

DIPLOMOVÁ PRÁCE

3. Lékařská Fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Diplomová práce

**Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace
mozečku na výkon v testu verbální fluence.**

**The effect of cerebellar repetitive transcranial
magnetic stimulation on the verbal fluency task
performance.**

autor: Ľubica Černá

školitel: MUDr. Miloslav Kopeček

školní rok: 2005/2006

Ráda bych poděkovala svému školiteli, MUDr. Miloslavovi Kopečkovi za to, že mi umožnil podílet se na zajímavém výzkumu a za jeho připomínky a pomoc při psaní práce na tak fascinující téma.

Ľubica Černá

Obsah

Souhrn.....	5
Summary.....	6
Úvod.....	7
Mozeček a jeho funkce.....	8
Mozečkový kognitivní afektivní syndrom.....	9
Funkční zobrazovací metody a jiné studie.....	10
Mozeček a test verbální fluence.....	11
Transkraniální magnetická stimulace mozečku.....	13
Hypotézy.....	16
Populace.....	17
Aplikace rTMS.....	18
Rozvrh sezení a administrace neuropsychologických testů.....	19
Statistické vyhodnocení.....	21
Výsledky.....	22
Diskuse.....	25
Závěr.....	28
Bibliografie.....	29

Souhrn

Úvod: Studie z posledních let ukazují, že mozeček nemá pouze roli v řízení hybnosti a svalového tonu, ale že se podílí také na kognitivních a afektivních funkcích. Cílem naší studie bylo prokázat, že repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) mozečku vede ke zhoršení výkonu v testu verbální fluence. Metodika: 20 zdravých dobrovolníků bylo rozděleno dle výkonu v testu verbální fluence do dvou skupin. První skupina se podrobila rTMS pravého mozečku, druhá skupina pak kontrolní stimulaci pravého m. trapezius. Bezprostředně po stimulaci a pak týden od stimulace byla vyšetřována verbální fluence. Předpokládali jsme, že po rTMS mozečku dojde ke zhoršení výkonu a bude tak potvrzena role mozečku v tomto testu. Výsledky: Nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinami bezprostředně po stimulaci ani po týdenním retestu. Po stimulaci mozečku však nebylo zjištěno signifikantní zlepšení při opakování testu po týdnu zatímco u skupiny se stimulací m. trapezius toto zlepšení bylo. Ve skupině se stimulací m. trapezius byly zjištěny předpokládané korelace mezi jednotlivými sezeními ne však u skupiny s mozečkovou stimulací. Závěr: Nepodařilo se nám prokázat horší výkon v testu verbální fluence po rTMS mozečku. Další statistické analýzy však naznačují možný vliv rTMS mozečku na kognitivní výkon. Kontrola stimulace mozečku pomocí neuronavigace se zdá pro další zkoumání nezbytná.

Summary

Introduction: Studies from recent years imply that cerebellum does not play role only in the movement management but that it is also important in cognitive and affective function. The aim of our study was to show that cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) causes the decline in verbal fluency task performance.

Method: 20 healthy volunteers were divided according to their performance in verbal fluency test. The first group was submitted to rTMS of the right cerebellum, the second group was submitted to the control stimulation of the right m. trapezius. Verbal fluency test was assessed immediately after the stimulation and one week after the stimulation. It was assumed that cerebellar rTMS would cause decrease in verbal fluency task performance and thus the role of cerebellum in this test would be confirmed.

Results: There was no significant difference between the groups immediately after the stimulation neither after one-week retest. However there was no improvement in performance after the cerebellar stimulation in the one week retest but there was the improvement in the one week retest in the groups with m. trapezius stimulation. In the group with stimulation of m. trapezius were found anticipated correlations between the performances in each test time but they were not found in the group with cerebellar stimulation.

Conclusion: The decline in verbal fluency test performance after cerebellar rTMS was not confirmed. Nevertheless, deeper statistical analyses suggest the possible effect of cerebellar rTMS in cognitive performance. It seems that for further research the control of the stimulation by neuronavigation would be necessary.

Úvod

Mozeček a zmínky o jeho potenciální roli v kognitivních a afektivních funkcích se začaly objevovat v sedmdesátých letech. Navzdory množícím se důkazům je však tato oblast stále neuzavřená a poskytuje prostor pro bádání jak na poli klinickém tak na poli kontrolovaných studií na zdravých dobrovolnících.

Kasuistiky pacientů s mozečkovým poškozením poukazují, že kognitivní a afektivní poškození patří mezi projevy onemocnění mozečku. Rovněž funkční zobrazovací studie ukazují na úlohu mozečku v kognitivních funkcích.

Modulací aktivity neuronů mozečku se nabízí skvělá možnost ovlivňovat aktivitu frontální kůry a tak i její nejen lehko kvantifikovatelný ale i poměrně jednoduše a levně detekovatelný výstup, kterým je kognitivní výkon.

Jednou z možností modulace neuronální aktivity je repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), která umožňuje bezpečnou, reverzibilní neuronální modulaci pomocí magnetického pole.

Naše studie využívá působení této metody na mozeček zdravých dobrovolníků a předpokládá její vliv na výkon v kognitivních testech.

Na základě poznatků z předchozích studií předpokládáme, že rTMS mozečku má vliv na výkon v testu verbální fluence a tato studie je pokusem o potvrzení tohoto vlivu a tím i pokusem o příspěvek ke studiu vlivu mozečku na kognitivní funkce.

Mozeček a jeho funkce

Mozeček je orgán, jehož úloha je od 19. století spojována s řízením motoriky. Jedná se o koordinaci cílených pohybů, prostorové orientace, regulace podnětů pro propioceptivní reflexy a regulace pozice hlavy.

V sedmdesátých letech 20. století se objevuje nový pohled na funkce mozečku. Začíná se usuzovat, že se mozeček podílí i na nemotorických úlohách a to konkrétně na funkcích kognitivních, afektivních a lingvistických.

Na tuto skutečnost upozorňují jednak studie využívající funkční zobrazovací metody, které poukazují na aktivaci mozečku při řešení různých úloh a dále pak kasuistiky pacientů s neurodegenerativním onemocněním zasahující mozeček jako např. spinocerebelární ataxie či případy pacientů se selektivním postižením mozečku. U těchto pacientů bylo posáno narušení afektivních a kognitivních funkcí. V roce 1998 byl Schmahmannem a kol. definován tzv. mozečkový kognitivní afektivní syndrom (12).

U pacientů se spinocerebelární ataxií typu 2 (1) byl u 25% pacientů zaznamenán kognitivní deficit na úrovni demence a u zbylých pacientů byl popsán mírný kognitivní deficit. I u spinocerebelární ataxie typu 1 byl nalezen mírný kognitivní deficit téměř u všech pacientů, i když výsledky magnetické resonance neobjevily známky atrofie či degenerace mozkové vyjma mozečku. (9).

Nicméně je možné namítnout, že u pacientů s jakoukoli degenerací je obtížné prokázat intaktnost, kterékoliv mozkové struktury a vyloučit vliv dlouhodobého a progredujícího motorického deficitu na porušení kognitivních funkcí.

Avšak i u pacientů s náhlým poškozením mozečku (ischemického původu) k podobným poruchám dochází. Rozbor pacientů s izolovanou ischemickou lézí mozečku ukázal alteraci v neuropsychologických testech u 65% případů. U 16% byl zjevný kognitivní deficit přičemž u dvou z těchto pacientů nebyl vyjádřený typický klinický mozečkový syndrom s ataxií. (14) Podobně i u dětí po operaci mozečku pro astrocytom nebo medulloblastom byla zaznamenána alterace v neuropsychologických testech (14).

Mozečkový kognitivní afektivní syndrom

Termín mozečkový kognitivní afektivní syndrom byl poprvé použit v roce 1998 Schmahmann, který upozornil na kognitivní a afektivní poruchy u pacientů s mozečkovým postižením různé etiologie (infarkt, operace pro ganglióm, cerebelitis). Na vzorku 20 pacientů s mozečkovým postižením různé etiologie provedl rozsáhle vyšetření: neurologické vyšetření, zhodnocení duševního stavu, zobrazovací vyšetření mozku (počítačová tomografie nebo magnetická rezonance), EEG a baterii neuropsychologických testů.

U většiny pacientů byla narušena zrakově-prostorová integrace projevující se při pokusech kreslit, dále bylo narušené pojmenování předmětů, objevovaly se agramatismy. U 15 pacientů byl zjevný problém v kontrole chování (desinhibice) a byla patrna změna osobnosti potvrzena personálem i rodinou.

Neuropsychologické testy odhalily zejména poruchy exekutivních funkcí a zrakově-prostorové orientace. Kromě toho byly zjevné i poruchy pozornosti a lingvistických funkcí.

U některých pacientů bylo zaznamenáno nízké IQ, které neodpovídalo jejich vzdělání.

Zajímavé bylo, že i u pacientů, kde ustoupily typické neurologické příznaky (ataxie, poruchy koordinace, nystagmus) přetrvávala patrná desinhibice v chování a změny osobnosti delší čas.

Na základě těchto vyšetření byl definován kognitivní afektivní syndrom:

poruchy exekutivních funkcí: porucha plánování, abstraktního myšlení a snížená verbální fluence.

porušena prostorová orientace se zrakově-prostorovou dezorganizací a poruchou zrakově-prostorové paměti.

změny osobnosti charakterizované oploštělou nebo nepřiměřenou afektivitou a desinhibovaným nebo neadekvátním chováním .

poruchy lingvistických funkcí: dysprozodia, agramatismus a lehká anómie.

Autor se dále pokusil přiřadit jednotlivé příznaky k poškození jednotlivým částem mozečku, kde léze zadního laloku byly u pacientů s kognitivními poruchami a léze vermis u pacientů s poruchami afektivními.

Funkční zobrazovací metody a jiné studie

Nejen zmíněné klinické projevy u pacientů s poruchou mozečku, ale i studie na zdravých dobrovolnících využívající funkční zobrazovací metody, nám umožňují předpokládat vliv mozečku na vyšší funkce a jeho ovlivňování vyšších mozkových struktur. Jedná se o aktivaci mozečku při pocitu úzkosti, hladu, učení a paměťových funkcích.

Zabývající se postavením mozečku v kognitivních a afektivních funkcích je zajímavé podívat se blíže na jeho roli v lingvistických funkcích. Úloha mozečku v motorické produkci řeči je známá od roku 1917, kdy byla popsána ataktická dysartrie po lézích mozečku jako monotónní, špatně srozumitelná, obtížná a sakadovaná řeč. Nedávné zobrazovací studie ukázaly, že tato porucha je nejčastěji spojená s lézí přední horní paravermální oblasti a to hlavně na levé straně. Naproti tomu apraxie řeči (příznaky často těžko odlišitelná od dysartrie) je spojená s lézí pravé mozečkové hemisféry.

Jazykové zpracování předpokládá spojení mozečkové hemisféry s Broadmannovou areou 6, 44, 45 na kontralaterální straně přes jádra thalamu a spojení prefrontální kůry s mozečkem. Navíc je mozeček často zdůrazňován u funkcí gramatických a prosodických.

(6)

Mozeček a jeho funkce nejsou ještě zcela uzavřeným a prozkoumaným tématem jak by se na první pohled do učebnic neurofyzologie zdálo. Shrnujíc soubory či jednotlivé kasuistiky pacientů s mozečkovou lézí a současnou poruchou kognitivních či afektivních funkcí či funkčních zobrazovacích studií na zdravých dobrovolnících je pravděpodobné, že mozeček hraje roli ve vyšších mozkových procesech a je tedy strukturou, která si na tomto poli zaslouží naši pozornost.

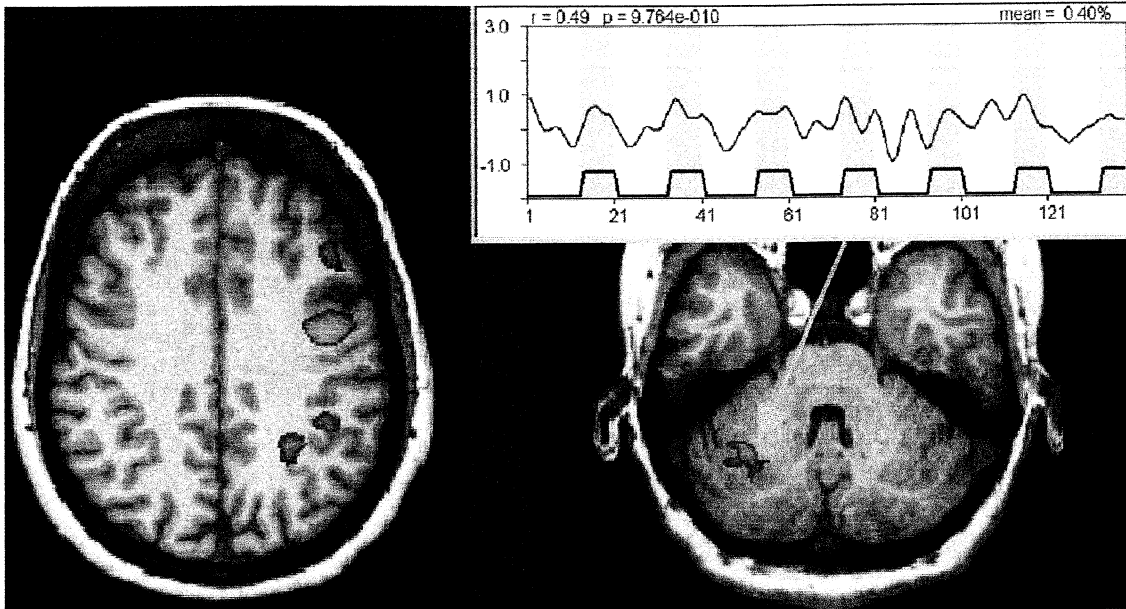
Mozeček a test verbální fluence

Test verbální fluence je neuropsychologický test jazykové produkce, jehož zadání vyžaduje od vyšetřovaného generování slov podle jistého klíče.

Byl používán od začátku šedesátých let jako test k vyšetřování funkcí frontálního laloku. Pravidlo ke generování slov může být jak fonetické- na základě zadaného písmena (v českých zemích N, K,P), tak sémantické- dle zadané kategorie (např. zvíře, rostliny, dopravní prostředky), a je možné i generování sloves k zadaným podstatným jménům. (5)

Oblasti mozku aktivující se během PET vyšetření při výkonu testu verbální fluence jsou levý dolní frontální kortex, levý dorsolaterální prefrontální kortex, suplementární motorická oblast a mozeček. (9) I studie provedené pomocí funkční magnetické rezonance (dále fMR) u zdravých dobrovolníků během testu verbální fluence ukázaly aktivaci levé prefontální kůry a zároveň i aktivaci kůry pravého mozečku. (2, 3, 15)

K vyloučení vlivu motoriky (při mluvení) na aktivaci kůry mozečku byla později provedena studie ke zjištění aktivace mozkových struktur během tichého testu verbální fluence u zdravých dobrovolníků pomocí fMR, která rovněž ukázala souběžnou aktivaci kůry a mozečku při vykonávání zadané úlohy (obr.1)



Výsledky funkční magnetické rezonance u pravorukého zdravého dobrovolníka demonstrující zkříženou aktivaci levé frontální a parietální mozkové kůry a pravé mozečkové hemisféry při testu verbální fluence (3)

Transkraniální magnetická stimulace mozečku

Transkraniální magnetická stimulace je metoda využívající působení silného magnetického pole k ovlivnění mozkové aktivity. Využívá elektromagnetické indukce, kdy elektrický proud protékající měděnou cívku indukujeme magnetické pole v okolí cívky. Magnetické pole proniká měkkými tkáněmi i lebkou a v mozkové tkáni indukuje elektrický proud.

Je možná i aplikace sérií stimulů za sekundu do jedné oblasti mozku. Jde o tzv. repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci, při které dochází k cílené stimulaci malých částí mozku. Každá aplikace je definována počtem stimulů, silou stimulu, dobou trvání stimulace, celkovým počtem sérií a polohou mozku vůči cívce (parametry stimulace). (7)

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je metoda využívaná jednak terapeuticky a jednak výzkumně. Její terapeutické využití je jednak v neurologii k experimentální terapii Parkinsonovy choroby, hemifaciálních spazmů, epilepsie či sclerosis multiplex.

V psychiatrii je využívána k terapii pacientů s depresivní poruchou a experimentálně u pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi. (13)

Kromě toho se rTMS jeví jako vhodná výzkumná metoda, protože neinvazivním způsobem vede ke krátkodobé reverzibilní modulaci neuronální aktivity ve stimulované oblasti. Předpokládá se, že nízkofrekvenční rTMS vede k jejímu utlumení zatímco vysokofrekvenční rTMS vede k excitaci. (13)

Další výhodou rTMS je nízký výskyt vedlejších účinků při dodržení kontraindikací a bezpečných parametrů stimulace.

Mezi absolutní kontraindikací patří přítomnost kovových předmětů v lebce, kardiostimulátor, zvýšený intrakraniální tlak. Relativní kontraindikace jsou těhotenství, dětský věk, epilepsie.

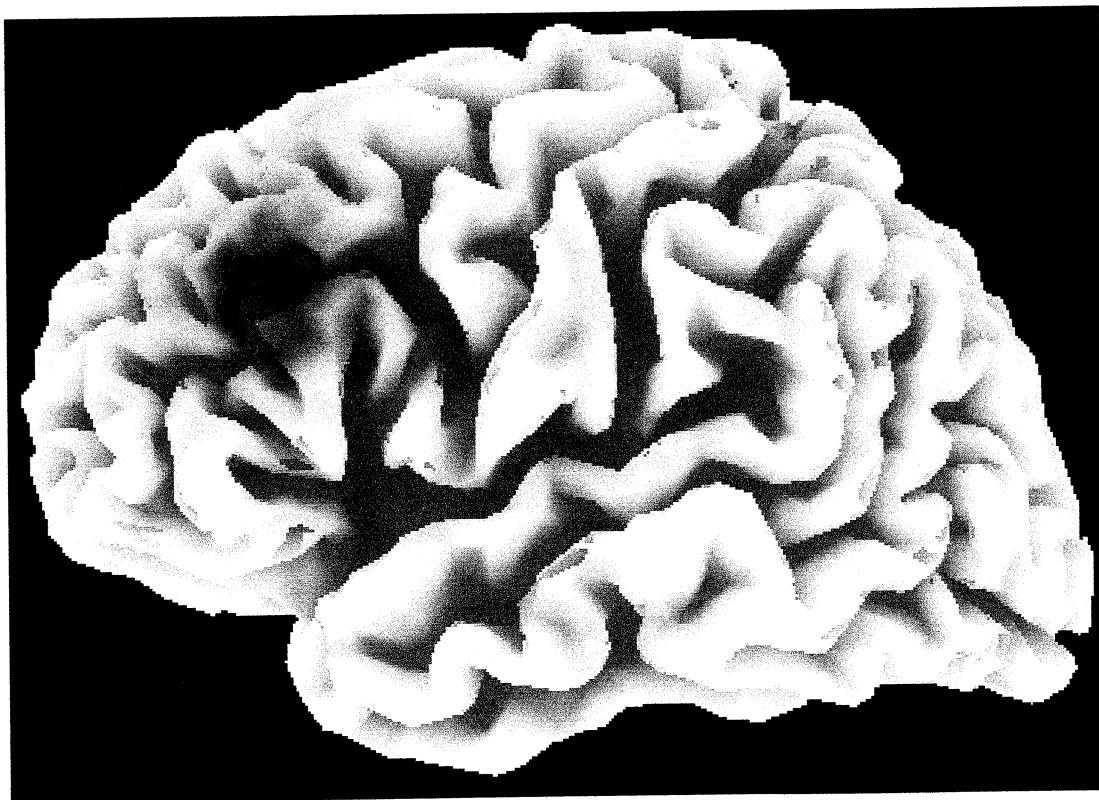
Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, které však reagují dobře na běžná analgetika, indukce epileptického paroxysmu je možná avšak celkem vzácná. Krátkodobě mohou být ovlivněny kognitivní funkce. U stimulace mozečku je dále pozorována bolestivost daná současnou stimulací paravertebrálních svalů. Dále se může jednat o

hypotetické účinky jako kindling nebo potenciace či oslabení přenosu na synapsích.

Použití rTMS se ukazuje jako výhodné k ovlivnění neuronální aktivity pro její bezpečnost a reverzibilitu jejího účinku.

Důležitou otázkou však je, zda je možné ovlivnění mozečku touto metodou a zda ji lze použít k výzkumu funkcí mozečku.

Studie provedena na zdravých dobrovolnících pomocí EEG LORETA ukázala, že aplikace vysokofrekvenční rTMS mozečku vede k modulaci aktivity v prefrontální nemotorické kůře. Autor studie se domnívá, že jde o výsledek stimulace cerebello-thalamo-kortikální dráhy (Kopeček et al., 2005).



Obr. 2: Zvýšení proudové hustoty v beta2 pásmu v oblasti levé prefrontální kůry po rTMS v prostorovém modelu mozku. (Kopeček et al., 2005)

Pilotní studie provedena Kopečkem a kol. (4) se zabývala vlivem rTMS mozečku na výkon v testu verbální fluence u zdravých dobrovolníků. V této studii byla použita vysokofrekvenční (10 Hz) i nízkofrekvenční (1 Hz) rTMS k ovlivnění výkonu v testu generování slov dle určeného vzorce (na písmena NKP). Skupina stimulována 10 Hz rTMS měla signifikantně horší výkon než skupina stimulována 1 Hz rTMS, přičemž při falešné stimulaci nebyl tento rozdíl mezi skupinami zaznamenán. Autoři studie proto předpokládají, že funkční léze mozečku vyvolaná rTMS měla za následek horší výkon v testu verbální fluence, čím potvrzují vliv mozečku na kognitivní funkce. Kromě toho navrhuje metodu repetitivní transkraniální magnetické stimulace jako metodu vhodnou k ovlivnění mozečkové aktivity

Jak ukazují studie na pacientech s cerebelární lézí, při poškození mozečku nedochází jen k narušení jemu tradičně připisovaných funkcí, ale i k projevům kognitivních, afektivních a behaviorálních poruch. Navíc i funkční zobrazovací studie ukazují na propojení aktivity mozečku s aktivitou prefrontální a frontální kůry během kognitivních či afektivních procesů.

V důsledku ovlivnění mozečku pomocí rTMS předpokládáme, že dochází také k ovlivnění frontální kůry a předpokládáme, že při použití této metody u zdravých dobrovolníků dojde k jejich zhoršenému výkonu v neuropsychologickém testu verbální fluence.

V naší studii ověřujeme toto působení vysokofrekvenční rTMS mozečku na výkon v testu verbální fluence u zdravých dobrovolníků srovnáním výkonu v tomto testu u dobrovolníků stimulovaných 10 Hz rTMS a kontrolní skupiny dobrovolníků stimulovaných 10Hz rTMS (nad m. trapezius). Studie je rovněž pokusem o bližší poznání vlivu mozečku na kognitivní funkce a o příspěvek k možnostem jeho ovlivňování pomocí transkraniální magnetické stimulace.

Hypotézy

Výzkumní hypotéza

Je signifikantní rozdíl v průměrném skóre v testu verbální fluence provedeného po rTMS mozečku ve srovnání s magnetickou stimulací (MS) m. trapezius.

Vedlejší hypotézy

Hodnocení bolestivosti procedury:

Není signifikantní rozdíl v hodnocení bolestivosti procedury mezi skupinou podstupující rTMS mozečku a MS m. trapezius.

Hodnocení psychomotorického tempa:

Není signifikantní rozdíl v čase potřebného pro test cesty A a v počítání před a po stimulaci mozečku.

Není signifikantní rozdíl v čase testu cesty A a v počítání mezi skupinou stimulovanou rTMS a MS m. trapezius.

Populace

Bylo stimulováno a testováno 19 dobrovolníků. Všichni dobrovolníci byly muži, praváci dle Edinburgh Handness Inventory. Průměrný věk probandů byl $24,2 \pm 2,5$ let a průměrná délka vzdělání byla $17,8 \pm 1,9$.

Probandi splnili podmínky zařazení do studie: podepsány informovány souhlas, seznámení se s možnými nežádoucími účinky. U žádného z nich nebyla absolutní (kovový předmět v lebce, kardiostimulátor, zvýšený intrakraniální tlak) ani relativní kontraindikace (léky snižující záchvatový práh, anamnéza epileptického záchvatu, kardiální onemocnění). Žádný z nich netrpěl ani neměl anamnézu psychiatrického onemocnění, neužíval poslední měsíc před studií žádné návykové látky typu marihuana, amfetamin a jiné a poslední dva dny před testováním nepil alkohol.

Dobrovolníci byly rozděleni do dvou skupin dle výkonu v testu verbální fluence (N,K,P) při prvním sezení, které probíhalo bez jakékoli stimulace. Nebyl signifikantní rozdíl v počátečním výkonu obou skupin, rovně byly srovnatelné věkem i počtem let vzdělání. Jedna skupina se po měsíci od prvního sezení podrobila rTMs mozečku, druhá pak MS m. trapezius.

Aplikace rTMS

K aplikaci rTMS byl použit přístroj Magstim Super Rapid (Magstim comp., Whitland, UK), s frekvenčním rozsahem 1-50 Hz jehož součástí cívka tvaru „8“ o průměru 70 mm.

Před aplikací byl stanoven individuální motorický práh pomocí vizuálního hodnocení pohybu palce. Byla hodnocena aktivita pravého m. abductor pollicis brevis. Síla, která vyvolala za sebou následující kontrakce byla označena za motorický práh.

Parametry rTMS mozečku byli definovány jako frekvence 10 Hz, intenzita 100% motorického prahu, aplikovanou ve třech sadách po dobu 3 minut s celkovým počtem 540 stimulů, každá sada se skládala z 9 sérií trvajících 2 sekundy a klidovým intervalem 18 sekund.

Poloha cívky byla zvolena tak, aby docházelo k působení rTMS na pravou hemisféru mozečku. Cívka byla tedy přiložena vertikálně 2 cm pod inion a 3 cm laterálně vpravo, s držadlem směřujícím nahoru.

Jelikož během rTMS mozečku dochází ke kontrakci paravertebrálních svalů, která bývá vnímaná jako bolestivá, snažili jsme se kontrolovat vliv bolesti na výkon v testu kontrolní stimulací m. trapezius. Takto jsme chtěli dosáhnout obdobného pocitu jako při stimulaci nad mozečkem, kdy také dochází ke vjemu algické svalové kontrakce. Ostatní parametry falešné stimulace byly shodné s výše uvedenými parametry rTMS mozečku.

Rozvrh sezení a administrace neuropsychologických testů

Studie probíhala v Psychiatrickém Centru Praha mezi 16 a 18 hodinou v jarních měsících roku 2005.

Test verbální fluence byl dle fonemického vzorce. Před vlastním testem proběhla instruktáž k testu, přičemž bylo probandovi vysvětleno, že má říci za minutu, co nejvíce slov na zadané písmeno, nepočítá se však vlastní jméno ani slovo opakované nebo se společným základem. K vysvětlení byl uveden příklad. Poté administrátor ohlásil písmeno a minutu měřil na stopkách. Mezi jednotlivými písmeny i před prvním měření byl stimulátor spuštěn naprázdno ke simulaci podmínek vlastní stimulace (1. sezení) nebo probíhající stimulace (2. sezení). Počet slov byl zaznamenán na papír a pro kontrolní vyhodnocení ještě nahráván na magnetofon.

K vyloučení působení rTMS mozečku na motorické tempo byl administrován test cesty A, kterou měl proband za pomoci tužky vyplnit, v co nejkratším čase. Rovněž měl proband v co nejkratším čase napočítat od 1 do 10.

Při prvním sezení byl administrován test verbální fluence (slova začínající na písmena N,K,T) bez magnetické stimulace. Přístroj byl zapnutý naprázdno k simulaci hlukových podmínek jako magnetické stimulaci. Výkon v testu verbální fluence byl zhodnocen PhDr. Markem Preissem a dobrovolníci byly rozděleny do dvou skupin dle výkonu. Mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výkonu v testu verbální fluence Mann Whitney U Test ($p=0,97$), což potvrdilo správnost spárování probandů.

Při druhém sezení byl před stimulací administrován test cesty a počítání od 1 do 10 bylo měřeno na čas. Poté byla převedena stimulace vždy jednu minutu dle výše uvedených parametrů s následnou administrací slov začínajících na jedno písmeno B-P-L). Při druhém sezením byla použita odlišná alternativa testu verbální fluence, aby se zamezilo tzv. vlivu nácviku. Po ukončení stimulace byl znovu administrován test cesty A a počítání od 1 do 10 ke zhodnocení psychomotorického tempa před a po stimulaci.

Po stimulaci probandi hodnotili bolestivost stimulace na kontinuální vizuální analogové škále od 0 (žádná bolest) do 10 (nejhorší bolest jakou si člověk umí představit).

Při třetím sezení byl opět proveden test verbální fluence (B-P-L). Tentokrát test stejný jako při 2. sezení, aby se ověřil efekt nácviku.

Test byl vyhodnocen klinickým psychologem PhDr. Preissem.

Statistické vyhodnocení

Hodnocení bylo provedeno MUDr. Kopečkem v programu Statistika.

Ke srovnání skupin dle výkonu v prvním sezení, věku a vzdělání byl použit Mann Whitney U Test.

Rovněž porovnání skupin dle výkonu v druhém i třetím sezení a dle hodnocení na škále bolestivosti bylo provedeno pomocí Mann Whitney U Testu.

Ke srovnání výkonu v rámci jedné skupiny při prvním a druhém, druhém a třetím sezení byl použit Wilcoxon Matched Pairs Test, dále byla použita Spearmanova korelace k určení korelace mezi výsledky jednotlivých sezení u jednotlivých skupin. Všechny testy byly vyhodnocovány na hladině významnosti 0,05.

Výsledky

Nebyl potvrzen signifikantní rozdíl ve výkonu testu verbální fluence Mann Whitney U Test ($p = 0,71$) mezi skupinou po rTMS mozečku a MS m. trapezius.

U obou skupin byl zaznamenán signifikantní rozdíl v čase potřebném pro test cesty A před a po stimulaci Wilcoxon Matched Pairs Test ($p = 0,016611$, párový test pravé = $0,050621$).
Nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi časem jednotlivých skupin (viz tab 3).

Nebyl signifikantní rozdíl v čase potřebném pro počítání mezi jednotlivými skupinami před ani po stimulaci, ani v rámci jednotlivých skupin před a po stimulaci (viz tab 4)

U skupiny stimulované m. trapezius nebyl signifikantní rozdíl mezi skóre v testu verbální fluence mezi 1. a 2. sezením, byl však signifikantní rozdíl mezi skóre v 2. a 3. sezení (viz tab 1).

U skupiny stimulované aktivně nebyl signifikantní rozdíl ve skóre mezi 1. a 2. ani 2 a 3 sezením.

Byl nalezen významný rozdíl mezi skupinami v hodnocení bolestivosti procedury (viz tab 2.)

Spearmanovým korelačním testem byla zjištěna korelace mezi výsledky 1.a 2. respektive 2. a 3. sezení v testu verbální fluence i mezi testy cesty A před a po stimulaci u dobrovolníků stimulovaných m. trapezius. Výkony v jednotlivých sezeních u skupiny se stimulací mozečku však mezi sebou nekorelovaly.

Dobrovolníci se stimulací mozečku hodnotili rTMS mozečku jako signifikantně bolestivější než kontrolní skupina ($p = 0,013$).

Tab 1.

Průměrné skóre v testu verbální fluence v jednotlivých sezeních

	STIMULACE	PLACEBO	U TEST (STIMU VS PLAC)
1.sezení	52,5	52,8	n.s.
2. sezení	52,1	51,9	n.s.
3. sezení	56,6	57	n.s.
Párový test (2 VS 3 sezení)	n.s.	0,03	
Spearmanova korelace (1. vs. 2 sezení)	r =0,65 n.s.	r =0,88 0,0006	
Spearmanova korelace (2. vs 3 sezení)	r =0,09 n.s.	r =0,92 0,00015	

Tab 2.

Průměrná hodnota na kontinuální analogové škále bolestivosti

STIMULACE	PLACEBO	U TEST
4,5	2,65	0,013

Tab 3. Průměrný výsledek v testu cesty

	STIMULACE	PLACEBO	U TEST
PŘED	25,146	23,5	n.s.
PO	19,79	18,105	n.s.
Párový test	0,05	0,016	
Spearmanova korelace (před a po)	r =0,01 n.s.	r =0,83 0,0029	

Tab 4. Průměrný výsledek v hlasitém počítání

	STIMULACE	PLACEBO	T TEST
PŘED	9,57	9,774	n.s.
PO	9,56	9,618	n.s.
T TEST	n.s.	n.s..	

Diskuse

Náš základní předpoklad, že rTMS mozečku má vliv na výkon v testu verbální fluence se v naší studii nepotvrdil. Náš předpoklad vycházel jednak ze stále se množících důkazů účasti mozečku v úloze generování slov a faktu, že rTMS mozečku v předchozí studii měla vliv na výkon v testu verbální fluence.

Zobrazovací studie sice poukazují na aktivitu mozečku během generování slov, ale je možné, že mozeček hraje převážně roli motorickou (řeč) tudíž už samotný test jakožto detektor vlivu mozečku na kognitivní funkce není vhodně zvolen. Existují studie, které ukazují aktivitu mozečku i během tichého testu verbální fluence (3) i při něm je však účastna vnitřní řeč. K vyloučení této námítky by bylo vhodnější zvolit úlohu, která zapojení motoriky nepředpokládá. Nicméně je složité zvolit a provést kognitivní test, který by zapojení motoriky nevyžadoval.

Aby byl vyloučen primární vliv stimulace mozečku na motorické funkce byly provedeny jednoduché testy na stanovení psychomotorického tempa. Probandům byl administrován test cesty před a po stimulaci. Mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl v těchto výkonech. V obou skupinách došlo k signifikantnímu zlepšení ve výkonu při opakování testu, což potvrzuje tzv. efekt nácviku a vylučuje negativní vliv rTMS mozečku na motorické tempo. V testu počítání čísel nebylo prokázáno zlepšení, což poukazuje na tzv. efekt stropu, kdy se v dané úloze nebylo již možné nácvikem zlepšit a opět to vylučuje negativní vliv rTMS mozečku na motorické funkce, neboť pak bychom očekávali zpomalení tempa.

Když uvážíme, že mezi výkony v testu verbální fluence nebyl žádný rozdíl je možné naznačit, že rTMS mozečku ačkoliv možná způsobila reverzibilní změny v neuronech nevedla ke změně, která by vedla k modulaci aktivity frontální mozkové kůry, která se v úloze generování slov uplatňuje. Předchozí studie užívající metodu EEG, však možnost modulace frontální aktivity pomocí rTMS mozečku podporuje.

Je možné, že nastaly nesrovnalosti v samotné aplikaci rTMS, kde body pro polohu cívky pro stimulaci pravé mozečkové hemisféry jsou jen orientační a zacílení oblasti pravé hemisféry mozečku bylo nepřesné. Správná stimulace mozečku tak mohla být provedena jen u některých dobrovolníků, což vedlo ke změně korelačního koeficientu pořadí nestačili se však změny projevit při párovém srovnání. Jinak totiž nelze vysvětlit, proč by při provádění rovnocenných testů, které ve skupině stimulované m. trapezius ukazovaly na vysokou míru korelace – kolem 0,8 a byly signifikantní, tak u skupiny, která měla stimulován mozeček nejen, že korelace nebyly signifikantní, ale byly téměř nulové.

V naší studii jsme se snažili vyloučit vliv bolesti na výkon v testu .Bolest pociťována během rTMS mozečku je způsobena stahováním paravertebrálních svalů. Proto kontrolní skupina měla stimulován m. trapesius, aby byla docíleno také stimulace svalů bez stimulace mozečku. Mozečková stimulace však byla signifikantně bolestivější než MS m. trapezius. Nepodařilo se nám provést rovnocennou kontrolní stimulaci, která by byla stejně bolestivá jako stimulace pravá. Na druhou stranu nemusí jít o vliv vyšší bolestivosti mozečkové stimulace, ale jen o to, že skupina podrobující se rTMS mozečku mohla mít nižší práh bolestivosti. Pro zodpovězení této otázky by obě skupiny musely hodnotit jak mozečkovou tak svalovou stimulaci.

Vliv bolesti na výkon v neuropsychologických testech není jednoznačný ve smyslu zlepšení či zhoršení výkonu, nicméně není možno ho vyloučit.

Berouc do úvahy, že jsme nezaznamenaly signifikantní rozdíly ve výkonu v testu verbální fluence, a fakt, že jsme ale zaznamenaly signifikantní rozdíl ve vnímání bolesti mezi oběma skupinami, je možné spekulovat o tom, že vyšší míra bolestivosti u skupiny právě stimulované interferovala s vlivem rTMS mozečku na výkon.

Skutečnost, že během rTMS mozečku dochází ke stahování paravertebrálních svalů je zajímavá nejen z hlediska možného vysvětlení vlivu bolesti na výkon v testu verbální fluence, ale i z jiného možného vysvětlení dříve prokázaného vlivu rTMS mozečku na výkon v testu verbální fluence. Je možné že aktivace periferních nervových vláken zvyšuje kortikospinální aktivitu a ne předpokládané změny v mozečkové tkáni. Proti této úvaze svědčí výsledky studie pomocí EEG LORETA, která prokázala signifikantně vyšší aktivitu v kontralaterální frontální kůře po rTMS mozečku než po stimulaci m. trapezius.

Předpoklad, že rTMS mozečku bude mít vliv na výkon v testu verbální fluence vycházel hlavně z množících se studií, kde byla zobrazovací metodou potvrzena aktivita mozečku v kognitivních úlohách i konkrétně v testu verbální fluence. Kromě toho i studie používající rTMS mozečku potvrdili vliv rTMS mozečku na frontální aktivitu. Je tedy namístě diskuse o tom proč se předpoklad v této studii nepotvrdil. Mohlo dojít k chybě v metodice, hlavně v aplikaci stimulace, i když osoba, která stimulaci prováděla byla zkušená, dále je diskutabilní zda počet 10 (resp. 9) dobrovolníků v jedné skupině byl dostatečný a v neposlední řadě zůstává otázkou, zda byl test verbální fluence s jeho alternativní verzí vhodně zvolen, i když k jeho použití opravňovaly dobré zkušenosti s ním v jiných studiích.

Vzhledem k množícím se důkazům, které boří zažitou představou mozečku jako orgánu s vlivem „jen“ na motoriku by byla škoda nepokračovat v jeho zkoumání jako orgánu podílejícím se na kognitivních i afektivních funkcích. Bylo by proto zajímavé a možná i klinicky přínosné sledování těchto parametrů u pacientů s izolovanou lézí mozečku, i když možnosti jsou limitované nízkým počtem pacientů s takovou lézí.

Kromě toho je namístě vyjádřit se k metodě rTMS, která nese sebou výhodu terapeutického i výzkumného využití spolu s nízkým počtem nežádoucích účinků díky reverzibilitě jejího efektu. I když je jistá možnost, že během aplikace nedošlo k stimulaci želané oblasti pravděpodobně bude tato nevýhoda v budoucnu vyřešená možností navigace dle zobrazovacích vyšetření.

Vliv rTMS mozečku na kognitivní výkon může být předmětem zkoumání i v budoucnosti nicméně s přesnější lokalizací mozečku, vhodnější kontrolní stimulací, vhodnějším testem kognitivních funkcí, který se nám zatím nepodařilo navrhnout.

Závěr

V naší studii jsme se snažili prokázat vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace mozečku na výkon v testu verbální fluence u zdravých dobrovolníků. To se prokázat nepodařilo, nebyl rozdíl ve výkonu mezi aktivní a kontrolní skupinou.

U kontrolní skupiny se potvrdila předpokládaná korelace mezi výkony v jednotlivých sezeních. Tato korelace se však nepotvrdila u skupiny, která měla stimulovanou pravou hemisféru mozečku, což naznačuje, že mohlo dojít k nepřesnosti stimulace, a u některých dobrovolníků se nám nepodařilo pravou hemisféru mozečku zasáhnout.

Kromě toho se nám nepodařilo plně vyloučit vliv bolesti, který byl vyšší u aktivně stimulovaných a může souviset s rozdílnou korelací mezi výkony u aktivní a kontrolní stimulace.

I když jsme naši hypotézu o vlivu repetitivní transkraniální magnetické stimulace mozečku na výkon v testu verbální fluence nepotvrdili, nelze tento vliv vyloučit.

V dalším výzkumu vlivu repetitivní transkraniální magnetické stimulace mozečku proto navrhuje upřesnit koordináty stimulace pomocí neuronavigace. Dále by bylo namístě zabývat se hledáním vhodnější alternativy pro kontrolní stimulaci a vhodnějšího kognitivního testu.

Bibliografie

1. Burk K, Globas C, Bosch S, Graber S, Abele M, Brice A, Dichgans J, Daum I, Klockgether T. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999 Apr;122 (Pt 4):769-77.
2. DesmondJE, Fiez JA, Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Science*, 1998; 9: 355-362.
3. Hubrich- Ungureanu P, Kaemmere N, Henn F.A., Braus D.F. Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers
4. Kopeček M, Štorková P, Kožený J, Preiss M, Novák T, Dockery C, Horáček J, Vliv rTMS mozečku na výkon v testu generování slov – pilotní studie. *Psychiatrie* 2004; 8: 52-56.
5. Kulišťák P., *Neuropsychologie*, Portál Praha, 2003.
6. Marien P., Engelborghs S., Fabbro F., De Deyn P. The Lateralized Linguistic Cerebellum: A Review and a New Hypothesis. *Brain and Language* 2001 79, 580–600
7. Markovič O., Nové poznatky o repetitívnej transkraniálnej magnetickej stimulácii. *Psychiatrie* 2000; 4: 179-188.
8. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate *The Journal of Neuroscience*, January 15, 2001, 21(2):700-712
9. Milewska D, Pilkowska E, Jakubowska T, Rakowicz M, Niewiadomska M,

Niedzielska K, Walinowska E, Wochnik-Dyjas D, Rejnowski G, Zdzienicka E, Mierzewska H, Hoffman-Zacharska D, Zaremba J. Clinical picture of spinocerebellar ataxia type I (SCA1). *Neurol Neurochir Pol.* 2001 Nov-Dec;35(6):993-1011

10. Ravnkilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A. Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002 Jun;24(4):534-47.
11. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 4:561-79.
12. Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64; 492-498
13. Tuček J., Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti v psychiatrii. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 3: 121-123.
14. Vokaer M, Bier JC, Elinx S, Claes T, Paquier P, Goldman S, Bartholome EJ, Pandolfo M. The cerebellum may be directly involved in cognitive functions. *Neurology.* 2002 Mar 26;58(6):967-70
15. Weiss M.E. , Hofer A., Golaszewski S., Siedentopf Ch., Brinkhoff C., Kremse Ch., Felber S. Brain activation patterns during verbal fluency test- a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 2004; 2100-5.