrekvenční prefrontální studie zaměřené na negativní symptomy

studie	počet osob	frekvence	délka sezení	počet sezení	intenzita %MP	počet dní	výsledky
otevřené							
Cohen et al.	6	20	2	20	80	10	signifikantní, ale klin. malé zlepšení neg. příznaků
Jandl. et al.	10	10	3,5	20	100	5	sign. snížení v SANS a skóre hodnocení deprese
crossover							
Rollnick et al.	12	20	2	20	80	10	sign. snížení v BPRS
Jin et al.	27	α (8-13), 3, 20	2	20	80	10	α frekvence sign. snížila skóre neg. symptomů ve srovnání s dalšími
paralelní							
Holi et al.	22	10	5	20	100	10	žádný rozdíl mezi „sham“ a aktivní stimulací
Hajak et al.	20	10	5	20	110	10	sign. snížení neg. symptomů v aktivní stimulaci
Novak et al.	16	20	2,5	40	90	10	žádný rozdíl mezi „sham“ a aktivní stimulací
Prikryl et al.	22	10	10	15	110	15	sign. snížení neg. symptomů při aktivní stimulaci
Fitzgerald et al.	20	10	5	20 na PF kortex bilat.	110	15	sign. snížení v při aktivní stimulaci, avšak pouze v PANSS podškále autistického myšlení

Fitzgerald PB, Daskalakis JZ; 2008

1.2.3 Použití rTMS v léčbě deprese

rTMS se jeví podle několika studií i metaanalýz jako slibná a efektivní metoda léčby deprese rezistentní na léčbu (treatment resistant depression, dále jen TRD), avšak její klinický

efekt je často spíše střední a velmi se liší mezi jednotlivými studiemi. Daskalakis et al. shrnuli všechny dosavadní studie s rTMS v léčbě deprese a rozdělili je do 5 skupin. V první generaci pokusů se testovala účinnost desetidenní léčby TRD s použitím frekvence 10-20 Hz nad levým dorzolaterálním prefrontální kortexem (George et al., Pascual-Leone et al). V těchto studiích se prokázala střední účinnost rTMS a další studie se tedy zabývaly optimalizací délky léčby a dalších parametrů. Druhá generace studií srovnávala účinnost léčby trvající déle než 10 dní – tedy dva týdny. Fitzgerald et al. randomizovali 60 pacientů s TRD do skupin s aplikací vysokofrekvenční rTMS (10 Hz), nízkofrekvenční (1 Hz) a „sham“ stimulace. Během dvojité slepé fáze studie byl v obou „aktivních“ skupinách jasně prokázán antidepressivní efekt oproti kontrolní skupině, přičemž ke zlepšení docházelo průběžně i během dalších 4 týdnů studie. Ke klinickému efektu bylo třeba minimálně 20 sezení. I další dvě velké studie, Avery et al. a studie vedená soukromým výrobcem TMS (Neuronetics Pty Ltd.) prokázaly jasné několikátýdenní zlepšení na škále HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) ve skupině stimulované vysokofrekvenční rTMS oproti kontrolní „sham“ stimulaci. Třetí generace experimentů využívala nové přístupy jako například bilaterální stimulaci, další generací studií jsou meta-analýzy použití rTMS při léčbě TRD. Všechny kromě jedné prokázaly efekt dvoutýdenní vysokofrekvenční léčby oproti placebo (McNamara et al., Holzheimer et al. a další). Efekt léčby se však podle studií velmi liší a jak již bylo zmíněno, je pouze středního klinického významu. Klinické použití je tedy stále otázkou, navíc jsou všechny meta-analýzy limitovány faktory jako nekonzistentní definice rezistentní deprese a diagnostická heterogenita. V poslední páté generaci jsou studie, zabývající se novými metodami k optimalizaci použití rTMS v této indikaci.

Problémem ve studiích může být i způsobem lokalizace DLPFC – ve všech studiích byla používána klasická metoda (lokalizace motorické oblasti s největší aktivací periferního svalu, např. m. abductor pollicis, a pak odměřením 5 cm anteriorním směrem v parasagitální linii od tohoto místa). Tato metoda, jak je dále rozebráno v dalších kapitolách týkajících se neuronavigace, je ve srovnání s ní zatížena velkou nepřesností.

Mechanismus, jakým rTMS působí antidepressivně, zatím není jasně prokázán, avšak mnoho studií prokázalo, že léčebný efekt je spojen s normalizací hypoexcitability levého DLPFC a normalizací hyperexcitability pravého DLPFC. K ověření jsou však potřebné další studie zahrnující současné monitorování funkčními a neurofyziologickými zobrazovacími metodami.

Závěrem je shrnutí, že zatím nejednoznačné výsledky léčby TRD souvisí s několika metodologickými omezeními – použitím samotné nízko- či vysokofrekvenční rTMS,

omezeným časovým účinkem léčby (to je 2-4 týdny), neadekvátními metodami zaměření cílové oblasti mozku a neoptimálními metodami vypočtení intenzity léčby (Daskalakis et al).

1.2.4 Vizuální kortex a jeho ovlivnění pomocí TMS

Stimulací okcipitálního kortexu pomocí TMS lze dosáhnout jak suprese zrakových funkcí, tak její stimulace, což se projeví v prvním případě vznikem skotomů v zorném poli, v druhém případě testovaná osoba registruje fosfény – halucinace, které vypadají jako mžítka či záblesky před očima. Stejně jako zjišťujeme před stimulací pacienta jeho motorický práh a podle něj pak odvozujeme intenzitu stimulace, lze změřit i fosfénový práh. Ten lze využít například k zjišťování abnormalit kortikální zrakové excitability u skupin pacientů, u kterých lze tyto změny předpokládat. Olivieri a Calvo provedli měření fosfénových prahů u rekreačních uživatelů extáze. Fosfénové prahy byly signifikantně nižší u těchto osob ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých. Fosfénové prahy negativně korelovaly s frekvencí používání extáze a frekvence užívání korelovala pozitivně s přítomností vizuálních halucinací. Fosfénový práh halucinujících osob byl signifikantně nižší než u zdravých. Závěrem je tedy fakt, že užívání extáze snižuje excitabilitu vizuálního kortexu, která eventuálně souvisí s masivním uvolněním serotoninu a jeho následnou deplecí v této oblasti mozku (Olivieri, Calvo 2003).

1.3 Stereotaktická neuronavigace v psychiatrii

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 sensorické 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 cívky je anatomická lokalizace, používaná zejména k cílení temporální oblasti k stimulaci pacientů se sluchovými halucinacemi. Metoda cílení cívky 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 cívky (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 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 (viz 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 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.

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 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.

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 použit 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).

1.3.4 Výsledky klinických studií rTMS za použití neuronavigační techniky

Stereotaktické cílení rTMS cívkou 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 cívkou 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 pocítovali subjektivní zlepšení příznaků, nedosáhlo toto zlepšení statistické významnosti.

U 25 depresivních pacientů byl hodnocen antidepresivní 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 antidepresivní 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.

2. Praktická část

Srovnání prahů pro fosfény u kontrolních pacientů a pacientů se schizofrenií

2.1 Cíl práce

Práce vychází z předpokladu, že pacienti se schizofrenií mají změněnou excitabilitu vizuálního kortexu. Pomocí motorických a fosfénových prahů, měřených u skupiny nemocných, a kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků, bylo naším cílem otestovat hypotézu, že fosfénový práh u pacientů se schizofrenií je nižší než u zdravých kontrol.

2.2 Teoretické podklady

Intenzita magnetického pole je jedním ze základních parametrů TMS. Je definována motorickým prahem, který je individuální a vyjadřuje nejnižší stimulační aktivitu – tedy intenzitu, při které dojde k vyvolání evokovaného potenciálu v motorické kůře s následnou kontrakcí určitého svalu (např. m. abductor pollicis).

Fosfény, elementární zrakové halucinace, vyjadřují excitabilitu vizuálního kortexu a uměle je lze vyvolat mechanickou, elektrickou nebo magnetickou stimulací retiny nebo vizuálního kortexu. Fosfénový práh (FP) je minimální intenzita stimulace potřebná k vyvolání fosfénu při aplikaci TMS pulzu na okcipitální kortex.

2.3 Metodika práce

Měření jsme prováděli na skupině 9 pacientů se schizofrenií (5 mužů a 4 ženy, věkový průměr 30,11 let, SD = 6, 972) a 17 zdravých kontrolních pacientů (10 mužů a 7 žen, věkový průměr 29, 41 let, SD = 6, 605). Všichni pacienti se schizofrenií byli medikováni atypickými antipsychotiky v běžných dávkách, eventuelně v kombinaci (quetiapin 3x, olanzapin 2x, risperidon 4x, sulpirid 1x).

Všem účastníkům studie jsme nechali vyšetřit magnetickou rezonanci mozku a poté jsme vypracovali 3D model mozku pomocí systému Brainsight Frameless. Dalším bodem bylo stanovení motorického prahu (MP) pomocí neuronavigačního systému Brainsight Frameless, v hodnotě % výkonu stimulatoru (Magstim Rapid). Motorický práh (MT) byl registrován vizuálním hodnocením motorické odpovědi na m. abductor pollicis brevis lat. dx. po stimulaci horní části levého precentrálního gyru. MT byl definován jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým odpovědím (Rossini et al., 1994).

Poté jsme u zdravých dobrovolníků i pacientů stanovovali fosfénový práh (FP). Cívka byla umístěna 2 cm nad protuberantia occipitalis externa a od tohoto místa 2 cm doprava. Pomocí double pulsů (FP double) s odstupem 50 ms jsme vyhledali místo s nejčastějším výskytem fosfénů a následně stimulovali jednotlivými pulsy TMS (FP single). 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 impulzů povede nejméně k třem fosfénům - zábleskům v levé části zorného pole.

Výsledky měření MP, FP double a FP single u obou skupin pacientů uvádí tabulky č. 4 a 5.

Dále jsme provedli srovnání těchto tří proměnných vždy mezi skupinou pacientů se schizofrenií a skupinou kontrolní pomocí dvouvýběrového t-testu (všechny předpoklady pro jeho použití byly splněny). Jelikož testujeme hypotézu, že hodnoty fosfénového prahu u skupiny pacientů se schizofrenií jsou nižší než u kontrol, v případech FP jsme použili one-tailed testování. Mezi oběma skupinami jsme neprokázali signifikantní rozdíl v motorickém prahu ani fosfénovém prahu po double pulsy. Hypotéza však byla potvrzena pro single puls – fosfénový práh byl v tomto případě opravdu nižší u pacientů se schizofrenií.

Výsledky statistického testování jsou zpracovány v tabulce č.6.

2. 4 Výsledky

Tab. č. 4 Pacienti se schizofrenií

No.	věk	SEX (1=m,2=ž)	MP %	FP double %	FP single	
1	22		1	47	36	40
2	24		2	39	42	43
3	30		2	55	47	39
4	29		1	60	40	39
5	40		1	70	55	40
6	32		2	62	60	41
7	28		1	58	47	57
8	24		2	54	34	52
9	42		1	59	37	52

Tab. č. 5 Zdraví pacienti (kontroly)

No.	věk	SEX	MP %	FP double %	FP single %
1	23	2	53	40	46
2	24	1	58	47	49
3	25	1	60	37	
4	22	1	45	42	44
5	26	2	65	38	42
6	26	2	51	39	45
7	25	1	72	58	66
8	26	1	57	45	52
9	23	2	52	44	52
10	30	1	48	47	47
11	31	1	53	49	52
12	27	2	55	38	53
13	42	1	65	59	47
14	39	2	74	45	52
15	33	2	50	43	49
16	38	1	49	57	50
17	40	1	62	52	49

Tab. č 6 Výsledky zpracování dat pomocí t-testu

	motorický práh %	fosfénový práh – double puls %	fosfénový práh – single puls %
průměr SCH	56	44,22	44,78
SD SCH	8,916	8,857	6,924
průměr KON	57	45,88	49,69
SD KON	8,337	7,096	5,425
p-hodnota	0,7787 two-tailed	0,3035 one-tailed	0,03 one-tailed
průměr±SEM (SCH)	56.00 ± 2.972 N=9	45.88 ± 1.721 N=17	44.78 ± 2.308 N=9
průměr±SEM (KON)	57.00 ± 2.022 N=17	45.88 ± 1.721 N=17	49.69 ± 1.356 N=16

vysvětlivky zkratk:

SCH – pacienti se schizofrenií

KON – kontroly

SD – standart deviation (směrodatná odchylka)

SEM – standart error of mean (standartní chyba průměru)

2. 5 Diskuze

Tato práce navazuje na předchozí metodickou studii PCP (Horáček et al., 2007), jejíž cílem bylo pomocí stejného neuronavigačního systému nalézt optimální stanovení fosfénového prahu (pomocí single i double pulzů) a hodnocení jeho souvislosti s prahem motorickým na skupině zdravých dobrovolníků. Výsledkem bylo zjištění korelace mezi motorickým prahem a prahem pro single pulzy, což je zatím poměrně ojedinělé potvrzení a dle autorů tak bylo dosaženo právě díky použité metodice, která byla zopakována i v této práci (použití neuronavigace, aplikace TMS laterálně od inionu a stimulace nejprve double pulzy a poté single pulzy). To je v souladu s výsledky této práce, která prokázala předpokládané snížení fosfénového prahu pro single puls-TMS u pacientů se schizofrenií a potvrdila hypotézu zvýšené excitability okcipitálního kortexu u této skupiny. Fosfénový práh měřený single pulsem se tedy zdá být nadějnou proměnnou při hodnocení excitability sensorického kortexu u onemocnění, která jsou spojena se změnami excitability v této oblasti (halucinace, epilepsie, migréna).

Souhrn

Transkraniální magnetická stimulace je nadějnou metodou v léčbě neuropsychiatrických poruch – především refrakterních akustických halucinací, kde byla její účinnost podpořena randomizovanými studiemi i metaanalýzami, a ovlivňování negativních příznaků schizofrenie. Středního klinického významu podle dosavadních studií dosahuje v léčbě rezistentní deprese, kde je rovněž testována.

Základní hodnotou, využívanou v experimentech, je motorický práh, který udává excitabilitu motorického kortexu. Další nadějnou proměnnou v hodnocení excitability především vizuálního kortexu může být fosfénový práh. Změny excitability této oblasti mozku předpokládáme u onemocnění jako schizofrenie, epilepsie a další. Metody zjišťování fosfénových prahů byly však do nedávné doby zatíženy nepřesnou metodikou a jejich korelace s prahem motorickým byla prokázána až po použití neuronavigačních systémů (Horáček et al., 2007).

Hlavním metodickým nedostatkem byl doposud problém nepřesného cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Stereotaktická neuronavigace, využitá v této studii, 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 jsme změřili motorický práh a fosfénový práh pro double a poté single puls TMS u skupiny pacientů se schizofrenií a zdravých dobrovolníků. Použitá metodika zjišťování prahu pro fosfény vychází z předchozí práce PCP (Horáček et al., 2007). Hypotézou této studie je zvýšená excitabilita vizuálního kortexu u pacientů se schizofrenií, která by se odrazila na nižší hodnotě fosfénových prahů. Výsledky prokázaly signifikantní snížení fosfénového prahu pro single puls TMS ve skupině pacientů se schizofrenií.

Summary

Transcranial Magnetic Stimulation is a new promising therapeutic method in the treatment of neuropsychiatric disorders – especially in refractory auditory hallucinations, where was supported by several randomized trials and meta-analysis, and also treatment of negative symptoms of schizophrenia. rTMS is also tested in treatment resistant depression but in this case, is often of modest clinical efficiency.

The basic value, used in all rTMS experiments, is motor threshold, which reflects the excitability of the motor cortex. Another promising value, measuring the excitability of visual cortex, could be the phosphor threshold. The excitability of this brain area is supposed to be changed in schizophrenia, epilepsy and other brain diseases. Detection of phosphor thresholds have not been accurate enough due to methods used in the past. Their correlation with motor threshold was proved only recently, after use of neuronavigation systems (Horáček et al., 2007).

Until now, the main drawback of these techniques had been the impossibility of exact 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 anatomical resolution, based on the evaluation of the structural or functional neuroimaging of the brain. To achieve the optimal level of focusing the magnetic coil, it is necessary to process individual neuroanatomic parameters gained by use of structural (MR) or functional neuroimaging methods (PET, SPECT, qEEG). Based on the data from these examinations, the neuronavigation system will enable us to point and focus the rTMS coil directly over a pre-defined or dysfunctional cortical area, with a high (millimetres) resolution. Compared with the other methods of targeting the rTMS coil, the neuronavigation considers subjective differences of individual anatomical parameters of skull and brain, allowing an individual approach to treatment of the patient.

In this study, we have measured motor threshold and phosphor threshold with paired pulse and then single pulse TMS in the group of patients suffering schizophrenia and in the group of controls. The method we applied for phosphor threshold measuring is based on the previous study of PCP (Horáček et al., 2007). We proposed a hypothesis of increased excitability of visual cortex in patients with schizophrenia, which is reflected by decreased phosphor threshold. We proved this hypothesis for phosphor thresholds measured by single pulse TMS, which were significantly decreased in group of patients with schizophrenia.

Seznam použité literatury

- DASKALAKIS, JZ et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9):555–566
- DEBLIECK, C. et al.: Correlation between motor and phosphorus thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp.* 2008 Jun; 29(6):662-70
- FITZGERALD PB, DASKALAKIS JZ: A review of transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9):567–576
- GEORGE, MS: Summary and future directions of therapeutic brain stimulation: neurostimulation and neuropsychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2:S95-S100.
- 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. et al.: 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
- HORÁČEK, J. et al.: Indukce fosfenu a excitabilita motorické kury: studie transkraniální magnetické stimulace (TMS) za použití neuronavigace. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. 3, s. 182-185
- KLÍROVÁ, M. et al. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. 2, s. 114-118
- KOPEČEK, M. et al.: Regional cerebral metabolic abnormalities in individual patients with nonquantitative 18FDG PET and qEEG (LORETA). *Psychiatrie* 2005; 9:56-63
- MARKOVIČ, O.: Nové poznatky o repetitivnej transkraniálnej magnetickéj stimulácii [online]. Praha: Psychiatrie 2000, [cit. 19.10.2008] Dostupnost z <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH300/06markov.htm>
- NIEDERMEYER E., DA SILVA FL: Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1256 s, ISBN 0781751268
- OLIVERI M., CALVO G.: Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1136-1138
- PŘIKRYL R. et al.: Augmentace antipsychotik repetitivní transkraniální magnetickou stimulací vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie. *Česká a slovenská Psychiatrie*, 2007, č. 2, s. 80-84, 5

TRANULIS, C. et al.: Should we treat the auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008;53(9):577–586

SCHONFELDT-LECUONA, C. et al.: Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2005;17:253-259.

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

Přílohy

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

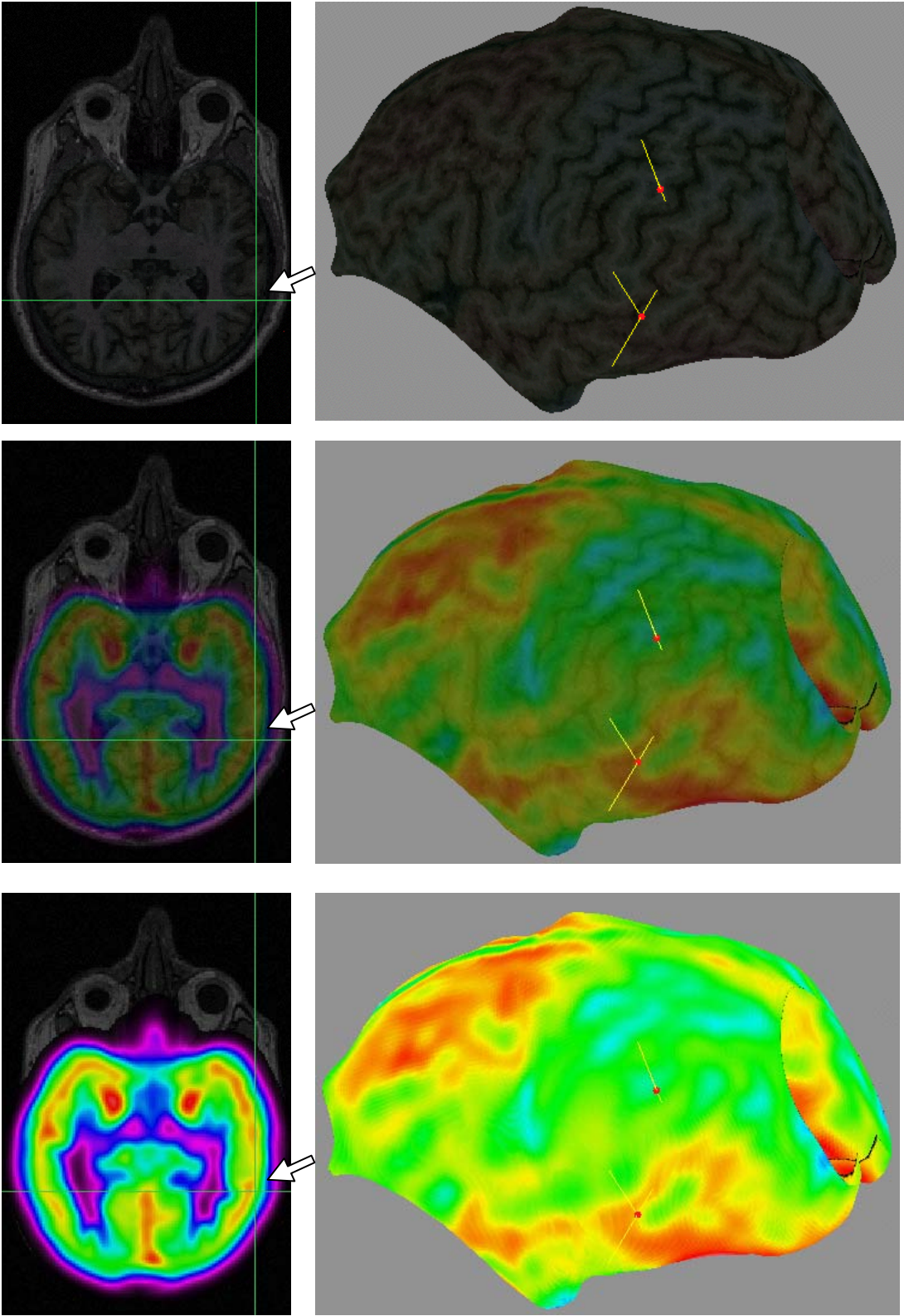
Příloha č. 2: Koregistrace MR a ^{18}F FDG PET při neuronavigované terapii nemocného s akustickými farmakorezistentními halucinacemi. Pro navigaci byl použit systém Brainsight Frameless. V levé části jsou transverzální řezy MR (nahore) a řezy MR s částečnou (střední řez) a úplnou (dolní řez) koregistrací 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.

Příloha č. 3: 3D rekonstrukce částečné koregistrace MR a statistické parametrické mapy ^{18}F FDG PET. Jedná se o stejná data i metodiku jako v případě obrázku 2, ale navíc je ještě zobrazen sagitální řez MR.

Příloha č. 1



Příloha č. 2



Příloha č. 3

