

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

**Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS),  
neinvazivní neuromodulační metoda  
v léčbě orofaciální bolesti**

MUDr.Jitka Fricová, Ph.D

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,

Centrum pro léčbu bolesti,

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Praha, květen 2017

## **OBSAH**

Úvod.....	4
Poděkování.....	5
Zkratky.....	6
<b>I. Teoretická část</b>	
1. Úvod.....	7
2. Chronická bolest.....	8
3. Orofaciální bolest.....	13
3.1.Klasifikace orofaciálních bolestí.....	14
3.2.Farmakoterapie orofaciální bolesti.....	16
3.3.Terapie chronické bolesti neuromodulačními metodami.....	22
4. Neurostimulační metody v léčbě chronické bolesti.....	23
4.1 Invazivní neurostimulační metody.....	24
4.2 Neinvazivní neurostimulační metody.....	28
4.2.1. TENS.....	28
4.2.2. rTMS.....	29
4.2.2.1 Obecné principy rTMS.....	30
4.2.2.2 Typy rTMS.....	31
4.2.2.3 Mechanismus účinku rTMS.....	32
4.2.2.4 Použití rTMS.....	33
4.2.2.5 rTMS v léčbě chronické bolesti.....	35
4.2.2.6 Použití rTMS v České republice.....	36
4.2.2.7 Nežádoucí účinky rTMS.....	37
4.2.3 TES stimulace elektrickým proudem.....	38
4.2.4. tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem).....	38
<b>II. Klinická část a vlastní výsledky</b>	
5. Metodika a cíle vlastních výzkumných projektů.....	40
a) 10 Hz stimulace.....	40
b) 20 Hz stimulace.....	42
c) Theta burst stimulace.....	45

d) Hodnocení efektivity terapie 10, 20 Hz a TBS rTMS stimulace.....	47
e) Společné cíle projektu 10,20 Hz a TBS rTMS stimulace.....	48
6. Hypotézy projektu.....	49
a) 10 Hz stimulace.....	49
b) 20 Hz stimulace.....	49
c) Theta burst stimulace.....	49
d) Hypotézy se zaměřením na vlastní provedení metody.....	50
7. Výsledky projektu.....	51
a) 10 Hz stimulace.....	51
b) Porovnání 10 Hz a 20 Hz stimulace.....	54
c) Theta burst stimulace.....	57
d) Doplnková měření dotazníků (BDI, BAI).....	59
8. Diskuze.....	59
9. Přínos pro klinickou praxi.....	66
10. Vize.....	66
11. Závěr.....	67
12. Literatura.....	68
13. Příloha - přehled vlastních publikací.....	82

## ÚVOD

Chronická bolest se během posledních let stala celospolečenským problémem. Prevalence chronické bolesti je dle různých hodnocení uváděna až u 50 % dospělé populace. I přes široce dostupné možnosti léčby bolesti nejen na poli farmakoterapie, ale také intervenčních a neintervenčních technik stále existuje skupina pacientů, jejichž bolest je farmakorezistentní. U pacientů s chronickou orofaciální bolestí, na které jsme se zaměřili s naším výzkumným týmem, jsou rovněž omezeny možnosti provádět intervenční algeziologické výkony. Cílem habilitační práce je nejen popis chronické bolesti jako samostatného onemocnění, ale zejména patofyziologických mechanismů neinvazivní stimulace mozku- rTMS repetitivní transkraniální magnetické stimulace. Praktická část habilitační práce se opírá vlastní výsledky a projekty, které jsme od roku 2005 u pacientů s orofaciální bolestí provedli. V práci jsou detailně představeny jednotlivé stimulační techniky neinvazivní stimulace mozku a jsou zde diskutovány možné výhledy do budoucnosti v diagnostice a léčbě orofaciální bolesti.

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala především prof.MUDr. Richardovi Rokytovi DrSc., za jeho podporu a vedení během celého projektu.

Jeho lidský přístup, způsob vědecké práce pro mě byl a zůstává velkým příkladem a současně je velkou motivací v další vědecké i klinické práci.

Velké poděkování patří přednostovi kliniky KARIM, 1. LF UK a VFN v Praze doc.MUDr.Martinovi Stříteskému CSc. a primáři kliniky MUDr. Janu Křištofovi nejen za umožnění realizace všech vědeckých projektů, ale také za primární impulz a motivaci k praktické realizaci mladého oboru algeziologie. Velmi oceňuji velkou vstřícnost a podporu při postupném formování pracoviště Centra pro léčbu bolesti na klinice KARIM, VFN a 1.LF UK.

V klinické části projektu patří velké poděkování prof.MUDr. Cyrilu Höschlovi. DrSc., řediteli PCP, Národního Ústavu Duševního Zdraví a jeho kolegům, nejvíce MUDr.Monice Klírové Ph.D a MUDr. Tomáši Novákovi Ph.D za umožnění provádění klinické části projektu- stimulací rTMS.

Bez podpory grantů, kde jsem byla a jsem spoluřešitelem PRVOUK P 34, VZ MSM -0021620816 by nebylo možné takto rozsáhlý projekt realizovat.

Většina projektů by nebyla uskutečnitelná bez pochopení a vstřícnosti všech kolegů v Centru pro léčbu bolesti, největší poděkování náleží staniční sestře Ivě Krausové, zejména za neúnavnou organizační pomoc.

## **ZKRATKY**

ACC- Anterior cingulate cortex

DBS- Hluboká mozková stimulace

DLPFC-Primární motorická kůra

EFIC- Evropská federace IASP

FBSS- Failed back surgery syndrom

IASP- Mezinárodní společnost pro studium bolesti

IBS- Syndrom dráždivého tračníku

IVES- Itravesikální stimulace

MCS- Stimulace motorického kortexu

MCS- Stimulace motorické mozkové kůry

ONS – Stimulace nervus occipitalis

PNFS- Stimulace periferní nervové oblasti (okrsku)

PNS – Periferní nervová stimulace

rTMS- Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

SCS- Stimulace anterolaterálních a zadních drah míšních

tACS- Transkraniální stimulace střídavým proudem

TBS-Theta burst stimulation

tDCS- Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

TENS- Transkutánní elektrická nervová stimulace

TENS-Transkutánní elektrická nervová stimulace

TES- Transkraniální elektrická stimulace

tPCS- Transkraniální stimulace pulzním proudem

tRNS- Transkraniální stimulace zvukovými impulzy

# I. TEORETICKÁ ČÁST

## 1. Úvod

Data Evropské Unie z roku 2010 uvádějí prevalenci chronické bolesti u 19 % pacientů, vzhledem k tomu, že počet obyvatel Evropské unie dosáhl 501 064 212 jedinců v lednu 2010, bylo 80 milionů Evropanů, kteří v době průzkumu trpělo středně těžkou až těžkou chronickou nenádorovou bolestí. (EU 2010)

Prevalence chronické bolesti se v Dánsku se odhaduje na 16% pro středně silnou až silnou bolest nenádorovou a 20,2% pro jakoukoliv chronickou bolest, odhady prevalence pro středně těžkou až těžkou bolest nenádorovou ve Švédsku je podobný, kde je výskyt bolesti popisován u 18% pacientů, údaj je srovnatelný pro Nizozemsko 18% a Německo 17% pacientů. Vyšší odhady prevalence pro nemaligní bolest jsou v Itálii 26% (Reid et al., 2011).

U americké populace je prevalence chronické bolesti uváděna 30,7%. Výskyt bolesti je vyšší u žen (34,3%) než u mužů (26,7%) a dle výzkumů je patrné, že se prevalence zvyšuje s věkem. Nejčastěji zastoupené jsou bolesti dolních částí zad 8,1% a primární osteoartróza u 3,9% pacientů. Polovina respondentů s chronickou bolestí měla opakované zkušenosti s denní bolestí a průměrný stupeň intenzity bolesti v posledních 3 měsících byl  $\geq 7$  na numerické stupnici (NPRS- Numeric Pain Rating Scale) v rozsahu od 0 do 10. Američtí autoři rovněž uvádějí, že chronická bolest se vyskytuje průměrně u 30% dospělé populace, ačkoli někteří autoři prezentují číslo nižší okolo 10%, zatímco jiní naznačují, že by se mohlo jednat o prevalenci až 50% a to hlavně ve vyspělých státech (Johannes et al., 2010). Data z České republiky hodnotící chronickou bolest nejsou dostupná.

Velkým celospolečenským problémem je nejen chronická bolest jako samostatné onemocnění, ale zejména bolest, která nereaguje na běžná analgetika, chronická nezišitelná bolest- farmakorezistentní.

Neurostimulační metody v léčbě bolesti mají největší využití a přínos pro pacienty trpící farmakorezistentní chronickou bolestí a používají se zejména u chronické bolesti, kdy dlouhodobá léčba byla neúčinná (Simpson, 2003).

Neurostimulační metody by měly být indikovány u pacientů s chronickou neuropatickou bolestí, která trvá déle než 6 měsíců a obvykle je refrakterní i k dobře zavedené analgetické léčbě (neúčinnost první a druhé linie léčby a / nebo nepřijatelné nežádoucí účinky), (Nizard et al., 2012).

Orofaciální bolest patří mezi farmakorezistentní typy bolesti a proto jsme připravili projekt s využitím neinvazivní stimulace rTMS (repetitivní transkraniální magnetické stimulace).

### **Očekávané výsledky a význam projektu:**

Hlavním cílem výzkumu je testování možného použití rTMS v terapii chronické orofaciální bolesti a sestavení vhodného algoritmu léčby, s ohledem na aktuální znalosti mechanismu vzniku bolesti. Hodnocení analgetického účinku rTMS, aplikované na definované kortikální oblasti, řeší otázku efektu léčby zprostředkovanou interakcí molekulárních a funkčně morfologických mechanismů, které hrají svou roli v léčbě bolesti.

Projekt přispívá k porozumění patofyziologie bolesti, k potvrzení již dříve publikovaných hypotéz, hlavním přínosem je především zavedení moderních technologických postupů v léčbě bolesti a zvýšení efektivity již ověřených léčebných postupů (rTMS), s ohledem na testované hypotézy efektu aplikované stimulační frekvence, intenzity a volbu lokalizace stimulace. Klinickým výstupem je zvýšení diagnostické a terapeutické účinnosti rTMS se zvýšením kvality života pacientů a snížením intenzity bolesti. Cílem projektu je zavedení nových diagnostických a léčebných metod do léčby chronické bolesti.

## **2. Chronická bolest**

Definice bolesti: Bolest je nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní vjem, který může být považován za pátý vitální smysl. Chronická bolest je onemocnění samo o sobě, je samostatnou nosologickou jednotkou. Z této definice bolesti, která byla přijata



Světovou asociací pro studium bolesti IASP 1983 (International Association for the Study of Pain) a Světovou zdravotnickou organizací – WHO (World Health Organisation) vyplývá, že definice chronické bolesti není zcela jasná. Zřetelněji je definována bolest akutní, kdy je skutečně poškozena tkáň. Chronicita se projevuje v potencionálním poškození tkáně anebo je popisována výrazy pro takové poškození. Tím však není zcela nevystižena podstata chronické bolesti. Proto se připravuje nová definice, a stále je hledán konsensus. Jak pro bolest akutní, tak i chronickou platí zásada, že bolest je vždy subjektivní vjem. Chronická a perzistentní bolest je specifickým zdravotnickým problémem a je považována za samostatné onemocnění (EFIC 2001). Bolest je důležitý zdravotnický problém v nejen Evropě, ale celosvětově patří chronická bolest mezi nejčastější komorbidity s velkým ekonomickým dopadem na společnost. Nepolevující bolest je rozšířený a podceňovaný problém zdravotní péče, který může mít ničující dopad na pacienty a kvalitu jejich života (EFIC 2013). Za chronickou bolest můžeme označit bolest trvající déle než 3-6 měsíců. Rovněž za chronickou bolest obvykle považujeme také bolest kratšího trvání, pokud přesahuje délku trvání pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Nejčastější chronické bolesti jsou vertebrogenní bolesti, v produktivním věku pacienta zejména low back pain (bolesti dolních zad), failed back surgery syndrom (chronická bolest zad po opakovaných operacích páteře) nebo bolesti spojené s osteoartrózou, revmatoidní artritidou, osteoporózou či fibromyalgií. Cílem léčby bolesti je snížit intenzitu bolesti na přijatelnou úroveň nebo v ideálním případě bolest pacientovi odstranit úplně. Chronifikace bolesti může být také způsobena z patofyziologického hlediska sestupným bolestivým modulačním okruhem, ve kterém se nacházejí endogenní i exogenní faktory. Porucha rovnováhy descendentního modulačního okruhu ve prospěch jeho facilitace může vyvolat a být podstatou chronické bolesti. Snížení descendentní inhibice může být důležitým elementem pro vznik chronické bolesti. Taktéž to potvrzují nálezy při zvýšení spinální noradrenergní aktivity vyvolané SNRIs (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors). Bylo jednoznačně prokázáno v pokusech na

zvířatech, že mikroglie a astrocyty hrají klíčovou úlohu při trvání bolesti. U lidí však úloha gliálních buněk zůstává neznámá, i když v některých posledních nálezech se zjistilo, že u chronických bolestí zad se zvyšuje výskyt gliových buněk v některých částech mozku, zejména v limbickém systému. Neuropatická bolest vyvolaná poškozením periferních nervů způsobuje snížení šířky kůry v předním cirkulárním kortexu (anterior cingulate cortex- ACC) a korová desinhibice je základní patologická modifikace spojená s periferním poškozením nervů. U pacientů s chronickou zánětlivou a nezánětlivou viscerální bolestí se mění regionální neuroplastické změny v mozku. Jednak je tam místní zúžení šířky mozkové kůry mezi zdravými kontrolami a mezi pacienty s IBS (irritable bowel syndrome with diarrhea) and UC (ulcerative colitis).

Subjekty s UC měli větší korovou šířku v ACC subregionech a v primární somatosenzorické kůře ve srovnání s IBS. Dále měli UC subjekty menší korovou šířku v orbitofrontálním kortexu a ve střední a zadní inzule, zatímco IBS subjekty měli nižší korovou šířku v přední inzule. Zdá se, že změny u UC subjektů vznikly následkem periferního zánětu, zatímco u IBS subjektů hrají primární roli centrální mechanismy. Mechanizmy chronické nebo perzistentní bolesti (například bolest spojená se zánětem nervu nebo pooperačním poraněním), se zásadně liší od akutní bolesti (někdy označovaná jako nocicepční bolest nebo fyziologická bolest). Perzistentní chronická bolest je udržována periferní nebo centrální senzitivací. Častou příčinou nastartování periferní senzitivace je zánět. Receptory N-methyl-D-aspartátu (NMDA) jsou považovány za zprostředkovatele centrální senzitivace. Kombinace nervového poškození a probíhajícího zánětu po operacích může zvýšit pohotovost nociceptorů v dorzálních míšních gangliích, a tím usnadnit rozvoj hyperalgie a následné bolesti. Podobně jako nervová léze, může i operace způsobit přepnutí fenotypu na nízkoprahová vlákna A $\beta$  vlákna a reagovat na vstup bolestivých impulzů do centrálního nervového systému a způsobit tak bolest a centrální senzitivaci. Další podporou hypotézy o periferní senzitivaci jako o primárním generátoru bolesti je skutečnost, že mechanická hyperalgie vznikající po zánětu je

zprostředkován díky citlivosti periferních nociceptorů spíše než primární centrální senzitivací. Na míšňní úrovni se přenáší bolest elektrochemickými ději, které jsou dobře vidět na schématu.

Chronická bolest by měla být diagnostikována a léčena multidisciplinárně s využitím týmové spolupráce algeziologa, neurologa, psychiatra, rehabilitačního lékaře a psychologa. Centra a ambulance pro léčbu bolesti zajišťují komplexní algeziologickou péči, která zahrnuje algeziologické vyšetření, zhodnocení a diagnostika bolestivého stavu a návrh účinného analgetického postupu.

Základními typy bolestí z patofyziologického pohledu je bolest nociceptivní a neuropatická. Nociceptivní bolest začíná na receptorech bolesti, které se nazývají nociceptory a přesněji nocisenzory. Bolest neuropatická vzniká až v průběhu vedení bolesti především na nervových vláknech. Informaci o bolesti do mozku vedou čtyři dráhy: 1. Tractus spinothalamicus ventrolateralis 2. Tractus spinoreticulothalamicus 3. Tractus spinoparabrachialis amygdalaris a hypothalamici 4. Dráhy zadních provazců míšňních.

Akutní bolest je ve srovnání s chronickou bolestí krátkodobá, je účelná pro organizmus, nicméně její léčba a zmírňování jsou velmi důležité a to hlavně z preventivních důvodů. Pokud nebudeme akutní bolest dostatečně léčit je riziko, že vznikne chronická perzistentní bolest, která je léčena velmi obtížně a zdlouhavě.

Léčba bolesti má i svá rizika, zejména ta, která vyplývají z možných vedlejších účinků analgetik. Nebezpečná může být neodborně prováděná terapie, nejčastěji samotným pacientem. K optimálnímu výsledku léčby bolesti je důležitá aktivní spolupráce zdravotníka (lékaře, sestry) a pacienta, který pravidelně hodnotí analgetický účinek. V průběhu účinné léčby je vhodná trvalá a pravidelná monitorace nežádoucích účinků. Typickým projevem pacienta dlouhodobě trpícího chronickou bolestí je bolestivé chování, které je nevědomé a lze je považovat za objektivně pozorovatelný a kvantifikovatelný projev bolesti. Bolestivé grimasy, vzdychání, pláč, kulhání,

zaujímání různých úlevových poloh, ale také časté návštěvy lékaře, nákupy léků, zdravotnických přístrojů a literatury, snahy o přiznání odškodnění či důchodu. Prohlášení, že pacient má právo na úlevu od bolesti je tedy i klinickým doporučením i morálním apelem a má dokonce i oporu v současném právním řádu. Nedostatečné léčení bolesti je nutno považovat za vážný zdravotnický problém, který je nutno řešit, protože je v rozporu jak s lékařskou morálkou, tak i se zdravotnickým právem. Akutní i chronická bolest je často nedostatečně léčena z nejrůznějších důvodů. Bolest je složitý fenomén, a proto existují značné kulturní rozdíly v postoji k bolesti i v rámci jednoho státu. Léčba bolesti je někdy nákladná a je proto i ekonomickým a politickým problémem. Adekvátní léčba bolesti je také věcí postojů jak zdravotníků, tak i pacientů, má své logistické problémy a nezbytnou podmínkou je tedy i edukace všech zúčastněných. Hlavní mravní a odborně medicínskou povinností lékaře algeziologa je účinná léčba bolesti. Celoživotní vzdělávání a zvyšování vlastní odbornosti je základem splnění této povinnosti. Všichni lékaři a nejen specialisté pro léčbu bolesti by si měli uvědomit, že včasné a odborné léčení bolesti je základní lidské právo nemocných. Bolest patří k nejhorším lidským zážitkům, často znemožňujícím realizaci jakýchkoliv hodnot a vážně narušujícím naplnění životních plánů. Proto má člověk právo na aktivní pomoc v bolesti, má právo, aby jeho bolest byla včas a odborně léčena (Deklarace IASP o právech pacientů na adekvátní léčbu bolesti 2004).

Pro zdůrazňování nezpochybnitelného práva pacientů na léčbu jejich bolesti máme dva závažné důvody. Existuje mnoho dokladů, že je bolest často neadekvátně léčena. Je proto nutné opakovaně připomínat, že nedostatečná léčba (undertreatment) je porušením základních práv pacienta a že je nutné udělat vše pro to, aby tento nedostatek současné medicínské péče byl co nejdříve odstraněn. Druhým důvodem je fakt, že stále se rozšiřující právní vědomí vyrůstá ze širokého mezinárodního konsensu o uznání lidských práv jako základu soudobé morálky a práva (Huycke, 2000). Etické je zásadně informovat pravdivě a to také o léčebných možnostech chronické bolesti, jak už je patrné z názvu, často se jedná o bolest chronickou neztížitelnou a velmi často také farmakorezistentní.

Jakmile se objeví sebemenší naděje, již je široce publikovaná a pak to zklamání lidí je obrovské. Jako příklad slouží naděje, kterou vzbuzovaly kmenové buňky při léčení různých chorob například kardiovaskulárních. Rovněž stále nejasný je jejich účinek u míšního přerušení, u různých mozkových nádorů. Dokud není jasná klinická studie, je neetické poskytovat falešné naděje. Etické je zásadně informovat pravdivě. Po operacích páteře až 20 % operací může skončit failed back surgery syndromem (FBSS), postlaminektomickým syndromem (M96.1) dle mezinárodní klasifikace bolesti, to znamená syndromem z neúspěšné operace, či z operace sice úspěšné, ale následovanou zhoršením chronické bolesti. Operace není neúspěšná, protože chirurg, neurochirurg nebo ortopéd to provedl špatně, ale vznikla epidurální fibróza, která je u některých lidí častá a komplikuje i jiné operace například břišní. Tím se efekt vlastní operace ztratí. Dnes máme nápravu, protože víme, že u fail back surgery syndromu můžeme zlepšit situaci neuromodulací, zejména stimulací míchy nebo mozku.

Stejně tak je to se vzbuzováním nadějí při některých placebo efektech. Účinky léků musí být alespoň o 50 % lepší, než jen placebo efekt. Protože do 30 % účinku jde o efekt placeba. Známe to z mnoha případů, zejména u bolestí stomatologického původu. Člověk neodkladně navštíví zubního lékaře, protože má velké bolesti. V okamžiku, kdy pacient vchází do ordinace, najednou jej bolest opustí, protože celé prostředí a pravděpodobné uvolnění endogenních opioidů pomůže bolest překonat, ale jakmile odejde z ordinace, pokud se nenechá ošetřit, tak se mu bolest rychle vrátí. Zajímavý je vztah mezi některými studiemi, které posuzují placebo efekt a efekt některé metody například je to u akupunktury.

### **3. Orofaciální bolest**

Prevalence orofaciální bolesti se značně liší, dle různých zdrojů a studií a postihuje 10-50 % dospělé populace. Podle britské recentní studie je celková prevalence obličejové bolesti 1,9% (ženy 2,4%, muži 1,2), u 48% pacientů byly bolesti chronické. Nejvyšší prevalence byla zjištěna mezi 51 – 55 rokem (2,2%) a nejnižší mezi 66 – 73 rokem (1,4%). Autoři prokázali rozdíl v prevalenci podle

etnického původu (0,8% a 2,7% u pacientů čínské a smíšené rasy). Prevalence orofaciální bolesti významně korelovala se společenským statutem, u nejchudších a nízkopříjmových skupin byla nejvyšší prevalence (2,5% a 2,4% v uvedeném pořadí). Bolest se vyskytuje častěji u jedinců, kteří se necítili šťastně a v anamnéze se objevila deprese a problémy se spánkem. Kouření rovněž bylo spojeno s vyšší prevalencí bolesti, zatímco spotřeba alkoholu měla inverzní vztah. Orofaciální bolest byla velmi často spojena s anamnézou bolestivých dásní nebo zubů (Macfarlane, 2014).

### 3.1. **Klasifikace orofaciální bolesti** (Bogduk & Merskey, 1994)

1. Neuralgie trojklanného nervu
2. Glosofaryngeální neuralgie
3. Postherpetická neuralgie
4. Poruchy čelistního kloubu
5. Orální dysestézie, pálení úst (burning mouth syndrome)
6. Atypická bolest obličeje, atypická odontalgie
7. Orofaciální maligní příčina
8. Bolesti hlavy (migrény, cefalalgie)
9. Poškození periferních nervů a bolesti deafferentační
10. Jiné příčiny (karotidynie)

Nejčastějším důvodem akutní bolesti orofaciální jsou zubní příčiny. Chronická bolest obličeje může být jednostranná nebo oboustranná s trvalým nebo záchvatovitým průběhem. Frekventní příčinou orofaciálních bolestí jsou bolesti zubního původu, které mohou vzniknout po stomatologickém nebo stomatochirurgickém výkonu. Dle mezinárodní klasifikace se jedná o atypickou odontalgii, velmi často však je pacient veden pod diagnózou atypické orofaciální bolesti, jak již bylo několikrát zmíněno, bolest je farmakorezistentní. Novější výzkumy předpokládají zapojení periferního a centrální nervového systému jako možných mechanismů v patofyziologii atypické odontalgie.

Zdrojem orofaciální bolesti může být temporomandibulární kloub a bolesti se projevují při zívání, žvýkání, zpívání a čelistní kloub je obvykle na dotek citlivý. Bolesti jsou tupé, trvalé a nejčastěji se objevují jednostranně. Bolesti jsou střední intenzity a jsou intenzivnější během pohybu kloubu. Tento pohyb je omezen trismem a pacienti často popisují cvaknutí až šlehnutí při pohybu. Bolesti čelistního kloubu se zlepšují po masáží a cílené rehabilitaci. V některých případech je nutná chirurgická léčba. Neuralgie trigeminu jsou typické svým záchvatovitým průběhem a jsou v typické lokalizaci obličeje zásobené trigeminálním nervem. Bolest při ní trvá několik vteřin až minut, charakter bolesti je nejčastěji popisován jako šlehavý, intenzita bolestí je silná, lokalizace bolesti je vždy jednostranná v okolí oka, tváře nebo dolní čelisti. Neuralgie trigeminu může být způsobena útlakem nervu cévou (neurovaskulární konflikt) s neurochirurgickým řešením. Další příčinou obličejových bolestí může být postherpetická neuralgie. Bolest trvá obvykle déle než 6 týdnů, může však trvat i déle než 4 měsíce a vyskytuje se až u 50 % pacientů po akutním výsevu pásového oparu. Postihuje zejména osoby starší 50 let. Bolest je trvalá, její charakter je nejčastěji popisován jako pálivý, bodavý, šlehavý, intenzita bolestí je silná. Precizní diferenciální diagnostika orofaciálních bolestí, která zahrnuje zobrazovací metody a detailní stomatologické a ORL vyšetření je základem léčebného úspěchu.

Diagnostická kritéria pro orofaciální bolesti lze nalézt v doporučeních mezinárodní asociace pro studium a léčbu bolesti (IASP, 1994) a v doporučení mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy (2004), nicméně existují určité rozdíly mezi těmito dvěma klasifikacemi. Zatím bylo provedeno málo klinických studií pro diagnózu orofaciální bolesti (Zakrzewska, 2013).

Z klinického hlediska je nejpřehlednější rozdělit chronické bolesti na kontinuální nebo epizodické bolesti a dle lokalizace na jednostranné nebo oboustranné, lze také použít konvenční klasifikaci dle organického původu na neuropatickou a cévní. Z diagnostického hlediska je důležité nezapomenout na

fakt, že bolest obličeje může být sekundární a primární příčinou může být karcinom nebo metastatické postižení.

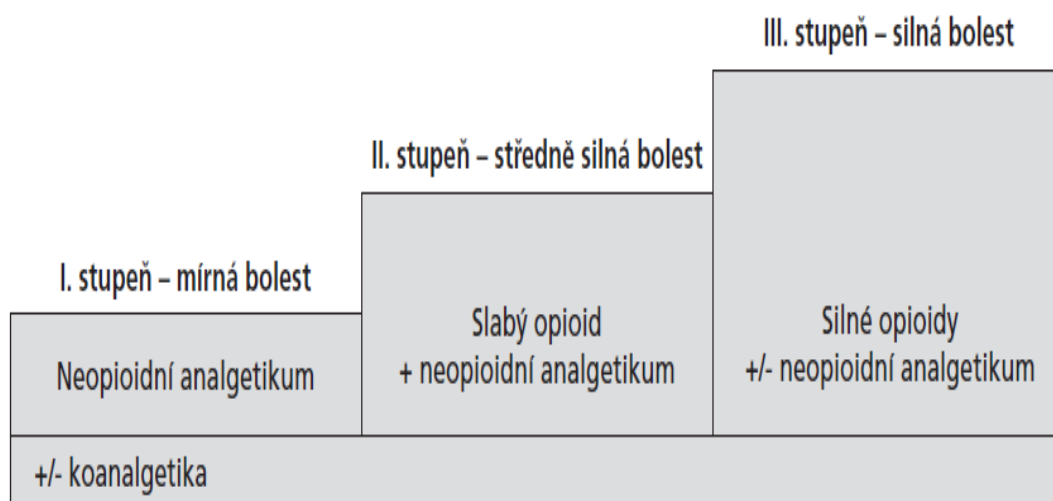
Početná skupina pacientů s orofaciální bolestí však je skryta pod diagnózu G 50.1 – Atypická orofaciální bolest, kde není objasněn jednoznačný organický původ bolestí. Terminologie je v tomto případě poněkud zavádějící a diagnóza je často použita spíše z rozpaků. Obvykle se pod touto diagnózou skrývají sekundární neuralgie trigeminu se značným podílem afektivně emoční složky bolesti.

### **3.2. Farmakologická terapie orofaciální bolesti**

Cílem léčby bolesti je snížit intenzitu bolesti na přijatelnou úroveň nebo v ideálním případě bolest pacientovi odstranit úplně. Podle intenzity bolesti je léčba rozdělena do tří základních stupňů a tvoří analgetický žebříček dle WHO (Světové zdravotnické organizace), který je jednoduchým vodítkem pro léčbu akutní i chronické bolesti jakéhokoliv typu. Třístupňový analgetický žebříček slouží ke správnému používání analgetik a je jednoduchým vodítkem pro správnou léčbu bolesti pro lékaře všech odborností. První stupeň žebříčku je vyhrazen pro mírnou bolest, na numerické stupnici hodnocenou stupni 1-3, druhý stupeň představuje střední bolest a odpovídá nejlépe numerické stupnici 4-6 a třetí stupeň silné bolesti je vyhrazen pro nejsilnější intenzitu bolesti 7-10. Antidepresiva a antiepileptika patří do skupiny koanalgetik, která jsou nejčastěji indikována při orofaciální bolesti s neuropatickou složkou a někdy také v kombinaci s opioidy. Gabapentin a pregabalin je indikován při neuropatické bolesti.



Tabulka 1. Třístupňový WHO analgetický žebříček



### *Analgetika I. stupně žebříčku WHO*

#### **Neopioidní analgetika**

1. Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
2. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není do 24-36 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO.
3. Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků

#### Nesteroidní antiflogistika antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle různých meta-analýz u akutních bolestí s podobnou pravděpodobností jako silné opioidy. Pro běžné bolesti střední intenzity, kde je navíc preferován protizánětlivý účinek často indikujeme nesteroidní antirevmatika. Zejména orofaciální bolest dentálního původu a bolesti střední intenzity jakéhokoliv původu jsou úspěšně léčeny analgetiky typu NSA, která jsou pro tento specifický typ bolesti účinnější než opioidy (Forbes et al., 1990,

Van Dyke et al., 2004). Pokud porovnáme účinek morfinu a některých nesteroidních antirevmatik, lze NSA považovat za velmi účinná analgetika neopioidního typu (Becker, 2010).

Klinické hodnocení porovnává jednotlivé dávky a úlevu od bolesti u perorálně podávaných analgetik pro silné opioidy, jako zástupce je uveden morfin a ukazuje predikovanou účinnost, kdy vyšší dávky poskytují větší analgezií. V kontrastu je ukázán stropový efekt neopioidních analgetik, která jsou obecně vhodná pro zmírnění mírné až střední. Pro ibuprofen indikovaný v dávkách vyšších než 400 mg je možné konstatovat, že při zvyšování dávek neposkytuje další analgezií. Aspirin a paracetamol prokázal stropový efekt už v dávce 1000 mg a je z obecného pohledu nižší, než jaký poskytují nesteroidní antirevmatika (Becker, 2010).

Dosavadní poznatky ukazují, že analgetická účinnost většiny NSA se v průměru příliš neliší (je však téměř jisté, že interindividuální variabilita existuje).

Výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti. Zajímavé je porovnání úlevy od bolesti po aplikaci silných opioidů, ibuprofenu a jejich kombinací. Výsledky byly sledovány u 498 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou extrakci třetího zaklíněného moláru a demonstrují účinnost ibuprofenu jako monoterapie v dávce 400 mg (Becker, 2010).

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené zejména u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), také při současném podávání kortikoidů, antikoagulancií nebo dalších NSAID ( Kršiak et al., 2006). Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků se u různých NSA liší, může být minimální až vysoké. Je minimální u novějších NSA, selektivních inhibitorů COX-2 (koxiby například parecoxib, celecoxib) a největší u starších, klasických NSA, které tlumí COX-1 i COX-2 (neselektivní inhibitory COX), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U preferenčních (částečně selektivních) inhibitorů COX-2, které

tlumí COX-2 mnohem více než COX-1 (nimesulid, meloxicaim), se předpokládá menší riziko těchto nežádoucích účinků než u starších NSAID neselektivních inhibitorů COX ( Kršiak, 2009). Všechna NSA (bez ohledu na selektivitu ovlivnění COX 1 nebo 2) přinášejí málo četná, ale závažná kardiovaskulární a renální rizika, zejména u starších pacientů (Kršiak et al., 2006).

Studie na tisícových souborech pacientů také prokázaly zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení po NSA u starších pacientů. Toto riziko je dále zvyšováno současným podáváním kyseliny acetylsalicylové. U starších pacientů bylo také zjištěno vyšší riziko městnavého srdečního selhání po NSA. Zvyšují riziko vzniku infarktu myokardu, ale nezvyšují riziko smrti v důsledku srdečního selhání. Vzhledem k rozšířenému používání NSA v populaci, zejména mezi staršími pacienty je nutný další výzkum k objasnění mechanismů podílejících u trombóz koronárních cév (včetně genetických a epigenetických znaků) a identifikace pacientů s nejvyšším rizikem takové komplikace (Rodriguez et al., 2011).

Riziko gastrointestinálního krvácení a jiných gastrointestinálních nežádoucích účinků můžeme minimalizovat používáním preferenčních inhibitorů COX-2. Preferenční NSA, mezi které patří nimesulid a meloxicaim jsou z pohledu gastrointestinálních nežádoucích účinků lépe snášena a to zejména ve srovnání s klasickým NSA. Nimesulid má rychlejší nástup účinku, meloxicaim vykazuje delší biologický poločas. Nimesulid má širokou paletu indikací, je možné jej používat v léčbě akutních bolestí, mezi které patří také akutní bolesti dentální. Pro tuto indikaci má nimesulid oproti meloxicaimu rychlejší nástup účinku (30 versus 90 min), (Bessone et al., 2010). Stále je však diskutován vliv nimesulidu na jaterní funkce. Argentina jako první ohlásila pozorování spojující nimesulid se závažnou jaterní toxicitou v roce 1997 (Bessone et al., 1997). Následovala další alarmující zjištění spojená s hepatotoxicitou a nimesulid byl stažen z trhu v několika zemích (Tejos et al., 2000, Dourakis et al., 2001, Rodrigo et al., 2002, Stadlmann et al., 2002). Navzdory těmto zjištěním je nimesulid stále

používán v několika evropských zemích, i když EMA doporučuje omezit délku léčby na 15 dnů v maximální dávce 100 mg / den, v jiných dokumentech EMEA je uváděna jako maximální dávka 200 mg za den. Některé zdroje však riziko hepatotoxicity označují jako srovnatelné s ostatními NSA. (EMA 2004, Concorati et al., 2001) Nimesulidem způsobená hepatotoxicita zahrnuje široké spektrum poškození jater, včetně akutní hepatitidy, cholestázy, smíšených forem, masivní a submasivní jaterní nekrózy. Hepatocelulární nekróza se objevuje v 64%, cholestatická hepatitida v 27% a cholestáza v 9% (Bessone et al., 2010). Mechanismus nimesulidu indukované hepatotoxicity zůstává neznámý. Pravděpodobný zdroj může být způsobem tvorbou reaktivních metabolitů.

### Analgetika antipyretika

Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek. Metamizol však není určen pro dlouhodobé užívání. Kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

### *Analgetika II. stupně žebříčku WHO*

#### **Opioidní analgetika**

##### Slabá opioidní analgetika

Tramadol – jeho hlavní výhodou je relativně nízké riziko závislosti, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Kombinace paracetamolu (650 mg) s tramadolem (75 mg) prokázala větší účinnost než samotný tramadol.

Kodein – je analgeticky slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu. Kombinace 1000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu rovněž prokázal dobrou účinnost.

Dihydrokodein – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu.

Pentazocin, butorfanol a nalbufin – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest.

Jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je podávání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.

Dávku je třeba podle léčebného efektu postupně zvyšovat až po maximální denní dávku. Další zvyšování dávky obvykle nevede k zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze k zvýraznění nežádoucích účinků.

Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO.

V případě silné orofaciální bolesti, nejčastěji způsobené nádorem je někdy indikováno podávání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy. Pro orofaciální bolest platí, pokud slabé opioidy poskytují nedostatečný efekt, pouze ve výjimečných případech zvolíme silné opioidy.

#### Silná opioidní analgetika

Silné opioidy jsou plnými agonisty na  $\mu$  receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Problémem je, že orofaciální bolest je velmi často farmakorezistentní a ani po aplikaci silných opioidů nedosáhneme očekávaný efekt.

Morfin – je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma).

Fentanyl v transdermálním terapeutickém systému – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím matrixové náplasti, zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je po celou dobu stabilní plazmatická koncentrace fentanylu.

Hydromorfon – efektivní  $\mu$  agonista, v perorální formě, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů. V současnosti jediný perorální silný opioid s 12 a 24hodinovým účinkem.

Oxykodon – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné chronické bolesti.

Buprenorfin – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na  $\mu$  receptorech a antagonistu na kappa receptorech. Je zařazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje obdobně jako fentanyl na 72 hod, u seniorů můžeme zvolit výměnu náplasti 2 x týdně.

Pethidin/meperidin – má kratší trvání účinku (2 h) a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpethidin, způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Je také třeba se vyvarovat interakce pethidinu s inhibitory monoaminoxydázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (kóma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie.

Piritramid – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá déle (4-6 h) než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů, způsobuje méně často zvracení.

Methadon je opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxifikační léčbu psychické závislosti na opioidech ve specializovaných centrech.

### **3.3. Terapie neuromodulačními metodami**

Neuromodulační metody poskytují nedestruktivní a reverzibilní přístup k léčbě velmi silných, jinak neovlivnitelných chronických bolestí, obvykle farmakorezistentních. Orofaciální bolesti jsou velmi často bolesti k farmakoterapii rezistentní. Jedná se o metody kurativního charakteru.

Rekonstrukční neurochirurgie v dnešní době vypadá tak, že se místo chirurgického přerušení (destrukce) nervových drah a jader začaly stimulovat nervové struktury. Tyto stimule jsou velmi efektivní při léčbě bolesti.

Nicméně talamická stimulace nepřinesla očekávané výsledky. Tyto studie ovšem nebyly zbytečné, protože se ukázalo, že mnohem efektivnější je hluboká talamická stimulace (deep brain stimulation) při léčbě Parkinsonovy choroby. Víceméně náhodou se přišlo na to, že pro léčbu bolesti je možné používat stimulaci míšní (stimulaci zadních provazců) a stimulaci mozkovou, při níž se stimuluje mozková kůra, zejména motorická.

Při míšní stimulaci je předpoklad, že se uvolňují některé látky, které působí tlumivě. Při anterolaterální stimulaci se stimuluje tractus spinothalamicus ventrolateralis, předpokládá se při ní uvolnění enkefalinů, endorfinů a dynorfinu, které blokují bolestivou transmisi na míšní úrovni. Pro vysvětlení je možné použít i vrátkovou teorii, kdy silným podnětem jsou uvolněny nejen endorfiny a enkefaliny, ale také jsou facilitována rychle vedoucí vlákna  $A\alpha$ ,  $\beta$  a eventuálně vlákna B. Některé experimenty dokazují, že efekt SCS je uskutečňován segmentálními míšními mechanismy. Nejdůležitějším aspektem je vznik hypersenzitizace, kdy mlčící (silent) neurony začnou fungovat- „pálit“ (firing) vysokou frekvencí a předtím nebolestivé stimulace vyvolávají aktivitu v nociceptivních drahách, SCS inhibuje tyto patologické aktivity. Existuje pravděpodobně také neurochemický mechanismus, při kterém se uvolňuje GABA v zadních rožích míšních a snižuje se patologicky zvýšený transmitter glutamát. Důležitou roli hrají GABA-B receptory. Tohoto procesu se účastní také adenosinový systém, který je transmitterem descendentní inhibice stejně jako serotonin a noradrenalin. Tyto vlivy patří k supraspinálními komponentám inhibičního efektu SCS.

#### **4. Neurostimulační metody v léčbě chronické bolesti**

Neurostimulační metody v léčbě bolesti lze rozdělit podle několika kritérií, nejčastěji metody třídíme dle jejich invazivity na neurostimulační metody invazivní a neinvazivní. Principem fungování neurostimulačních metod je elektrická a magnetická stimulace.

## Tabulka 2. Přehled neurostimulačních metod

<b>1. Invazivní stimulační metody</b>
· <b>PNS</b> – (peripheral nerve stimulation)- periferní nervová stimulace
· <b>ONS</b> – (occipital nerve stimulation)- stimulace nervus occipitalis
· <b>PNFS</b> - (peripheral nerve field stimulation)-stimulace periferní nervové oblasti
· <b>SCS</b> - (spinal cord stimulation) – stimulace anterolaterálních a zadních drah míšních
· <b>DBS</b> - (deep brain stimulation) – hluboká mozková stimulace
· <b>MCS</b> - (motor cortex stimulation) – stimulace motorické mozkové kůry
· <b>Vagová stimulace</b> – (nervus vagus stimulation)- stimulace nervus vagus
· <b>IVES</b> - (intravesical electric stimulation)- itravesikální stimulace
<b>2. Neinvazivní stimulační metody</b>
· <b>TENS</b> - (transcutaneous electrical nerve stimulation )- transkutánní elektrická nervová stimulace
· <b>TES</b> - (transcranial electric stimulation) transkraniální elektrická stimulace
· <b>rTMS</b> - (repetitive transcranial magnetic stimulation)- repetitivní transkraniální magnetická stimulace
· <b>tDCS</b> - (transcranial direct current stimulation)- transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

### 4.1 Invazivní neurostimulační metody

#### Periferní nervová stimulace (PNS)

Hlavním efektem PNS je blokáda sodíkových kanálů, a tím zabránění vzniku akčního potenciálu. PNS také snižuje dráždivost nervových C vláken. Kromě toho pravděpodobně nastartuje změnu uvolňování GABA (gamaaminomáselná kyselina), CGRP (calcitonin gene related peptide), substance P, adrenalinu, serotoninu, a alaninu (Buschmann a Opiel, 1999). Metoda se používá pro bolesti při postižení periferních nervů (Hassenbusch et al., 1996).

Periferní nervová stimulace se používá hlavně na horní končetině.

Metodické provedení:

Na vybraný periferní nerv se přiloží elektroda, od které vede vodivý kabel ke generátoru pulzů (baterie), který je uložen v blízkosti stimulovaného nervu.

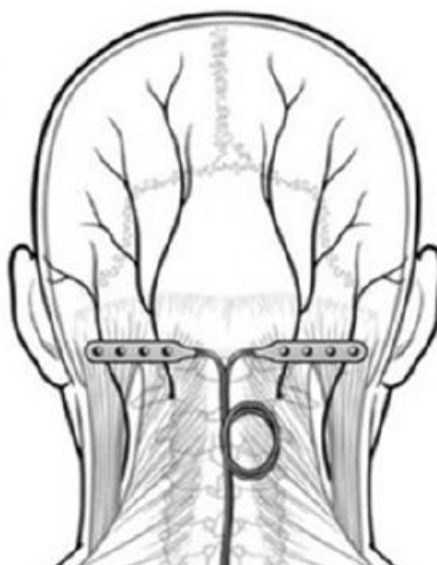
Parametry stimulace jsou obvykle nastaveny na frekvenci 50-90 Hz, šíří vlny 120-200  $\mu$ s, amplitudu 1 V. Stimuluje se v různých režimech dle bolesti intermitentně, nejčastěji ve třech až šestihodinových intervalech, kdy se střídá období klidu a stimulace.

Mezi novější PNS patří stimulace nervů jako je n. occipitalis a n. vagus



(Vanelderen et al., 2010). Stimulace n. occipitalis má nejlepší výsledky u pacientů s okcipitální neuralgií a cervikogenními bolestmi hlavy (až u 80% pacientů vzniká úleva od bolesti) (Nguyen et al., 2009). Další indikací je pooperační nebo posttraumatická okcipitální neuralgie. Slibné výsledky byly potvrzeny také u cluster-headache bolestí hlavy, u téměř 75% pacientů bylo patrné zlepšení, a to jak z hlediska frekvence bolestivých atak, tak také snížení intenzity bolesti (Slavin et al., 2006, Burns et al., 2007, Magis et al., 2007, Fontaine et al., 2011). Mezi periferní nervové stimulace můžeme zařadit stimulace zatím málo využívané stimulace n.tibialis a n.pudendalis. Perkutánní stimulace n. tibialis a pudendální stimulace se používají pro léčbu refrakterní pánevní a perineální bolesti. Tato technika se také využívá k léčbě hyperaktivního močového měchýře a fekální inkontinence, má tu výhodu, že je relativně jednoduchá.

Obr.1. Stimulace nervus occipitalis



## **Stimulace periferního nervového pole (PNFS)**

V současné době jsou PNS zaměřené na velké periferní nervy. Kromě nich se stimulují i okrsky zásobované určitým nervem nebo nervovým zakončením, v názvosloví je můžeme najít jako podkožní PNS nebo PNFS (peripheral nerve field stimulation) (Stanton- Hicks et al., 2011). PNFS používá míšní stimulator spojený s elektrodou umístěnou podkožně v oblasti příslušného postiženého dermatomu. Využívá se u pacientů s inguinální neuralgií nebo se zbytkovou bolestí dolních zad po operaci páteře při zavedené SCS u diagnózy failed back surgery syndrome (FBSS).

## **Míšní stimulace (SCS – spinal cord stimulation)**

Shealy, Mortimore a Reswick (Wisconsin, USA) v roce 1967 byli první, kdo stimulaci provedli a použili současný název míšní stimulace. Předpokládané mechanismy účinku byly založeny na vrátkové teorii (Melzack a Wall, 1965), podle kterého SCS převážně aktivuje vlákna A $\beta$ , potlačuje aferentní nociceptivní přenos v dorzálních rozích míšních, zvyšuje také působení betaendorfinu a dynorfinu. Dalším důležitým efektem SCS je vazodilatační mechanismus, který se nejvíce podílí na léčbě refrakterní anginy pectoris, kritické končetinové ischemie nebo při léčbě bolesti u komplexního regionálního bolestivého syndromu (de Andrade et al., 2010). Výsledným efektem SCS stimulace je kombinace antinocicepce a vazodilatace.

Metodické provedení:

Stimulační elektroda je zavedena epidurálně k zadním provazcům míšním, vzácněji k laterálním, elektroda je spojena s generátorem (baterií), který se umístí dle co nejblíže stimulované oblasti nejčastěji na břicho nebo na hýždě. Stimuluje se obvykle frekvencí 30-100 Hz, šíře stimulační vlny 180-390  $\mu$ s, amplituda 0,5-5 V). Stimuluje se v různých režimech dle bolesti intermitentně, nejčastěji v šestihodinových intervalech, kdy se střídá období klidu a stimulace. Definitivní implantaci předchází zkušební období v délce průměrně dvou týdnů, ve kterém se nastavují definitivní parametry stimulace.

Terapeutické indikace SCS stimulace:

1. Chronická bolest, včetně bolesti zad (North et al., 1993, Rokyta et al., 2009)
2. Neuropatická bolest
3. Failed back surgery syndrom - FBSS
4. Komplexní regionální bolestivý syndrom (Wilson et al., 2005)
5. Angina pectoris zejména refrakterní forma (TenVaarwerk et al., 1999)
6. Ischemická choroba dolních končetin

Obr.2. Míšní stimulace (Spinal Cord Stimulation)



### **Stimulace motorické mozkové kůry (MCS)**

Jako první metodu elektrické stimulace motorické mozkové kůry (MCS) použili u pacientů po cévní mozkové příhodě v Japonsku (Tsubocava et al 1991), Meyerson, Linderoth (2000) a dále se metoda rozšířila se po celém světě.

Metodické provedení:

Elektrody jsou implantovány subdurálně s anodou v lokalizaci gyrus

praecentralis. MCS používá frekvenci 20-50 Hz, šíře stimulační vlny 80  $\mu$ s, amplituda stimulace 1,5 V. Mechanismus účinku jak už název napovídá, se zaměřuje v mozku na motorickou kůru a stimuluje ortodromní vedení v motorických do talamických jádrech, kde se uvolňuje GABA (talamus obsahuje až 90% GABA neuronů). GABA poté vzestupně inhibuje talamokortikální dráhy promítající se do gyrus postcentralis, inhibuje nejen senzorio-diskriminační, ale také afektivně-emoční složku bolesti. (Simpson a Bjorn, 2006, Rokyta a Fricová, 2012).

#### Terapeutické indikace MCS

- Postiktální bolest
- Deaferentační bolest
- Fantomové bolesti
- Pahýlová bolest
- Neuropatická bolest
- Bolesti zad
- FBSS (Failed Back Surgery Syndrom)
- Talamická bolest

## 4.2 Neinvazivní neurostimulační metody

### 4.2.1. TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace)

TENS je jednoduchá a poměrně málo využívaná metoda, která má několik pravděpodobných mechanismů účinku úlevy od bolesti. Hypotézy zahrnují účinky na senzitivní nervy, aktivaci endogenního opioidního systému, stimulaci a uvolňování enkefalinů a endorfinů. TENS zvyšuje průtok krve v ošetřených oblastech.

#### Metodické provedení

U TENS se stimulační elektrody přikládají na kůži a periferní nervový systém je stimulován nepřímou. Proto musí být stimulační parametry vyšší než u invazivních metod (frekvence stimulace 1- 150 Hz, šířka stimulační vlny 40-250

$\mu$ s, doba stimulace 5-60 minut. Nejnovější data ukazují, že úlevu od bolesti při nízkých i vysokých frekvencí TENS je zprostředkován uvolněním  $\mu$  nebo delta opioidů v CNS a snížením substance P. TENS také ovlivňuje kardiovaskulární systém, zvyšuje srdeční frekvenci a snižuje krevní tlak. (Linderoth et al., 1992). Mezi časté indikace patří zejména periferní neuropatické bolesti, TENS je využívána jako testovací metoda u pacientů s bolestmi hrudníku při refrakterní angině pectoris před implantací SCS stimulace.

Obr.3. Transkutánní elektrická nervová stimulace



#### **4.2.2.rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)**

Neuromodulační metody, mezi něž patří rTMS představují velký pokrok v léčbě chronické bolesti. rTMS je velmi šetrnou, neinvazivní metodou a při průkazu úspěšnosti této léčby jde o významný krok a další posun k neinvazivním metodám terapie chronické bolesti. rTMS se dosud nejvíce používala v léčbě některých psychiatrických a neurologických onemocnění. V léčbě bolesti se začala používat jako test pro následnou aplikaci elektrické stimulace mozkové motorické kůry (MCS). Ukázalo se, že v některých případech tato stimulace měla i dlouhodobější léčebný efekt pro snížení a někdy úplné odstranění chronické bolesti. Rozhodli jsme se ověřit na vlastním souboru pacientů efekt této metody zejména proto, že máme vlastní zkušenosti s MCS. Navíc lze

předpokládat, že zařízení pro rTMS bude postupně zlevněno natolik, že bude všeobecně přístupné. Proto také primárním cílem našich projektů bylo a je prokázat kurativní efekt rTMS a tDCS u chronické orofaciální farmakorezistentní bolesti.

#### **4.2.2.1. Obecné principy metody rTMS**

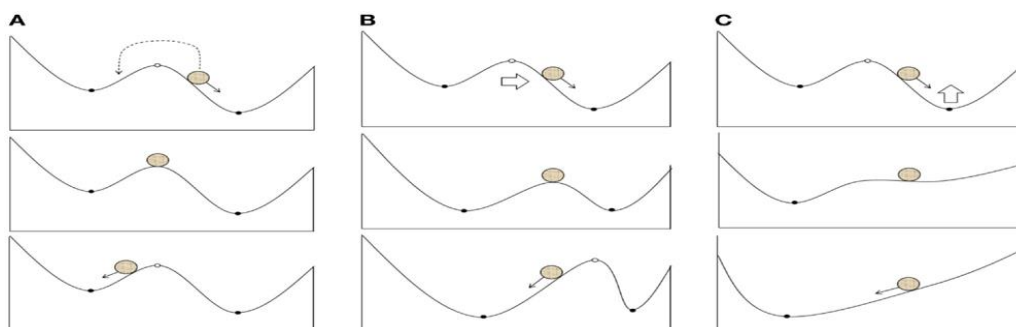
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neuromodulační metoda používající elektromagnetické cívky umístěné nad hlavou pacienta k indukci elektrických proudových impulsů uvnitř mozkové tkáně, kde moduluje její aktivitu. Jedním z omezení současné technologie je fakt, že rTMS nepůsobí na hlubší struktury mozku, ale na druhou stranu je známo, že se rTMS významně podílí na změně vnímání bolesti. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace z pohledu algeziologa patří mezi nové a nadějně neuromodulační metody v léčbě bolesti. Jedná se o neinvazivní a nebolestivou stimulaci mozkové kůry silným magnetickým polem (Fricová a Rokyta, 2013). Podle posledních studií je tato metoda schopna navodit změny v centrálním nervovém systému na buněčné úrovni. Jedná se zejména o změny na úrovni iontové a metabolické. Stimulace se provádí pulzním magnetickým polem vznikajícím průchodem proudu cívkou (primární proud), což vyvolává vznik nízkovoltážních elektrických proudů (sekundární proud) v mozkové kůře. Magnetická stimulace moduluje úroveň excitability neuronů v mozkové motorické kůře. Pro stimulaci se používá magnetické pole o vysoké intenzitě 1-2 Tesla v časovém intervalu 100-200  $\mu$ s. Základním mechanismem působení je Faradayova indukce, která vyvolá vznik elektrického pole na membránách neuronů a změni elektrochemický transmembránový potenciál. Transkraniální magnetická stimulace pomocí cívky generuje krátké (0,2 ms) a silné (0,2 - 4,0 magnetické impulsy. Cívka je nastartována pulzním elektrickým proudem, který dosáhne maximální intenzitu v 0,1-0,2 ms, a pak se snižuje na nulu během dalších 0,5-1 ms. Rychlý start toku magnetického pole nastartuje vznik vířivých

proudů ve vodivých částech tkáně. Vířivé proudy kolují v uzavřených smyčkách a v rovinách kolmých k magnetickému poli. Vzhledem k principu indukce elektrického pole v tkáni, lze magnetické pole účinně uplatnit pouze v rámci generovaných impulsů. Rychlost pulsů a maximální intenzita jsou hlavní parametry ovlivňující jednotlivé dávky stimulace. Stimulace přichází v salvách magnetických pulsů opakovaně s frekvencí, až 100 Hz se označuje jako TMS. Rozdílné opakování impulsů má odlišné účinky na aktivitu mozku.

#### 4.2.2.2. Typy rTMS

Transkraniální stimulaci je možné použít s aplikací jednoho pulzu (*single-pulse TMS*), s dvojicí aplikovaných pulzů s variabilním intervalem (*paired-pulse TMS*) nebo s opakujícími pulzy (*repetitivní*) rTMS. Stimulaci rozlišujeme podle zvolené frekvence na rychlou, *vysokofrekvenční* rTMS, která funguje na frekvencích více než 1 Hz a pomalou, *nízkofrekvenční* rTMS s frekvencí o rychlosti 1 Hz nebo méně. Tato klasifikace je založena na různých fyziologických účincích a stupních rizika spojeného s nízkou a vysokou frekvencí stimulace.

Obr.4. rTMS impulzy



*Theta burst stimulace (TBS)* je modifikací vysokofrekvenční TMS využívající aplikace výbojem (burst) o 3–5 podnětech o frekvenci 50 Hz aplikovaných opakovaně každých 200 ms (Huang et al., 2005). TBS je schopna navodit dlouhodobé a efektivní změny ve stimulované části kortexu po relativně krátké aplikaci trvající řádově desítky sekund (20 až 190 s). Dosavadní studie potvrzují bezpečnost metody po aplikaci TBS na motorický kortex (Huang et al., 2004.)

#### **4.2.2.3. Mechanismus účinku rTMS**

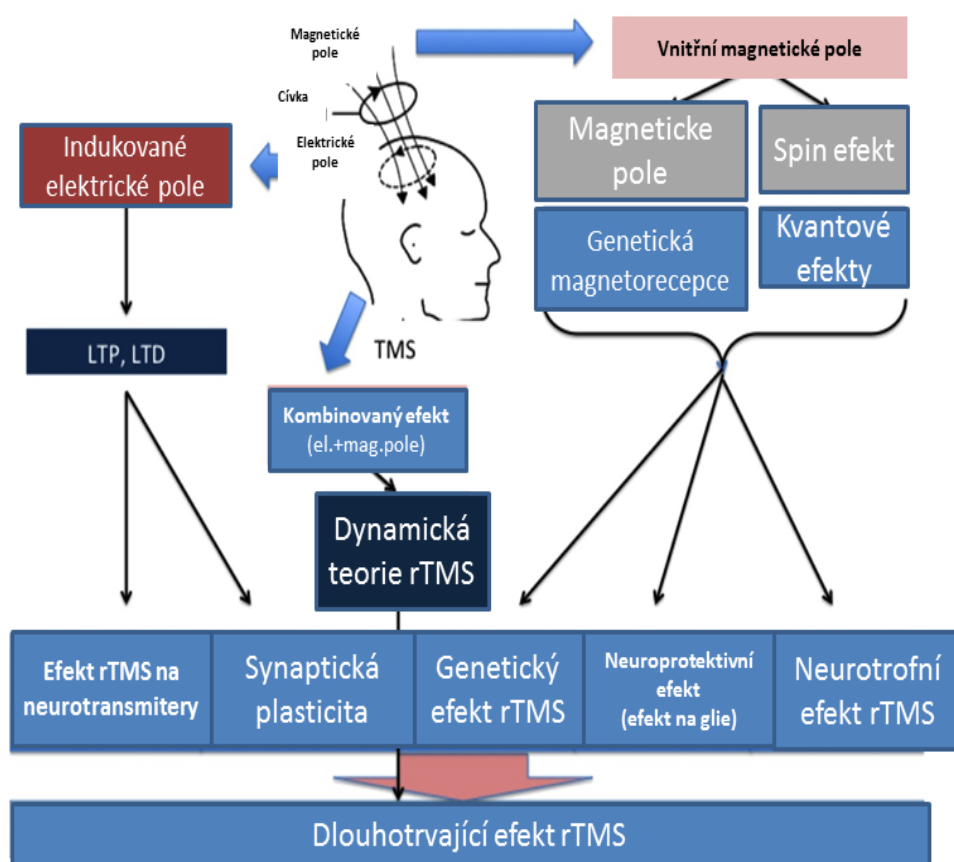
Původně byla použita stacionární stimulace mozkové kůry jako navigace pro invazivní korovou mozkovou stimulaci. Postupně se ukázalo, že daleko efektivnější a přesnější je repetitivní transkraniální magnetická stimulace. A zcela náhodně se zjistilo, že tato vysokofrekvenční rTMS redukuje chronickou bolest a přináší pacientům úlevu od bolesti. Dosud není znám přesný a jednoznačný mechanismus účinku, ale předpokládá se, že tlumí senzoryckou bolestivou informaci vedenou spinotalamickými a spinoretikulárními drahami. Na výsledném efektu se podílejí různé mechanismy včetně změn připomínající synaptické experimentální dlouhodobé deprese (LTD-long term depression) a dlouhodobé potenciační (LTP-long term potentiation) mechanismy, stejně jako změny v neuronální excitabilitě, aktivace zpětnovazebních smyček nebo pulzy aktivovaná metaplasticita (Gentner et al., 2008, Iezzi et al., 2008). Podle Faradayova zákona vzniká elektromagnetická indukce s časově proměnným magnetickým polem, které indukuje elektrické pole, jehož intenzita je úměrná rychlosti změn magnetického pole a to je určeno poměrem změn proudu v cívce. Cívka je umístěna při stimulaci nad hlavou, magnetické pole proniká vlasovou pokožku a lebkou a následně indukuje vznik elektrického pole v mozku.

Při stimulacích jsou používány různé typy rTMS protokolů stimulací motorické mozkové kůry. Excitabilita vznikající po stimulaci motorické mozkové kůry byla měřena před a po rTMS pomocí elektromyografické aktivity, která byla zaznamenána po podání jednotlivých léčebných sérií TMS s funkční lokalizací dle somatotopické organizace homunkula. Stimulační parametry, které se liší, jsou motorický práh, motorové evokované potenciály s krátkým interval kortikální inhibice, s intrakortikální facilitací a s kortikální klidovou fází. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace může vyvolat neuroplastické účinky u stimulovaných a funkčně propojených kortikálních oblastí. Vzhledem



ke schopnosti neinvazivní modulační kortikální aktivity byla rTMS opakovaně zkoumána při léčení různých neurologických a psychiatrických poruch. Nicméně některé studie odhalily vysokou variabilitu klinických i neuronálních účinků vyvolaných stimulací rTMS. Tato plasticita byla zkoumána při změnách excitability motorické kůry jako markeru rTMS účinku při porovnání s nemotorickými kortikálními oblastmi.

Obr.5. Efekty magnetického a elektrického pole rTMS



#### 4.2.2.4. Použití rTMS

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní léčba, která je využívána při léčbě nejrůznějších neuropsychiatrických onemocnění (Devlin a Watkins, 2007, George et al., 2007, Aleman et al., 2007, Fregni a Pascual-Leone, 2007). Počet indikací stimulační léčby se stále zvyšuje, protože probíhá

velké množství klinických studií u různých klinických syndromů. Terapeutická úspěšnost rTMS byla potvrzena u psychiatrických poruch, jako jsou depresivní porucha, manické epizody bipolární poruchy, panická porucha, halucinace, obsedantně kompulzivní porucha, schizofrenie, katatonie nebo post-traumatická stresová porucha. U neurologicky nemocných byla stimulace použita u nemocných Parkinsonovou chorobou, dystonií, u pacientů trpících tiky, kockáním, hučením v uších, křečemi nebo nemocných s epilepsií, afázií nebo funkčními poruchami po mozkových příhodách. V říjnu 2008 byla metoda rTMS schválena FDA (Food and Drug Administration) ve Spojených státech k léčbě pacientů s unipolární depresí, kteří jsou refrakterní k farmakologické léčbě. V léčbě tinnitu se používá 1 Hz rTMS léčba, která dle studie českých autorů výrazně snížila celkové základní skóre škál používaných k objektivizaci a posuzování tinnitu. Výsledek studie nebyl jednoznačně pozitivní, ale ukázal, že významné snížení příznaků tinnitu může být dosaženo i ve skupině pacientů s dlouhodobými příznaky farmakorezistentního tinnitu. (Anders et al., 2010) Tato studie je zařazena v Cochranově databázi.

Obr.6. rTMS přístroj



#### 4.2.2.5. rTMS v léčbě chronické bolesti

rTMS se stále více uplatňuje v léčbě chronické bolesti. Při použití rTMS u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno snížení sensorického bolestivého prahu (Borckardt et al., 2007). Později se ukázalo, že tento efekt je patrný také u pacientů s různými typy chronických bolestí (André-Obadia et al., 2007, Lefaucheur, 2008, Lefaucheur, 2008, Leo a Latif, 2007, Khedr et al., 2007, Lefaucheur, 2006, Hirayama et al., 2006). Studie s využitím zobrazovacích metod ukázaly, že rTMS ovlivňuje nejen elektrochemické změny mozku, ale reorganizuje mozkovou kůru a dalších oblastí mozku, které se podílejí na vzniku chronické bolesti (Hirayama et al., 2006). Ve studiích, které byly provedeny s rTMS u pacientů s chronickými bolestmi byl sledován a měřen práh bolesti na mechanickou a termickou stimulaci. Stimulace významně snižovala teplotu, při které vznikala bolest způsobená chladem. Stejně tak stimulace zvyšovala tepelný práh při vzniku bolestivého vnímání na tepelnou stimulaci (Johnson et al., 2006). Ukazuje se, že rTMS ovlivňuje neuronální aktivitu nejen v přilehlých, ale i ve vzdálenějších korových a podkorových strukturách. Pravděpodobně se reorganizuje bolestí poškozený homunkulus (Tegenthoff et al., 2005). rTMS byla studována také u deaferentační bolesti po avulzi brachiálního plexu, u bolestí po poraněních míchy a dalších periferních nervů, tyto bolesti jsou často refrakterní ke konvenční léčbě. Stimulace primární motorické kůry (M1) je účinnou léčbou pro farmakorezistentní deaferentační bolest (Qiu et al., 2014). Mechanizmy související s následnou úlevou od bolesti při deaferentačních bolestech jsou stále na úrovni hypotéz. Autoři recentního článku publikovali významnou úlevu od bolesti a jako jednu z možných hypotéz úlevy od bolesti uvádějí deaktivaci předního cingulárního kortexu a nucleus caudatus, které mohou synergicky přispět k dlouhodobé úlevě od farmakorezistentní deaferentační bolesti. Stimulace byla aplikována dvacet dnů a autoři použili frekvenci 20 Hz, pokles bolesti na vizuální analogové škále byl významný (-34.6%), (Qiu et al., 2014).

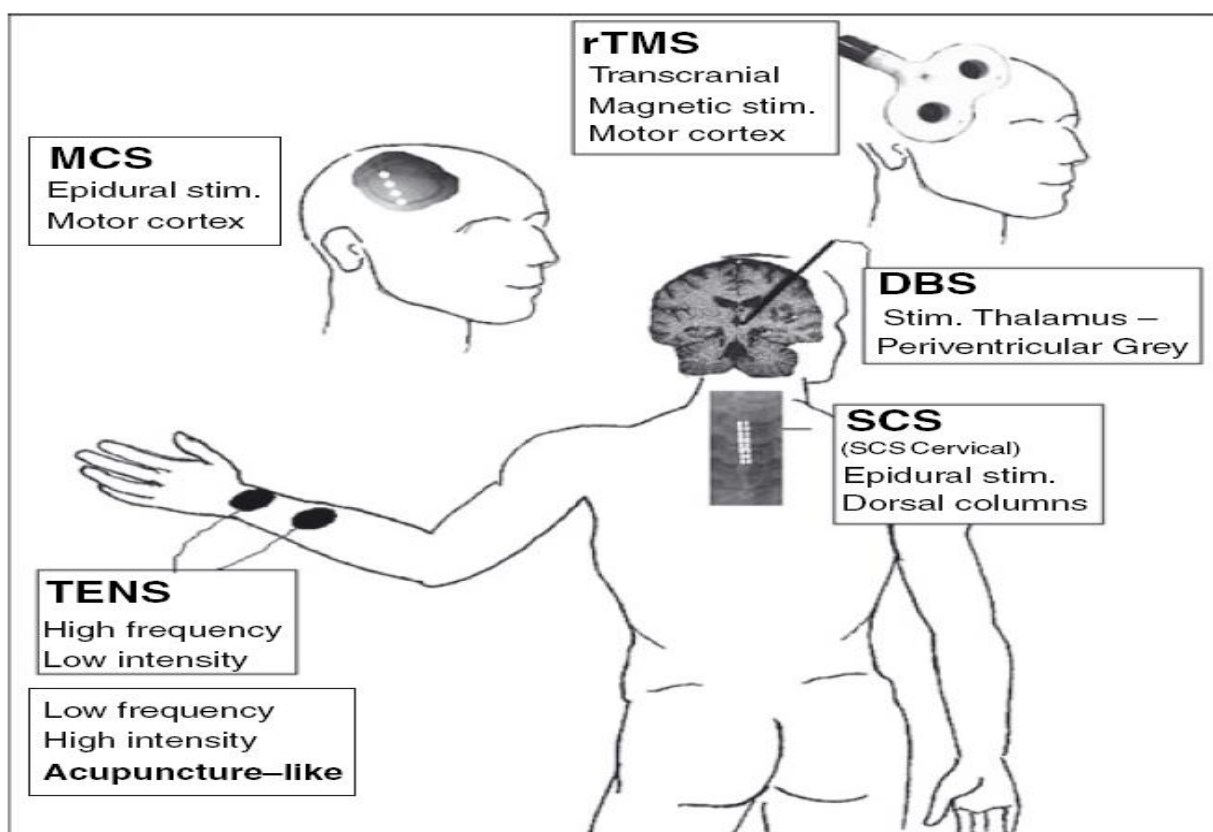
Studie s využitím zobrazovacích metod ukázaly, že rTMS ovlivňuje nejen elektrochemické změny mozku, ale reorganizuje mozkovou kůru a další oblasti mozku, které participují při chronické bolesti. Okamžitý efekt rTMS v léčbě bolesti spočívá v úlevě od bolesti, změnách termického prahu a prahu pro taktilní cití.

#### **4.2.2.6. Nežádoucí účinky rTMS**

Je potřeba také zmínit, že magnetická stimulace nemusí mít vždy kladný efekt, tyto účinky do značné míry závisí na režimu (protokolu) stimulace. V buněčných kulturách hipokampu nízké stimulační intenzity (1,14 T, 1 Hz) rezultují v dendritický sprouting (růst axonu) a je zvýšená hustota synaptických kontaktů (Ma et al., 2013). Vysoká intenzita stimulace (1,55 T, 1 Hz) má destruktivní účinek, který nastartuje snížení počtu axonů a dendritů a způsobuje neuronální poškození, jakož i snížení počtu synapsí. Autoři této studie z roku 2013 ukazují, že tyto výsledky jsou spojeny s BDNF (brain derived neurotrophic factor)-tyrosin kinázou B (TrkB) signalizačního systému (Ma et al., 2013). Mezi nežádoucí účinky patří možnost vyvolání epileptických záchvatů (u méně než 1 % pacientů), které je pravděpodobnější u vysokofrekvenční rTMS, raritně se však vyskytuje u nízkofrekvenční rTMS, ale častější nežádoucí účinek je vznik přechodné bolesti, která je přesně lokalizována a závisí na místě stimulace (Rossi et al., 2009). U pacientů s intrakraniálními feromagnetickými implantáty jsou potenciálně možné vážné komplikace s vyvoláním záchvatu. Jedná se o očekávaný důsledek spuštění akčních potenciálů kortikálních neuronů. rTMS je relativně kontraindikována, a ve většině případů, by neměla být aplikována pacientům se zvýšeným rizikem epileptických záchvatů nebo pacientům s epilepsií nebo epileptogenní lézí mozku (například cévní mozková příhoda nebo nádory). Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří užívají léky zvyšující riziko záchvatů (některá antibiotika, antivirotika, antidepresiva a jiné psychiatrické léky, abúzus drog a alkoholu), (Harel et al., 2012).

V současné době je použití rTMS v léčbě chronické bolesti vyhrazeno pro farmakorezistentní bolesti, ale také pro bolesti, jejichž příčina je obtížně odstranitelná jinými intervenčními metodami. Metoda byla zařazena do běžného algoritmu léčby neuropatické bolesti (Gruccu et al., 2007) Evropské doporučené postupy pro léčbu neuropatické bolesti- European Federation of Neurological Societies).

Obr.7. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain , (Gruccu et al., 2007)



#### 4.2.2.7. Použití rTMS v České republice

V české klinické psychiatrické praxi se transkraniální magnetická stimulace začala používat k léčbě depresivních poruch, sluchových halucinací a schizofrenie, zejména k ovlivnění jejích negativních příznaků (Horáček et al., 2007). Následně naše výzkumná skupina začala používat rTMS při terapii chronických bolestí, zejména orofaciálních, pahýlových, fantomových, bolestí po cévních mozkových příhodách a u spinálních stenóz. Aktuálně se soustředujeme na ovlivnění orofaciální bolesti rTMS atDCS.

### **4.2.3. TES – stimulace elektrickým proudem**

Zatímco během rTMS je elektrický proud indukovaný ve vodivých částech tkáně za použití vnější a rychle měnícího se magnetické pole, během TES je slabý elektrický proud (0,1 ~ 2,0 mA) aplikován na skalp pomocí elektrod. Průtok proudu není homogenní, většina proudu prochází povrchovou vrstvou skalpu a pouze malá část proniká kortikalis. Při použití rTMS je elektrický proud indukovaný ve vodivých částech tkáně za použití vnějšího a rychle se měnícího magnetického pole, zatímco během stimulace TES (transkraniální elektrická stimulace) se slabý elektrický proud (0,1 ~ 2,0 mA) aplikuje přímo na hlavu. Tok elektrického proudu není homogenní a má určitou variabilitu působení na postiženou tkáň. Na základě časového průběhu elektrického proudu, TES lze rozdělit na transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS), transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS), transkraniální stimulace náhodným zvukovým podnětem (tRNS) a transkraniální pulsní proudová stimulace (tPCS), (Paulus et al., 2011., Guleyupoglu et al., 2013). Nejdůležitější je při aplikaci stimulací zvolit správnou lokalizaci elektrod. Za účelem snížení proudu prostorové variability je více elektrod stejné polarity umístěno do kruhu. Tato lokalizace se používá pro zvýšení fokality tDCS a je označováno jako vysoké rozlišení tDCS (HD-TDCS), (Caparelli-Daquer et al., 2012).

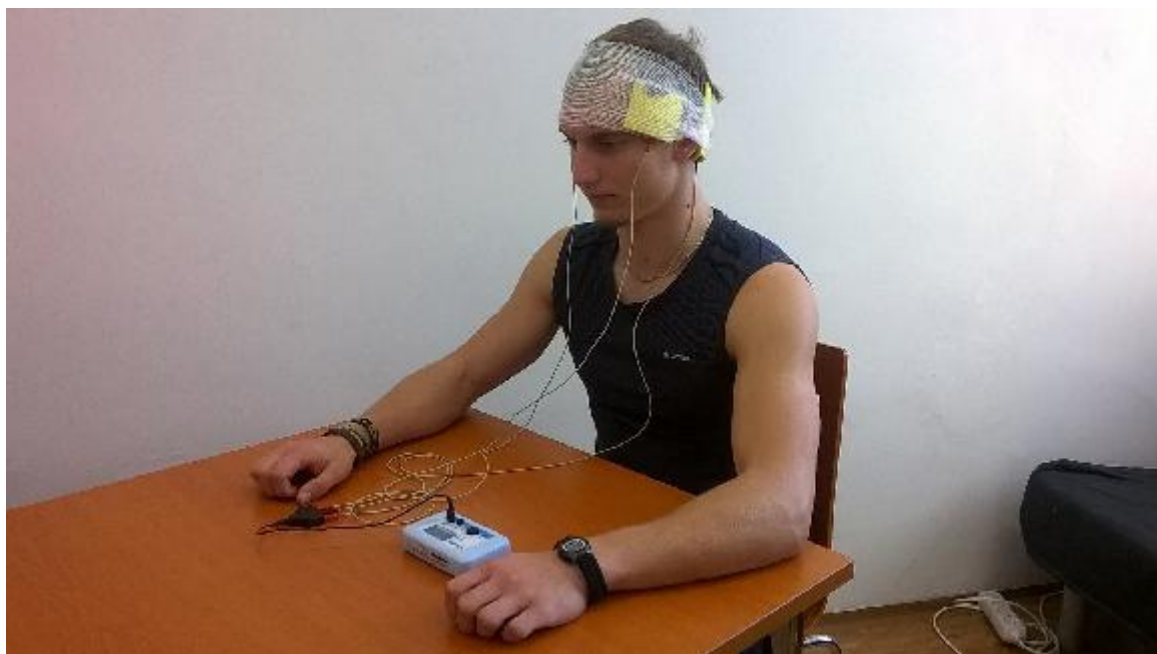
### **4.2.4.tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)**

Mezi další neinvazivní a jednoduché neurostimulační techniky patří tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem), která používá systém katody a anody, které se přiloží na hlavu a nízkým proudem (0,029 až 0,08 mA/cm<sup>2</sup>) se stimuluje se přímo na povrchu lebky. Jedná se o transkraniálně aplikovaný stejnosměrný proud. tDCS je neinvazivní stimulační technika, která je cenově dostupná a snadno ovladatelná ve srovnání s jinými neuromodulačními technikami (Medeiros, 2012). Anodová stimulace zvyšuje kortikální vzrušivost,

zatímco katodová stimulace ji snižuje. tDCS je slibnou metodou v léčbě chronické bolesti, stejně jako pro léčbu pacientů s neuropsychiatrickými onemocněními a jinými neurologickými poruchami (Medeiros, 2012).

Nejvíce proudu prochází povrchovou vrstvou kůže a pouze menší část proniká kortikalis. Lokalizace umístění elektrody musí být vybrána v souladu s denzitou a časovým průběhem proudu tak, aby se zabránilo patologickým změnám ve tkáni. Za účelem snížení prostorové proudové variability se více elektrod stejné polarity umístí do kruhu kolem jedné elektrody druhé polarity. Aplikovaný proud způsobuje většinu změn přímo pod elektrodami: pod katodou snižuje dráždivost kortikálních neuronů, pod anodou je efekt opačný. Změnou plochy elektrod a hustoty proudu lze měnit účinek stimulace. Účinek stimulace trvá obvykle několik hodin. Při klinickém použití je tDCS je považována za neinvazivní stimulaci, který je cenově dostupná a snadno použitelná při porovnání s jinými neuromodulačními techniky. tDCS je slibnou metodou pro léčení chronické bolesti (O'Connel et al. 2014), jakož i pro pacienty s neuropsychiatrickými chorobami a dalších neurologickými poruchami (Kuo et al., 2014).

Obr.8. Aplikace a umístění elektrod při aplikaci tDCS



V České republice se provádějí neinvazivní neuromodulace (rTMS a tDCS) ve spolupráci VFN Praha (Centrum pro léčbu bolesti, KARIM, Psychiatrická klinika), Psychiatrické centrum Praha- Národní Ústav duševního zdraví a VFN-ÚVN.

## **II. KLINICKÁ ČÁST A VLASTNÍ VÝSLEDKY**

### **5. Metodika studií a cíle vlastních výzkumných projektů**

#### **a) Metodika 10 Hz rTMS stimulace**

Od roku 2005 jsme stimulovali celkem 70 pacientů frekvencí 10 Hz. Prvním a základním vyšetřením před začátkem stimulací je detailní algeziologický rozbor a určení typu bolesti. Intenzitu bolesti jsme měřili pomocí Vizuelní analogové škály (VAS) nebo klasickou numerickou stupnicí bolesti NPRS (Numeric pain rating scale), měření bolesti je založené na subjektivním vjemu a slouží ke zhodnocení úlevy od bolesti po stimulacích. U pacientů je nejprve vyšetřeno termické a taktilní čítí QST (Quantitative Sensory Testing). Termické čítí vyšetřujeme speciálně upraveným přístrojem, který umožňuje termické dráždění postupně se zvyšujícím teplým proudem vzduchu. Jeho teplota se pohybuje mezi 44 až 55 °C. Mechanickou senzitivitu zjišťujeme von Freyovými vlásky (Semmes-Weinstein monofilamenta). Je to speciální vyšetřovací sada s různě tlustými vlásky, které umožňují určit práh bolesti pro taktilní čítí. Po tomto základním vyšetření senzitivity k bolesti jsou pacienti stimulováni. K zacílení příslušné části motorické mozkové kůry využíváme motorické odpovědi oblastí těla postižených bolestí. Stanovíme motorický práh jako základní hodnotu intenzity, kterou pak využíváme při další stimulaci. Každý pacient je při jednom sezení stimulován opakovaně třikrát se zvyšující se intenzitou elektromagnetického působení. Základem je (100%) motorický práh a dále ke stimulaci používáme 80 %, 90% a 95 % této hodnoty. Po skončení stimulace jsou zopakována vyšetření termického a mechanického prahu bolesti a znovu měříme intenzitu bolesti. Stimulace je opakována a podle různých protokolů může probíhat každý den, každý druhý den nebo také jen jednou týdně. Vždy



používáme jako kontrolu rovněž neúčinné- placebo (shamové) stimulace, které jsou z hlediska metodiky výzkumu velmi důležité. Placebem vyvolaná analgezie se výrazně lišila, pokud placebo rTMS stimulace následovala po úspěšné nebo neúspěšné aktivní rTMS. Placebem vyvolaná analgezie, která následovala po úspěšné rTMS (průměrný pokles bolesti o 11%), zatímco další pacienti popisovali zhoršení bolesti po neúspěšné rTMS (průměrný nárůst bolesti o 6%). Pouze v případě placebo byla uplatněna napřed aktivní rTMS a placebo skóre bylo beze změny, tyto výsledky zřejmě také odráží nevědomé podmíněné učení (André-Obadia et al., 2011).

Výsledek stimulace byl hodnocen s ohledem na možné ovlivnění klinickými proměnnými, především původem bolesti (neuropatická, nociceptivní), její lokalizací, sensorickým deficitem a délkou trvání.

Před vstupem do studie jsou pacienti podrobně informováni o podstatě celé studie, jejím průběhu a klinickém efektu léčby. V rámci informovaného souhlasu jsou seznámeni s možnými nežádoucími účinky a možných komplikacích léčby. Účast ve studii je dobrovolná a bez nároku na finanční odměnu. Vzorek pacientů byl definován vstupními a vylučujícími kritérii: a) syndrom farmakorezistentní, orofaciální bolesti diagnostikovaný lékařem specialistou (algeziologem) b) stabilní analgetická medikace minimálně 1 týden před začátkem studie a dále v celém jejím průběhu, c) věk 18-65 let, d) absence závažného organického poškození mozku, či jiných závažných chorob, které mohou interferovat s rTMS (např. epilepsie), e) vyšetření MRI (ne starší než 2 roky) dostupné na datovém nosiči.

#### *Statistická analýza:*

Srovnání skupin při vstupu do studie bylo provedeno pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu v případě kvantitativních dat, Kruskal-Wallisovým testem v případě ordinálních dat a pomocí chí-kvadrát testu v případě kategoriálních dat. Srovnání účinnosti jednotlivých intervencí dle hodnotících nástrojů v průběhu aktivní části studie a následného sledování bylo provedeno pomocí analýzy

rozptylu s opakováním a korekcí na sfericitu či v případě odchylky od normálního rozložení dat neparametrickou variantou testu.

Velikost souboru: Při použití analýzy rozptylu s opakováním při 3 skupinách a 4 měřeních a minimální požadované standardizované diferenci mezi skupinami (effect size)  $f=0,25$ , při dané  $\alpha=0,05$  a  $1-\beta=0,9$ , bylo třeba zařadit celkem 60 subjektů, tj. 20 subjektů do skupiny. Pro naši studii jsme zařadili 70 pacientů.

Obr.9. Semmes-Weinstein monofilamenta k hodnocení taktilního čítí



#### *Cíle projektu 10 Hz stimulace*

V našem prvním projektu jsme se zaměřili na ověření analgetického efektu rTMS v léčbě chronické orofaciální bolesti, dalším cílem byla objektivizace bolesti pomocí QST a porovnání s kontralaterální zdravou stranou obličeje. Sekundárním cílem bylo nastavení nejvhodnějšího protokolu parametrů a opakování stimulací.

#### **b) Metodika 20 Hz rTMS stimulace**

V našem projektu jsme pokračovali aplikacemi 20 Hz stimulací a pacienty jsme zařazovali do jednotlivých skupin.

*Skupina A:* Místo aplikace rTMS: oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti, identifikace oblasti: funkční lokalizací, nastavení přístroje rTMS: 20Hz, intenzita 95 % MT, 600 pulzů/sezení

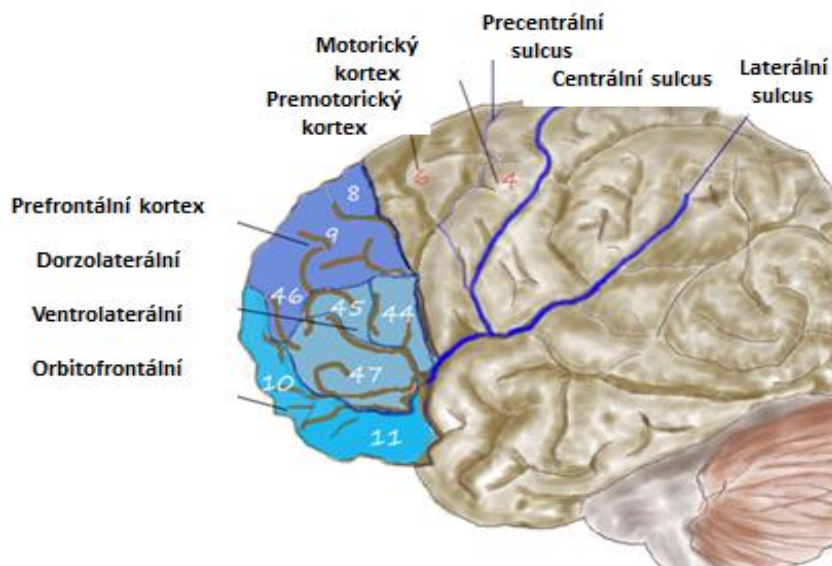
*Skupina B:* Místo aplikace rTMS: oblast levé dorsolaterální prefrontální kůry, identifikace oblasti: neuronavigovaná podle strukturálního zobrazovacího vyšetření (MRI), nastavení přístroje rTMS: totožné jako skupina A

*Skupina C: (Placebo) Místo aplikace rTMS: oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti, identifikace oblasti: funkční lokalizací, nastavení přístroje rTMS: skupina A+B. Pro placebo stimulaci byla užita cívka shamová - v neaktivní podobě, cílená na identickou kortikální oblast. Shamová cívka vydává podobný akustický, mechanický i senzitivní doprovod, jaký má cívka aktivní.*

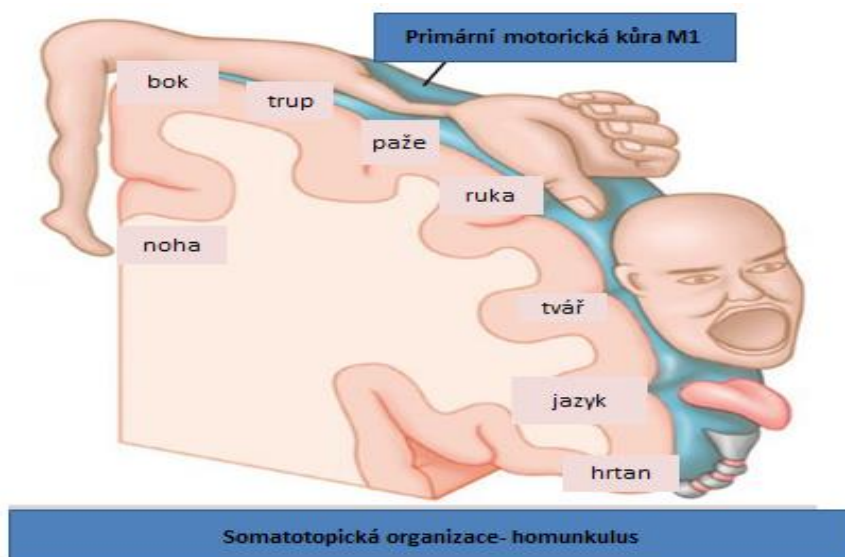
#### *Cíle projektu 20 Hz stimulace rTMS*

Cíle studie byly založené na průkazu terapeutického efektu vysokofrekvenční rTMS v léčbě chronické orofaciální bolesti. Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s paralelním designem, u pacientů s uvedeným syndromem jsme sledovali vliv rTMS na změnu vnímání intenzity a charakteru bolesti v definované lokalitě pomocí subjektivních (VAS- Vizuální analogová škála bolesti, SF-MPQ- Krátká forma dotazníku Mc-Gill univerzity, DIBDA- Dotazník interference bolestí s denními aktivitami) škál a objektivních hodnotících nástrojů v podobě kvantitativního sensorického testování (QST). Studie hodnotila a porovnávala okamžitý a oddálený efekt vysokofrekvenční rTMS A) cílené funkční lokalizací na oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti (Lefaucheur 2006), B) s rTMS stereotakticky navigovanou (podle strukturální MR) na oblast levého DLPFC a C) s placebo rTMS, aplikovanou pomocí shamové cívky. Výsledek stimulace byl ovlivněn klinickými proměnnými, především původem bolesti (neuropatická, nociceptivní), její lokalizací, sensorickým deficitem a délkou trvání. Ze studií rovněž vyplývá, že výsledný efekt rTMS závisí na původu, lokalizaci bolesti a na sensorickém deficitu, který je u pacienta přítomen před stimulací (Lefaucheur, 2008).

Obr.10. Orientace při lokalizaci cívky během rTMS aplikace



Obr.11. Somatotopická organizace primární motorické kůry



### c) Theta burts rTMS stimulace

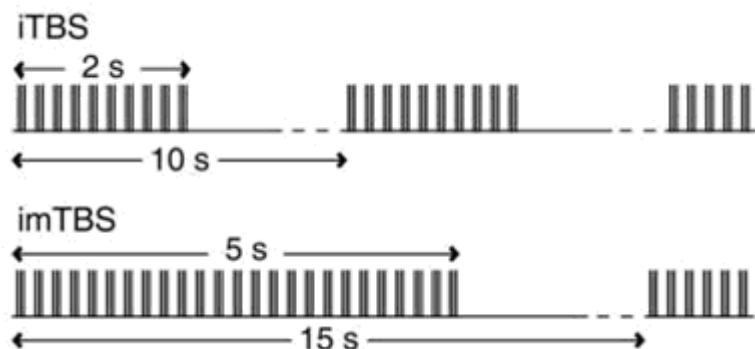
Další studií v projektu byla dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s cross over designem, která sledovala vliv rTMS na změnu vnímání intenzity a charakteru bolesti v definované lokalizaci (obličej) pomocí subjektivní škály VAS a objektivních hodnotících nástrojů v podobě QST. Studie hodnotila a porovnávala okamžitý a oddálený efekt iTBS = intermitentní TBS cílené na oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti s imTBS =intermediate TBS.

Do studie bylo zařazeno celkem 19 pacientů (12 žen, 7 mužů) s chronickou obličejovou bolestí, s délkou trvání onemocnění minimálně 6 měsíců, na stabilní analgetické medikaci. Po vstupním vyšetření s detailním algeziologickým rozbohem pro určení typu a charakteru bolesti byli pacienti v den začátku rTMS léčby (před 1. rTMS aplikací) klinicky hodnoceni pomocí subjektivní vizuálně analogové škály (VAS- NPRS) v rozmezí 0 až 10 bodů, kde 0 prezentovala nepřítomnost bolesti a 10 maximální možnou bolest a QST stanovující práh pro termické a taktilní čítí v postižené obličejové oblasti. Termické čítí bylo hodnoceno pomocí speciálně upraveného přístroje, který umožňuje termickou stimulaci zvyšujícím se teplým proudem vzduchu, jehož teplota se pohybuje mezi 44 až 55 °C. Mechanická senzitivita, taktilní práh, byl zjišťován von Freyovými vlásky - Semmes-Weinstein monofilamenty. Dotazníkové metody byly použity totožné, jako u dvou předchozích studií.

Po zařazení do studie byli pacienti rozděleni náhodně do jedné ze dvou léčebných větví: 1) iTBS iniciující a 2) imTBS iniciující= placebo TBS iniciující. Sledování efektu léčby uvedenými nástroji měření bylo dále hodnoceno do patnácti minut po každé z uvedených TBS aplikací a dále v měření po 2 týdnech po aplikaci TBS. Ve všech případech byl hodnotitel zaslepený k typu stimulace (iTBS versus imTBS). iTBS (aktivní TBS) byla aplikovaná jednorázově dle následujícího protokolu: 3 pulsy o 50 Hz v repetici po 200 ms (3 pulzy 5x/sec) aplikované po dobu 2 sekund s následným intertrainem 8 sekund, aplikováno ve 20 po sobě jdoucích seriích o celkovém

počtu pulzů 600 s užitím intenzity 95 % motorického prahu. Pro imTBS (placebo TBS) jsme zvolili protokol 5 tisekundové 50 Hz (3 pulzy 5x/sec) stimulace, 75 pulzů v 5 sekundovém intervalu, s následnou pauzou 10 sekund opět ve stimulaci o celkovém počtu 600 pulzů.

Obr.11. Schéma aplikace TBS rTMS stimulace a intertrainů



Místo aplikace TBS bylo zaměřeno nad oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti. Oblast aplikace byla identifikována funkční lokalizací, vhodnou a dobře reprodukovatelnou metodou pro stimulaci motorického kortexu. Pro motorický práh byla stanovena nejnižší intenzita výkonu přístroje, při které byla u alespoň pěti z deseti stimulů zaznamenána vizuálně a elektromyograficky detekovatelná odpověď při stimulaci kortikální oblasti reprezentující somatotopickou lokalizaci pro musculus pollicis abductor brevis (EMG, Neurosign 400)  $\geq 50 \mu\text{V}$ . Ke stimulaci bylo použito magnetické pole o vysoké intenzitě 1-2 Tesla v časovém intervalu 100-200  $\mu\text{s}$ . TBS byla prováděna přístrojem Magstim Super Rapid equipment (Magstim, Whitland, UK), se vzduchem chlazenou, 70 milimetrovou cívkou s přídatným zařízením pro TBS.

#### *Statistická analýza studií*

Základní demografické a klinické charakteristiky pro obě skupiny na začátku a mezi léčenými skupinami byly porovnány pomocí nepárového T-testu nebo byl

použit Mann-Whitney U test pro spojité proměnné a test  $\chi^2$  nebo Fisherův exaktní test pro kategoriální proměnné. Úrovně bolesti byly hodnoceny při výchozím stavu, po každém rTMS sezení a dva týdny (2T) po poslední stimulaci pomocí VAS a QST. Metodou nejmenších čtverců (LS) QST byly zaznamenány změny (95%) od začátku do poslední rTMS, 5. den a do konce sledování, v den 21. a byly porovnány mezi skupinami pomocí testu Mann-Whitney U. Následně byly analyzovány naměřené hodnoty z každého cyklu (sedm časových bodů) pomocí opakované analýzy variance opatření (RM-ANOVA) a následně použity Greenhouse-Geisser korekce po které následuje Bonferroniho korekce (srovnávací test post-hoc). Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí programu Statistica 9.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Pro měření vlivu rTMS bylo použito subjektivní a objektivní hodnocení. K subjektivnímu hodnocení byla použita vizuální analogová stupnice (VAS). Pro objektivní posouzení byly použity metody kvantitativní sensorické zkoušky (QST).

### *Cíle studie TBS rTMS*

Cílem výzkumného projektu bylo 1) prokázání léčebného účinku u nemocných se syndromem chronické orofaciální bolesti po aplikaci intermitentní TBS (iTBS) rTMS stimulace na oblast kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci místa bolesti s použitím subjektivního hodnocení vizuální analogovou škálou (VAS) a objektivního hodnocení kvantitativního sensorického testování (QST) a 2) porovnání efektivity léčby s protokolem intermediální TBS (iTBS) placebo (shamové) stimulace.

#### **d) Hodnocení efektivity terapie 10, 20 Hz a TBS rTMS stimulace**

Ve studiích byl hodnocen okamžitý a oddálený efekt léčby:

- 1) Hodnocení okamžitého efektu léčby bylo prováděno po každé z pěti rTMS aplikací pomocí subjektivní škály VAS a objektivních hodnotících

nástrojů (QST), zahrnujících měření termického a taktilního algického čítí.

- 2) Oddálený efekt terapie byl sledován pomocí subjektivních (VAS- Vizuální analogová škála bolesti, SF-MPQ- Krátká forma dotazníku McGill univerzity, DIBDA- Dotazník interference bolestí s denními aktivitami), BDI-Beckova škála deprese, BAI- Beckova škála úzkosti) a objektivních hodnotících nástrojů (QST) v rámci měření stanoveného na dobu a) před zahájením rTMS léčby, b) po skončení léčebné série rTMS, tedy po 5. aplikacích a c) s odstupem 7 a d) 14 dnů po ukončení rTMS léčby.

#### **e) Společné cíle projektu 10,20 Hz a TBS rTMS stimulační**

Cílem celého projektu bylo prokázat a potvrdit léčebný účinek aplikace 10 Hz a vysokofrekvenční 20 Hz rTMS a TBS rTMS u nemocných se syndromem chronické orofaciální bolesti, porovnat efekt placebo stimulační a dvou různých typů aktivní stimulační, které se odlišují lokalitou zvolenou pro zaměření magnetické cívky. Sekundárním cílem zavést rTMS do běžného algoritmu léčby chronické bolesti jako neinvazivní neuromodulační metodu, podobně, jak je to běžné v jiných evropských státech (EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain, EJP 2007).

Přestože nejsou doposud spolehlivě dořešeny přesné parametry pro stimulační bolesti, je rTMS považována za velmi nadějnou léčebnou metodu v léčbě chronické bolesti (Apalus, 2010). Hlavní limity většiny dosavadně publikovaných rTMS studií představují: zvolená stimulační frekvence (do 10 Hz), užitá intenzita výkonu přístroje (do 90% MP) a celkový počet stimulační stanovený pro léčebnou sekvenci - ze závěrů uvedených studií vylývá (Khedr 2005, Lefaucheur, 2006), že úprava parametrů pro rTMS, v podobě užití vyšší frekvence a intenzity a navýšení celkového počtu stimulační, by mohla zlepšit analgetický účinek rTMS (Khedr, 2005). Možné využití neuronavigačního systému (zajišťující přesnější zaměření stimulační cívky), zvláště při stimulačních



korových oblastí jiných, než primární motorické kůry (DLPFC), by mohlo též posílit reprodukovatelnost kortikálního zaměření a umožnit tak spolehlivější klinický výsledek (Hirayama, 2006). Léčebný algoritmus, který výše uvedené limity zohledňuje a svým sestavením konkrétních parametrů pro rTMS (užití vyšší frekvence a intenzity, opakovaná aplikace 5x, funkční lokalizace oblasti M1, DLPFC stereotakticky navigovaná podle MRI) poskytuje potenciál pro úspěšnou léčbu bolesti.

## 6. Hypotézy:

- a) Vyvolá 10Hz rTMS stimulace kontralaterální motorické kůry v místě odpovídající somatotopické lokalizaci bolesti signifikantní pokles příznaků bolesti dle subjektivních (VAS, SF-MPQ, DIBDA, BDI, BDA) a objektivních (QST) hodnotících nástrojů v porovnání s placebovou stimulací rTMS ?
- b) Vyvolá 20Hz rTMS levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) signifikantní pokles příznaků bolesti dle subjektivních (VAS, SF-MPQ, DIBDA) a objektivních (QST) hodnotících nástrojů v porovnání s placebovou stimulací rTMS?
- c) Je TBS-Theta burst stimulace schopna navodit dlouhodobé a efektivní změny ve stimulované části kortexu po relativně krátké aplikaci trvající řádově desítky sekund (20 - 190 s) ?

Jednotlivé hypotézy byly postaveny na dostupných znalostech funkčních korelátů, odpovědných za projev bolesti. Hypotéza a) vychází z naší pilotní, randomizované, cross over studie, porovávající efekt funkčně lokalizované rTMS na motorický kortex s placebo rTMS, v které jsme na pacientech se syndromem chronické orofaciální bolesti potvrdili, jak akutní, tak oddálený efekt rTMS na ústup příznaku bolesti při hodnocení škálou VAS; pro tuto hypotézu svědčí předchozí klinické studie (Lefaucheur, 2008, 2006, Valmunen, 2009) nenavigované rTMS, hypotéza b) je opřena o závěry předchozích rTMS studií (Lefaucheur, 2006). Z hlediska hodnocení efektivity terapie je pak

hypotéza c) zcela nová a opírá se o výsledky dosavadních klinických studií (Lefaucheur, 2008). Snažili jsme se potvrdit bezpečnost metody po aplikaci TBS na motorický kortex. Zajímalo nás, zda je analgetický efekt trvalejší.

d) Hypotézy se zaměřením na vlastní provedení metody:

1. Je vyšší frekvence stimulace více efektivní v léčbě bolesti? Primárně jsme předpokládali, že to není pravda.
2. Není jasné, jak často se má stimulace opakovat, naše hypotéza je že 5 x po sobě v jednom týdnu a nikoliv nepravidelně.
3. Za jak dlouho je nutné celý stimulační proces opakovat, aby byl účinný?
4. Je efekt rTMS (10, 20 Hz a TBS stimulace) na změny termického a taktilního prahu podobný?

## 7. Výsledky projektů

Výsledky projektů jsou postupně uvedeny dle jednotlivých stimulací 10, 20 Hz a TBS rTMS stimulační.

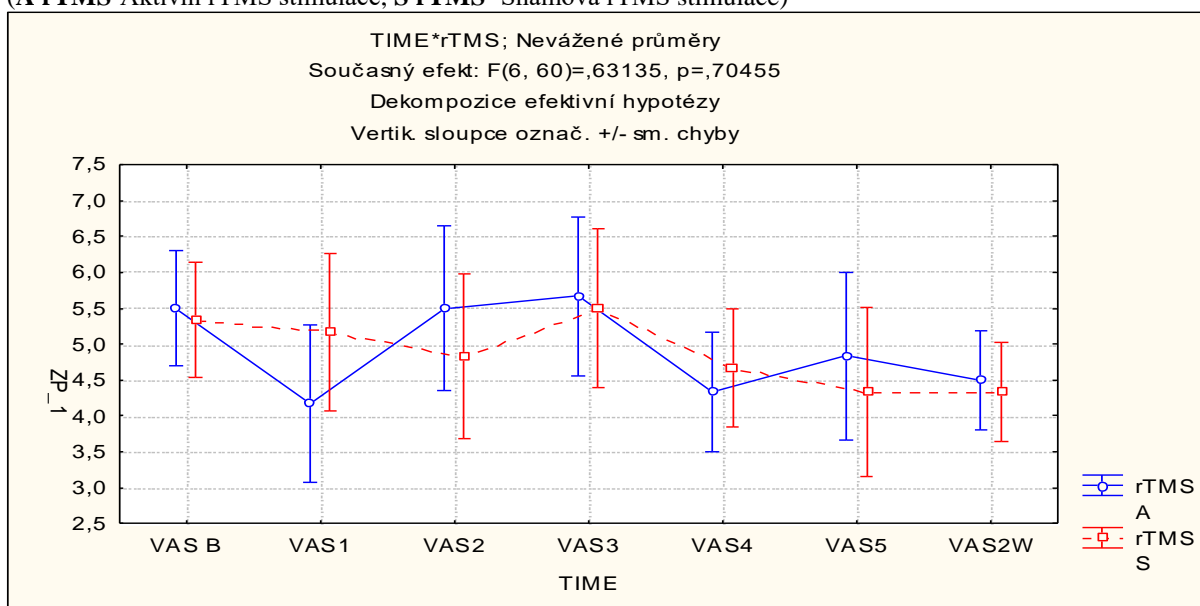
### a) 10 Hz rTMS stimulační

Stimulovali jsme metodou rTMS celkem 70 pacientů frekvencí 10 Hz. Sledovali a hodnotili jsme bolest na VAS škále, která odpovídá numerické škále od 0 do 10. Dalším sledovaným parametrem bylo termické a taktilní čítí, kde bylo provedeno hodnocení vždy na zdravé a postižené straně tváře. Měření jsme vždy prováděli před a po každé stimulaci a kontrolou bylo měření po 14 dnech.

Statistická analýza použitá k hodnocení výsledků je uvedena v metodikách projektů.

### Měření bolesti VAS (0-10)

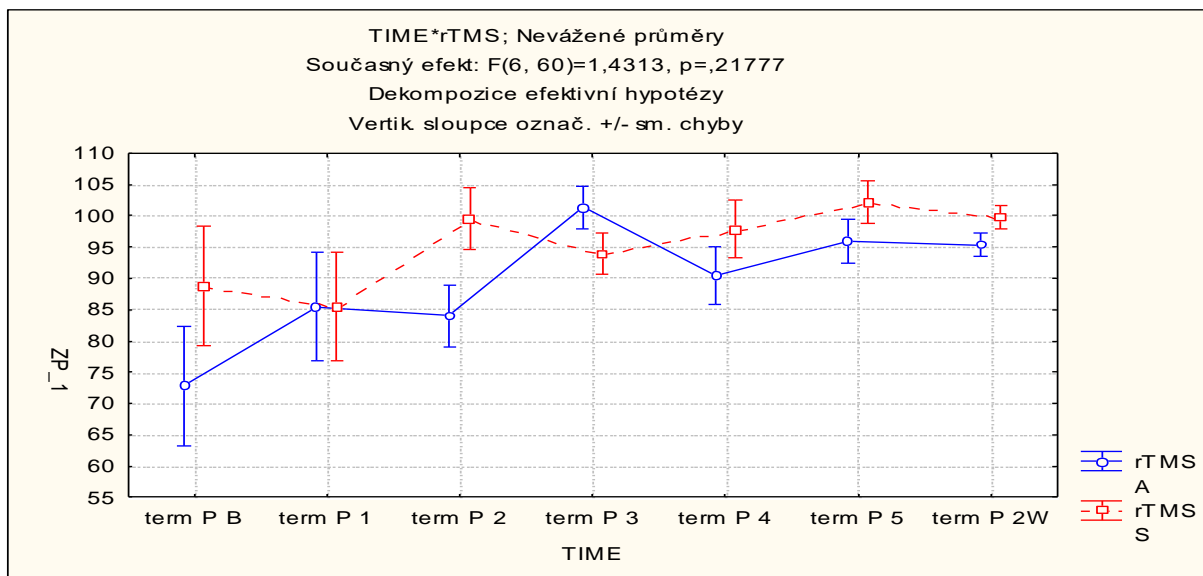
(A rTMS-Aktivní rTMS stimulační, S rTMS- Shamová rTMS stimulační)



Nepotvrdili jsme žádnou signifikantní změnu v průběhu času a ani mezi aktivní a shamovou aplikací, stejný výsledek byl publikován u 48 pacientů (Khedr et al., 2007).

## Měření termického čítí- postižená strana

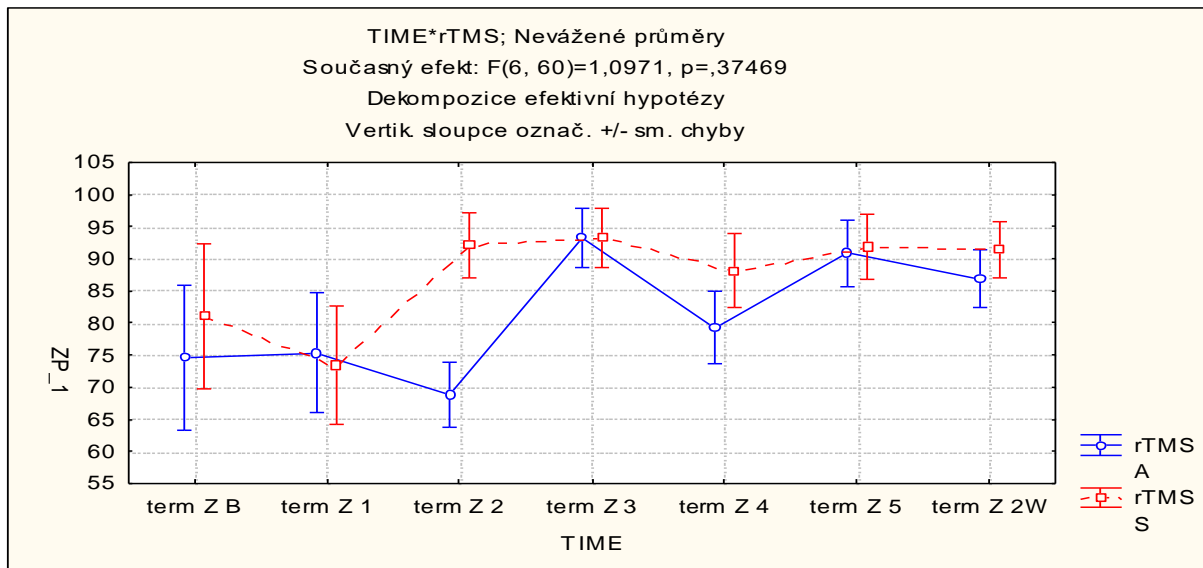
(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



Měření potvrdilo signifikantní změny (zvýšení prahu pro termické čítí) v čase a to pouze při aktivní rTMS stimulaci, změna se udržela až do konce sledování pacientů, podobně byl stejný výsledek publikován u 17 pacientů (Johnson et al., 17 pacientů, 2006).

## Měření termického čítí -zdravá strana

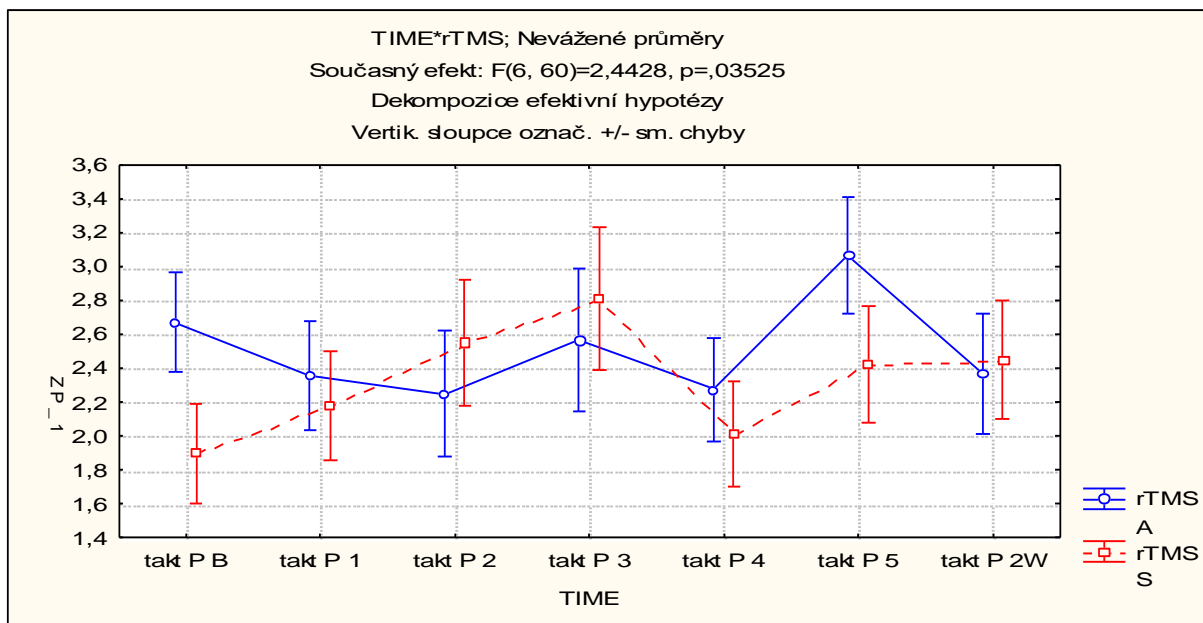
(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



Výsledky měření potvrdili signifikantní změny v čase a to rovněž pouze při aktivní stimulaci, konkrétně po 3. a 5. stimulaci rTMS.

## Měření taktilního čítí postižená strana

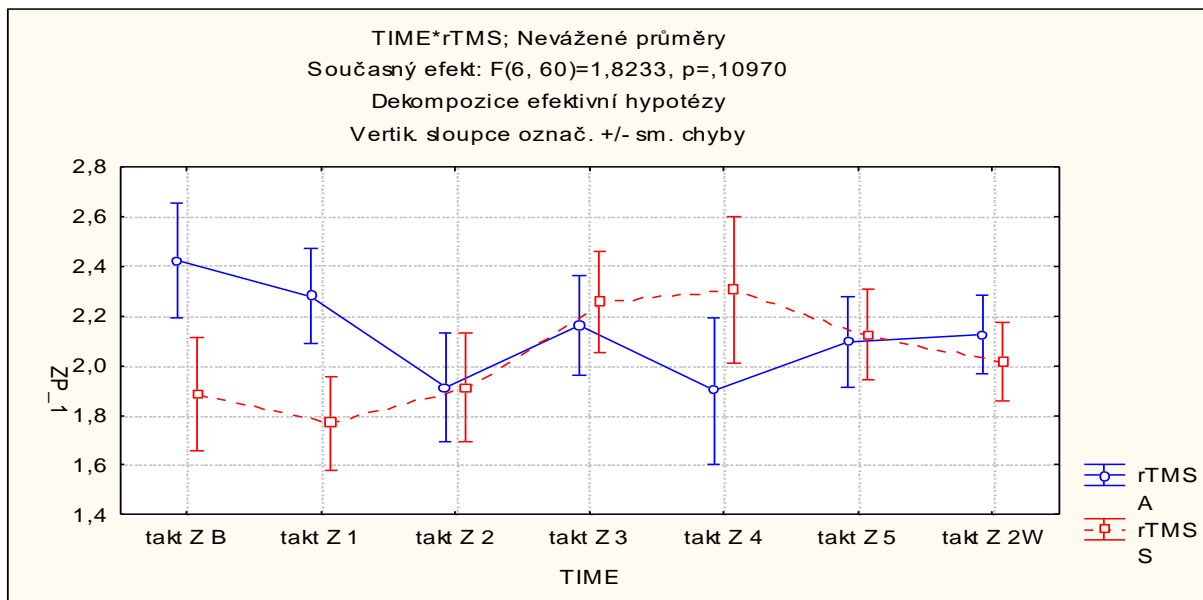
(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



Dle provedeného měření není žádná signifikantní změna v průběhu času, ani mezi aktivní a shamovou aplikací 10 Hz rTMS.

## Měření taktilního čítí- zdravá strana

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



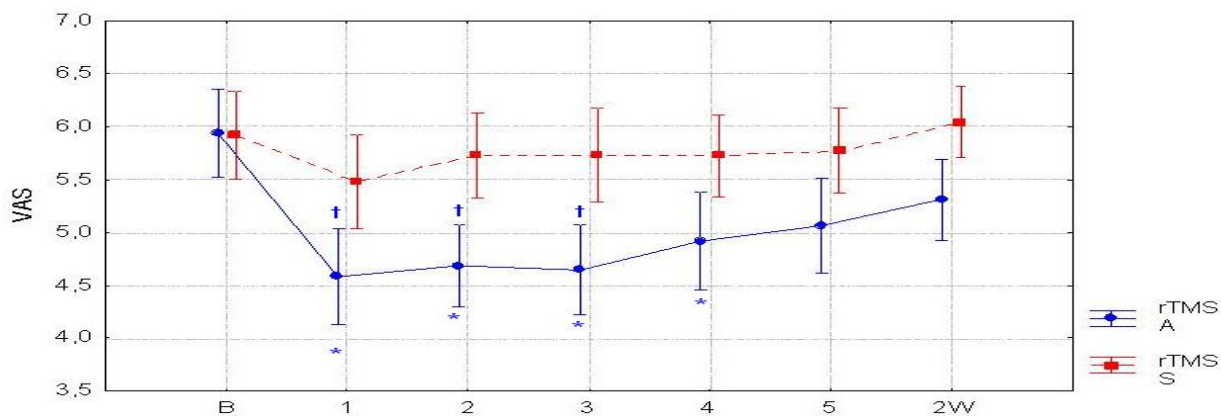
Potvrdili jsme mírně signifikantní rozdíl v čase, který se projevil jen po aplikaci shamové stimulace, konkrétně po 2. a 3. stimulaci shamové rTMS.

## b) Porovnání 10 a 20 Hz stimulace

Porovnali jsme 23 pacientů s 20 Hz a 36 pacientů s 10 Hz stimulací rTMS s diagnózou farmakorezistentní chronické obličejové bolesti, pacienti byli ve věku 33 až 65 let (střední věk = 50,7 let), s dobou trvání bolesti nejméně 6 měsíců, všichni pacienti užívali trvale analgetickou medikaci.

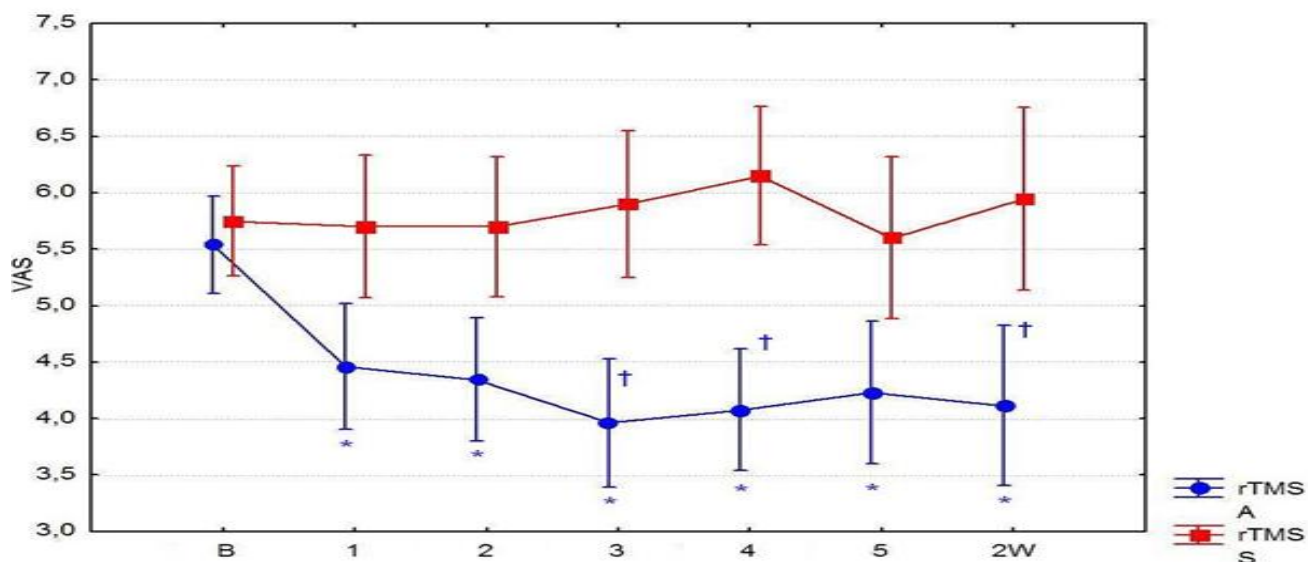
### Měření VAS (0-10), stimulace 10 HZ

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



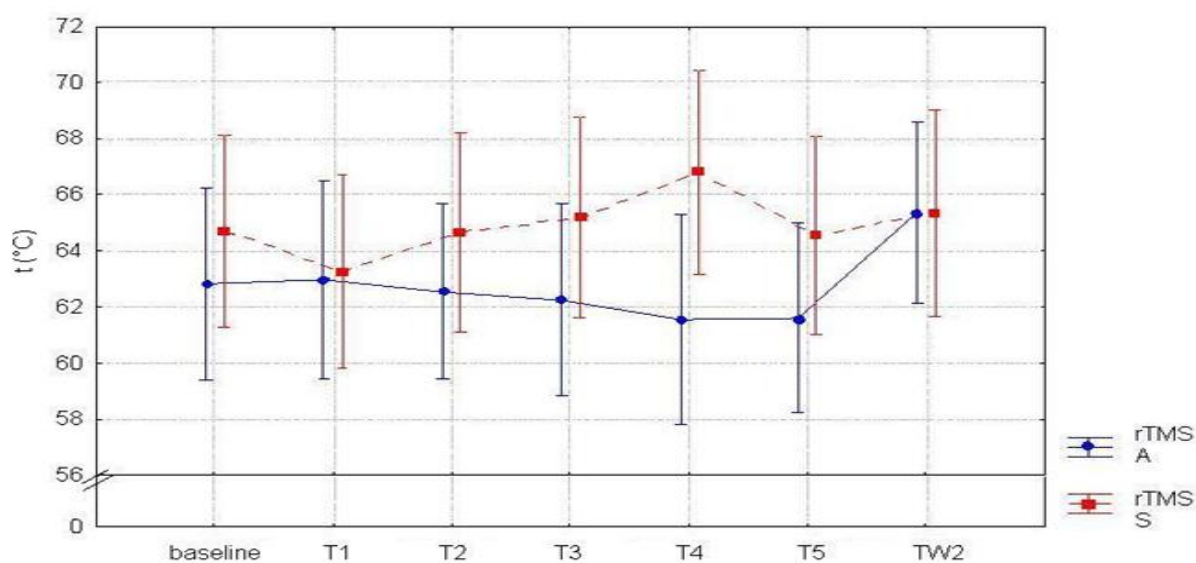
### Měření VAS (0-10), stimulace 20 Hz

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



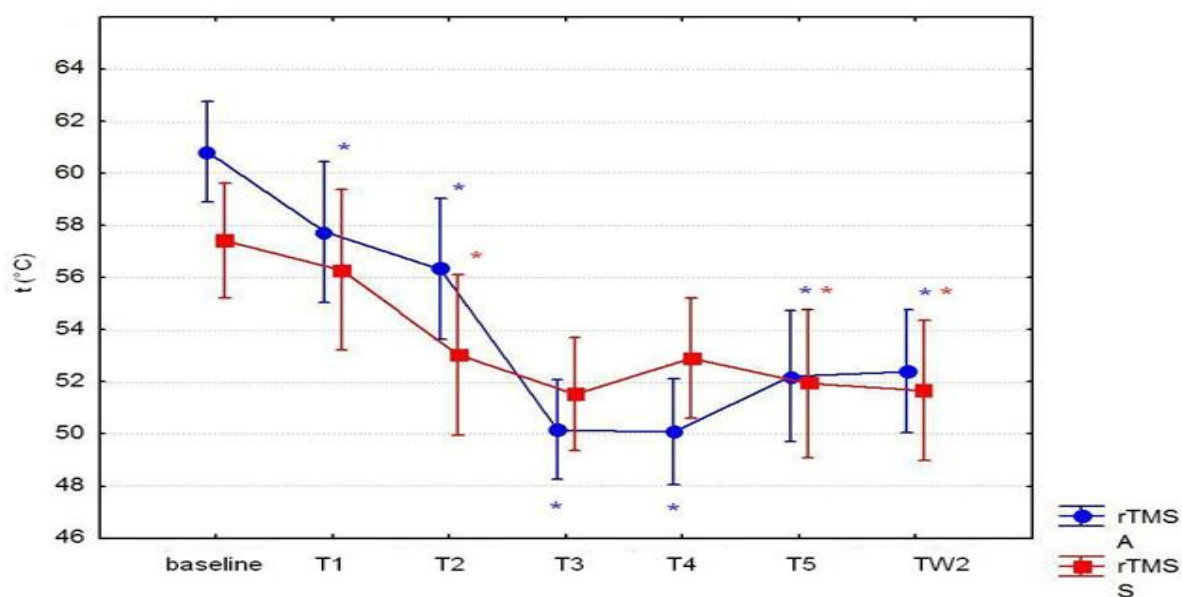
## Měření termického čítí (N = 36), 10 Hz rTMS

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



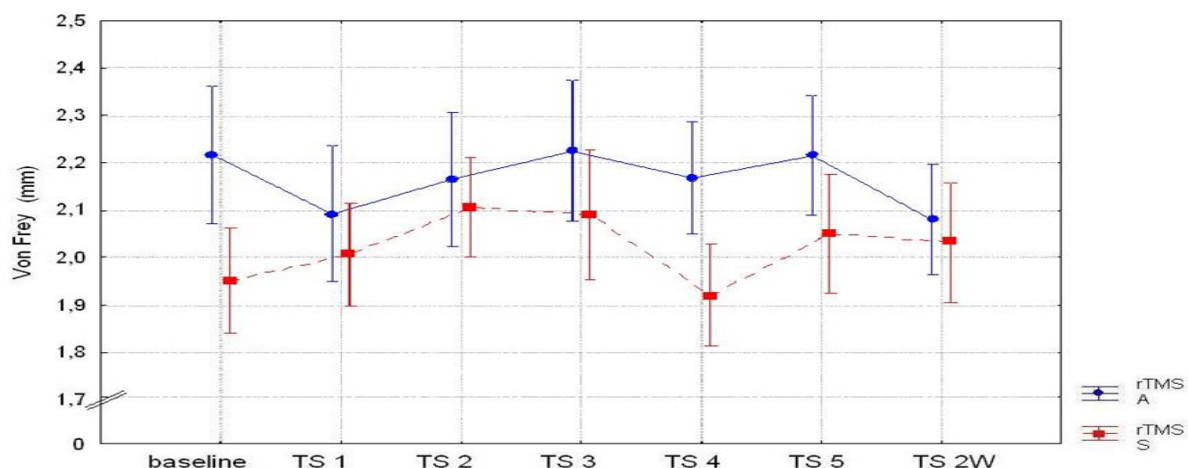
## Měření termického čítí (N = 23), 20 Hz rTMS

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



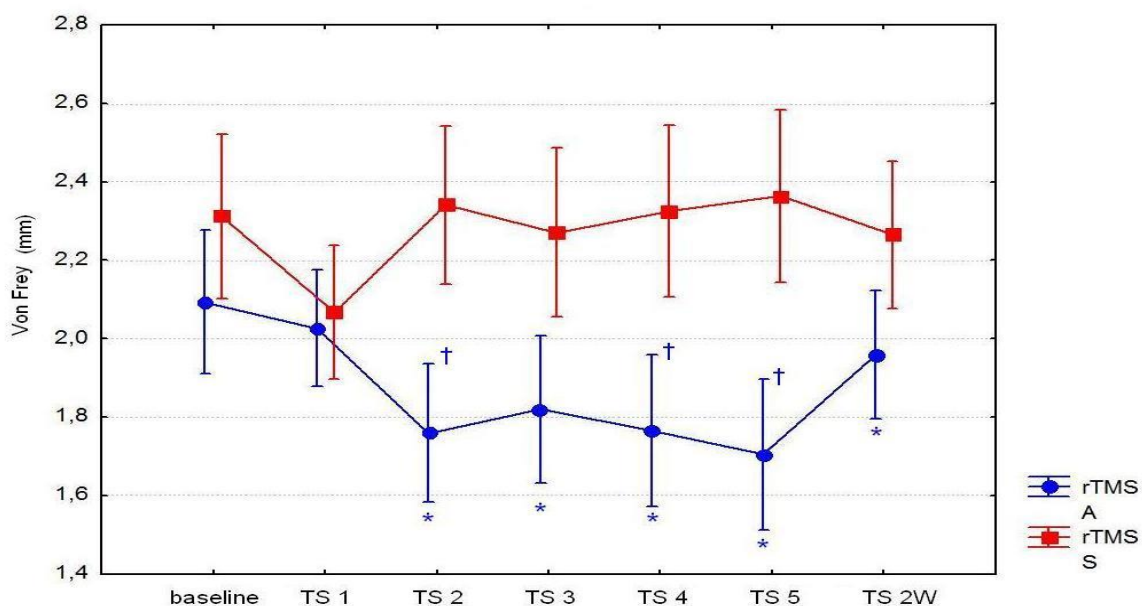
## Měření taktilního čítí (N = 36), 10 Hz rTMS

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



## Měření taktilního čítí (N = 23), 20 Hz rTMS

(A rTMS-Aktivní rTMS stimulace, S rTMS- Shamová rTMS stimulace)



1. Výsledky měření termického čítí nemají žádný významný rozdíl mezi skutečnou a shamovou stimulací rTMS. V obou případech stimulace 10 a 20 Hz termické čítí klesá a zejména po třetí stimulaci a změna trvá až do 14 dne. 20 Hz stimulace má podstatně silnější účinek než 10 Hz stimulace, která není dostatečně silná, aby měla delší účinek.



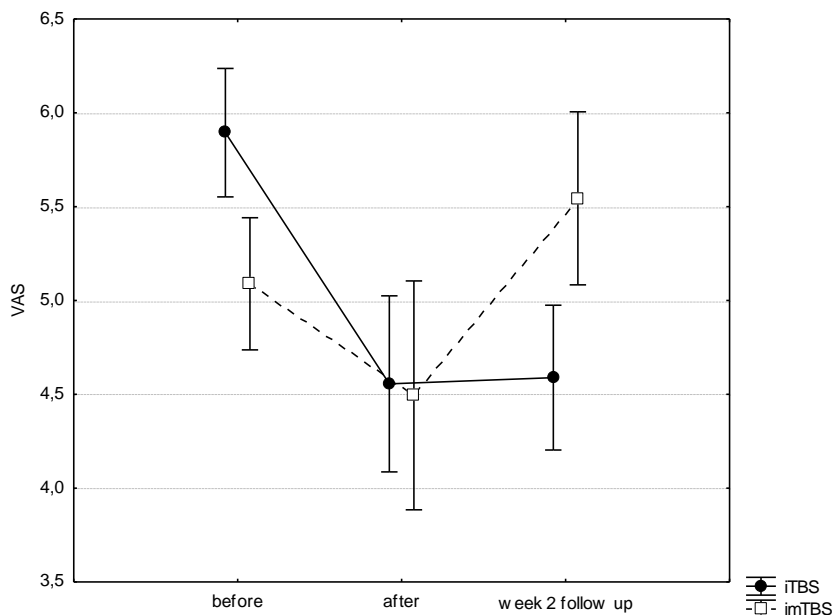
2. 20 Hz stimulace v průběhu pěti dnů má velmi silný antinociceptivní účinek. Tento efekt je stabilizován pouze po stimulaci 20 Hz po 14 dnech. Účinky jsou jasně vyjádřeny v hodnocení VAS (10 a 20 Hz).
3. 20 Hz stimulace má podstatně silnější účinek než 10 Hz stimulace, ale přesto výsledky měření taktilního čítí se nacházejí jen v blízkosti statistické signifikance.

### c) Theta burst stimulace

Theta burst stimulace (TBS) je modifikací vysokofrekvenční TMS využívající aplikace výbojem (burst) o 3–5 podnětech s frekvencí 50 Hz aplikovaných opakovaně každých 200 ms. TBS stimulace je schopna navodit dlouhodobé a efektivní změny ve stimulované části kortexu po relativně krátké aplikaci trvající řádově desítky sekund (20 až 190 s). Sledované parametry jsou VAS, termické a taktilní čítí.

### Měření VAS ( 0-10), Theta burst stimulace

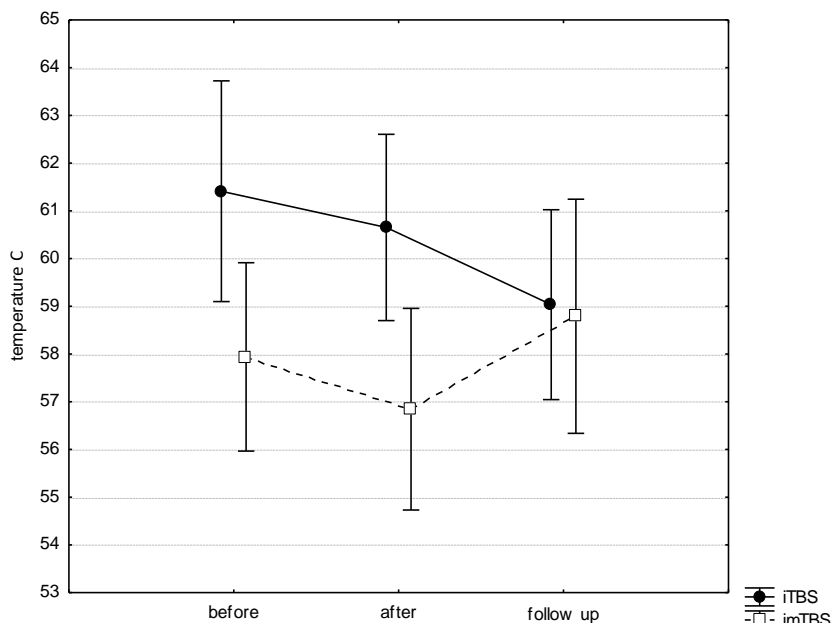
(iTBS- intermitentní TBS, imTBS- intermediate TBS)



Výsledky měření ANOVA jsme potvrdili při opakovaných měřeních, statisticky signifikantní změna  $p = 0,000068$  a snížení stupně bolesti, které se udrží i 14 dní po aplikaci TBS, rTMS.

## Měření termického čítí, Theta burst stimulace

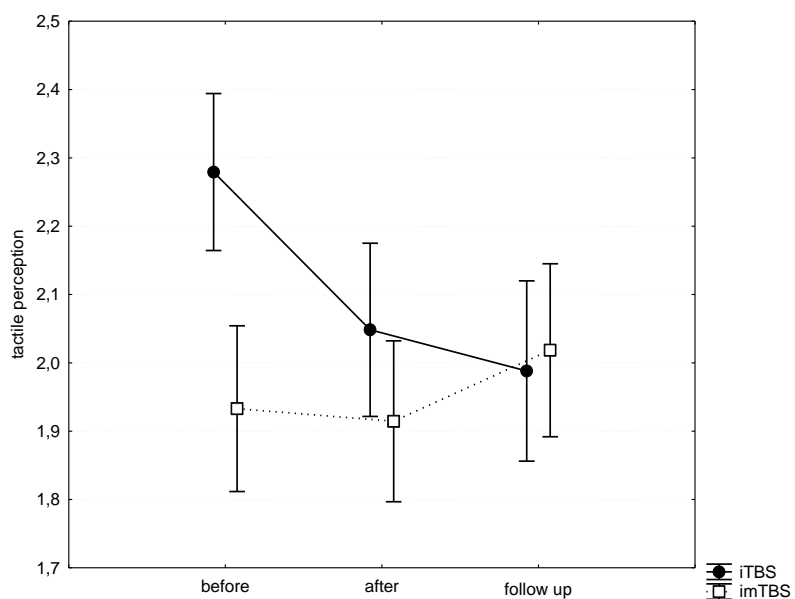
(iTBS- intermitentní TBS, imTBS- intermediate TBS)



Měreno bylo provedeno opět ANOVA, nicméně při opakovaných měřeních, není statisticky signifikantní změna ( $p = 0,156896$ )

## Měření taktilního čítí, Theta burst stimulace

(iTBS- intermitentní TBS, imTBS- intermediate TBS)



Naměřené rozdíly nejsou statisticky signifikantní, nicméně blízko statistické významnosti. Pokles taktilního čítí u iTBS signifikantní je, ale ve srovnání s placebo imTBS je bohužel jen na hranici statistické významnosti. Opět měřeno metodou ANOVA. Při opakovaných měřeních, není statisticky signifikantní změna ( $p=0,079877$ )

#### **d) Doplnková měření ovlivnění depresivních (BDI) a úzkostných příznaků (BAI)**

Kromě dotazníků zaměřených na diagnostiku bolesti jsme použili dotazníky se zaměřením na doprovodné příznaky chronické neztišitelné bolesti. Dotazníky pacienti vyplňovali před a po aplikaci stimulace rTMS.

Změna BDI ( $p= 0,333981$ ) ani změna BAI nebyla signifikantní ( $p=0,952517$ ).

### **8. Diskuze**

Celkové terapeutické účinky rTMS závisí na řadě procesů v mozku, včetně LTD -experimentální dlouhodobé deprese (LTD-long term depression) a LTP- dlouhodobé potenciace (LTP-long term potentiation), změnách průtoku krve mozkiem, aktivitě některých enzymů, interakci kortikálních a subkortikálních struktur a genové exprese. Nezanedbatelné je také metodické provedení stimulací, umístění cívky, zvolená intenzita a frekvence rTMS stimulace. Magnetické pole, indukované rTMS je prakticky bezbolestný přenos elektrických signálů do neuronů mozku, vytvořené magnetické pole je samostatný fyzikální faktor, který má vliv na zejména na subatomární úrovni. Tato jedinečná funkce rTMS pravděpodobně významně mění reaktivitu molekul a radikálů a zřejmě vytváří komplexní terapeutické účinky. Změny v kortikální excitabilitě před a po stimulaci rTMS jsou interpretovány změnami terapeutických účinků. Budoucí studie by měly prozkoumat tyto účinky podrobněji v synaptické plasticitě (Fitzgerald et al., 2006). Excitabilita motorické kůry byla zkoumána jako potenciální marker pro neuropsychiatrické onemocnění (Radhu et al., 2013., Bunse et al., 2014). Některá klinická hodnocení sledují excitabilitu motorické kůry jako potenciálního markeru neuropsychiatrického onemocnění (Frank et al., 2014., Strube et al., 2014).

Některá hodnocení porovnávala kortikální excitabilitu farmakologicky nastartovanou a ovlivněnou mozkovou stimulací motorické mozkové kůry. Zajímavostí je, že změny v krátkém intervalu kortikální inhibice v klidovém období byly popsány u pacientů se schizofrenií (Daskalakis et al., 2002, Hasan et al., 2013). Tyto změny jsou zprostředkovány inhibičními kyselinami, především gama-aminomáselnou (GABA) v interneuronech primární motorické kůry (Ziemann, 2004., Di Lazzaro et al., 2006, Ziemann et al., 2006). Výsledky byly interpretovány jako zhoršené funkce GABA, vyvolané schizofrenií. Opakované stimulační rTMS také ovlivňují expresní hladiny různých receptorů a neuromediátorů. Po aplikaci rTMS se snižuje počet  $\beta$ -adrenoreceptorů ve frontálním a cingulárním kortexu, ale rovněž se zvyšuje počet NMDA receptorů ve ventromedialním talamu, amygdale a parietálním kortexu (Lisanby a Belmaker, 2000). Při pokusech s laboratorními potkany výzkumníci vystavili potkana na 5 dnů vlivu elektromagnetického záření (60 Hz frekvence, 20 G amplitudy) a následně naměřili vysoké hladiny oxidu dusnatého (NO) a cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) v mozkové kůře, frontálním gyru a hipokampu- nicméně počet a morfologie neuronů zůstaly beze změny. Na základě této studie je možné předpokládat, že zvýšená exprese genů odpovědných za syntézu neuronální NO syntázy by mohla být základem účinku TMS (Cho et al., 2012).

Dalším důležitým aspektem TMS působení je předpokládaný neuroprotektivní vliv. May et al. (2007) prokázali pomocí morfometrie, že 1 Hz rTMS stimulační aplikovaná vlevo temporálně na gyrus superior (Brodmannova area 41 a 42), po dobu 5 dnů při intenzitě 110% motorického prahu výrazně zvýšila objem šedé hmoty v lokalizaci aplikované stimulační. Žádné podobné změny v objemu šedé hmoty nebyly zaznamenány u pacientů po aplikaci shamové rTMS. Autoři předpokládají, že tyto makroskopické změny byly pravděpodobně závislé na synaptogenezi, angiogenezi, gliogenezi, neurogenezi, na zvětšení velikosti buněk a zvýšení průtoku krve mozkem (May, 2011).

Dosavadní rTMS studie v léčbě bolesti potvrdily efekt nízkofrekvenční rTMS na ovlivnění fibromyalgické bolesti (Sampson et al., 2006, Passard et al., 2007, Valle et al., 2009), vysokofrekvenční rTMS vertexu prokázala profylaktický účinek v léčbě migrény (Rotenberg et al., 2008) a v terapii fantomové bolesti (Topper et al., 2003). V léčbě bolesti se rTMS začala používat rovněž jako test pro aplikaci elektrické stimulace mozkové motorické kůry (MCS). Při tom se ukázalo, že v některých případech tato stimulace měla i dlouhodobější léčebný efekt na snížení, v některých případech pak úplné odstranění chronické bolesti (Lefaucheur 2001., 2006, 2008, Leung et al., 2009). Nyní se rTMS používá s krátkodobým úspěchem při léčbě symptomů bolesti, převážně neuropatického typu. Některé studie potvrdily efekt vysokofrekvenční rTMS při stimulaci oblasti M1 (Hirayama, 2006, Johnson, 2006) v léčbě obličejové oblasti. Vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) zvyšuje uvolňování dopaminu v ipsilaterálních Brodmannových areách 25/12 a 32, stejně jako v Brodmannově aree 11, která je v mediálním orbitofrontálním kortexu (Cho a Strafella, 2009).

Jak už bylo uvedeno se léčbě bolesti se rTMS začala používat jako test pro aplikaci elektrické stimulace mozkové motorické kůry (MCS). Při tom se ukázalo, že v některých případech tato stimulace měla i dlouhodobější léčebný efekt na snížení, v určitých případech pak úplné odstranění chronické bolesti. Průkopníky této metody v aplikaci pro syndrom bolesti byli Lefaucheur z Paříže (Lefaucheur 2001, 2004, 2008), ale i další (Leung et al., 2009). Dnes se rTMS používá s krátkodobým úspěchem při léčbě některých bolestí, převážně neuropatického typu. Dosavadní studie potvrdily efekt vysokofrekvenční 10 Hz rTMS při stimulaci oblasti M1 v léčbě obličejové bolesti - z práce finských kolegů vyplývá (Valmunen et al., 2009), že se mění tepelné prahy bolesti při stimulaci v oblasti M1 a souvisejících oblastech. Oblast zájmu představuje rovněž DLPFC, hrající kritickou úlohu v neuronálním okruhu zahrnujícím zpracování kognitivních a emočních aspektů bolesti (Duquette, 2007). rTMS

studie na depresivních pacientech prokázala analgetický efekt 10 Hz stimulace cílené na oblast levé DLPFC (Johnson et al., 2007).

Použití rTMS v léčbě chronické bolesti je vyhrazeno zejména pro bolest, která nereaguje na běžná analgetika a pro bolest, u které je příčinu bolesti nemožné nebo obtížné odstranit. Pokud je možné prokázat analgetický účinek rTMS, tak lze metodu zahrnout do současných metod léčby bolesti (Rokyta a Fricová, 2012). Výhodou magnetické stimulace je to, že je to neinvazivní procedura, která není časově náročná. Dříve než rTMS může být rutinně používána při léčení chronické bolesti, je nutné přesně určit množství a dobu trvání stimulací, čímž se zajistí optimální trvání účinku. Z našich výsledků je možné dospět k závěru, že účinnější rTMS byla získána s 20 Hz stimulací v porovnání s 10 Hz stimulací (Fricová et al., 2009). Tyto výsledky byly měřeny pomocí subjektivního hodnocení bolesti VAS a objektivního měření s použitím QST. U obou léčebných skupin (aktivní versus sham) byly srovnatelné výsledky s ohledem na výchozí demografické a klinické charakteristiky souboru. rTMS stimulace byla dobře tolerována a žádné závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány. V našem projektu jsme spojili shamovou a reálnou stimulaci. Další výhodou rTMS oproti jiným neuromodulačním metodám je nižší cena zařízení a možnost opakování aplikací. Metoda byla zařazena mezi EFNS (Evropská federace neurologických společností) doporučení pro terapii neurostimulačními metodami (Grucce et al., 2007).

rTMS stimulace byla také testována na zdravých dobrovolnících a bylo zjištěno, že způsobují facilitaci motorických evokovaných potenciálů (Gilio, 2010), což umožňuje výklad účinků rTMS, který zahrnuje aktivaci neuroplasticity v mozkové kůře (Ziemann, 2004). Dalším možným vysvětlením nízkofrekvenčních stimulací z patofyziologického hlediska je, že nízkofrekvenční stimulace (1 Hz) snižuje aktivitu excitačního okruhu v motorickém kortexu (Di Lazzaro, 2008). Naše výsledky však zcela nepotvrzují tuto hypotézu. rTMS byla také opakovaně zkoumána u deprese, Parkinsonovy choroby, spinocerebelární degeneraci, epilepsii, inkontinence moče, pohybových

poruchách, chronických bolestí, migrénách a chronického tinnitu (Kleinjung et al., 2008, Hausmann et al., 2004). Metoda rTMS byla porovnána s epidurální stimulací motorické kůry a transkraniální stimulací stejnosměrného proudu a to jak z hlediska účinku a poměru nákladů / účinnosti (Zaghi et al., 2009). rTMS byla testována také na opicích (Ugava, 2006). Efektivita rTMS také závisí na typu neuropatické bolesti (Leung et al., 2009, Lefaucher, 2006).

Okamžitým efektem stimulace je úleva od bolesti, změna termického prahu a změna taktilního cití. Není ojedinělé, že po stimulaci nenastane okamžitá úleva, ale může být oddálená a projeví se až za několik dní nebo až po druhé či třetí stimulaci. Výhody magnetické stimulace spočívají v neinvazivním postupu, který není časově náročný.

Aplikace rTMS indukuje nejen subjektivní úlevu od bolesti (Hirayama et al., 2006, Leung et al., 2009, Lefaucher, 2006), ale také objektivní změny v kvantitativní složce senzorkého testování (QST), a to změny v tepelném prahu (Borckardt et al., 2007, Lefaucher et al., 2008) a taktilního cití (Summers et al., 2004, Lefaucher et al., 2008). Změny v taktilním cití může být snadno a spolehlivě testováno pomocí techniky využívající von Freyových vlásků a tepelný Peltierův generátor může být použit ke stanovení změn v hodnotě tepelného prahu (Lefaucher et al., 2008).

Informace o prevalenci orofaciální bolest se značně liší dle publikovaných studií a závisí na zdroji bolesti, avšak nejčastěji je uváděno rozmezí 10 až 50% dospělé populace. Nejčastější příčinou obličejové bolesti je bolest zubního původu, která obvykle začíná po zubním zákroku. Velmi často je bolest farmakorezistentní. Nedávné studie ukazují možné zapojení periferního a centrálního nervového systému v patofyziologii atypické odontalgie a tato zjištění podporují možné zařazení neinvazivní stimulace rTMS do léčby orofaciální chronické a zejména farmakorezistentní bolesti. V současné době se používá rTMS s dočasným úspěchem při léčbě bolesti a to nejčastěji neuropatické bolesti. Předchozí studie potvrdily účinnost vysokofrekvenčních stimulací (> 1 Hz) rTMS po stimulaci M1 (Hirayama et al. 2006, Johnson et al., 2006), v léčbě obličejové bolesti.

Valmunen et al. (2009) prokázali, že použití rTMS M1 mění práh termického čítí. Stimulace cívkou v lokalizaci DLPFC (dorzolaterálního prefrontálního kortexu) má pravděpodobně podstatný vliv na neuronální okruhy, které jsou zapojeny do zpracování kognitivních a emocionálních aspektů bolesti (Duquette et al., 2007).

*Další dosud sledované a publikované účinky rTMS na bolest:*

1 Hz (nízkofrekvenční) rTMS snižuje akutní bolesti indukované dočasně kapsaicinem a zlepšuje fantomové bolesti (Topper, 2003). Také snižuje bolest u pacientů s fibromyalgií (Sampson et al, 2006). Vysokofrekvenční rTMS způsobuje změny v prahu bolesti u pacientů s chronickou bolestí (Johnson et al, 2006). Vyšší frekvence rTMS (5-10 Hz) také snižuje aferentaci neztižitelné bolesti po poranění míchy a periferních nervů (Saitoh et al., 2007). rTMS potlačuje vnímání bolestivého postižení při KRBS (Komplexním regionálním bolestivém syndromu), (Pleger, 2004; Picarelli, 2010) a rovněž potlačuje neuropatické bolesti, zejména bolesti centrálního původu (Leung et al., 2009). rTMS stimulace je také účinná při léčbě migrény s nebo bez aury (Conte et al., 2010, Brighina, 2005). Nízkofrekvenční rTMS (1 Hz) stimulace vertexu dle některých studií má profylaktický účinek na migrény (Teepker, 2010). Naše studie potvrdila, že rTMS stimulace při frekvenci 20 Hz s funkční lokalizací motorické kůry v kontralaterální oblasti, která odpovídá somatotopické lokalizaci bolesti, je účinná v léčbě chronické orofaciální bolesti. Subjektivní hodnocení bolesti s pomocí VAS škály ve skupině a také meziskupinově ukázalo, že okamžité i oddálené efekty léčby jsou měřitelné a výsledky hodnocení VAS jsou v souladu s výsledky podobných studií (Lefaucheur et al., 2001, Pleger et al., 2004, Johnson et al., 2006). Změny v termickém čítí nebyly statisticky rozdílné mezi oběma skupinami. Porovnáním tepelného prahu jsme potvrdili snížení tepelného prahu po opakované rTMS aplikaci. Některé studie potvrdily vliv rTMS na snížení prahu tepelné stimulaci s použitím studeného vzduchu (Johnson et al., 2006) a rovněž horkým vzduchem (Lefaucheur et al., 2008). Jiné studie však prokázaly zvýšenou tepelnou



prahovou hodnotu pouze po stimulaci teplým vzduchem aplikaci po rTMS (Johnson et al., 2006). Meziskupinové porovnání taktilního čítí ukázaly, že okamžité účinky byly patrné po opakované stimulaci (den 2, 4 a 5), ale nikoliv při měření v delším intervalu (den 21). Potvrzení vlivu rTMS na QST, zejména jeho schopnost snižovat práh pro taktilní (mechanické) čítí, podporuje hypotézu, že modulace taktilního a tepelného čítí v bolestivé oblasti koreluje s analgetickým účinkem kortikální stimulace (Lefaucheur et al., 2008).

Naše data jsou v souladu s předchozími studiemi, které uvádějí, že při použití vyšších frekvencí se zvýšil počet impulzů během aplikace rTMS a zvýšeného počtu aplikací (Leung et al., 2009), to způsobilo zvýšení účinnosti stimulací při léčbě bolesti. Nejlepší frekvence stimulace, aby byla léčba neúčinnější dosud nebyla vyřešena. Naše výsledky preferují a podporují účinek 20 Hz rTMS.

#### *Komplikace rTMS*

Nízkofrekvenční rTMS stimulace může vyvolat nevolnost, pravděpodobně prostřednictvím stimulace zadní jámy lební (Satow, 2002). rTMS premotorické kůry snižuje bolestivé axiální křeče u generalizované sekundární dystonie (Lefaucher et al., 2004). rTMS může mít také nežádoucí účinky ve smyslu náhodně způsobených křečí u kontrolní skupiny pacientů, jeden pacient ze souboru trpěl depresí a parietální epilepsií. (Rosa et al., 2006). Vedlejší účinky zahrnují možnou indukci epileptických záchvatů (méně než 1% pacientů), což je více pravděpodobné u vysokofrekvenční rTMS a vzácněji u nízkofrekvenční stimulace. Běžnější problémem je vznik přechodné bolesti, která je přesně umístěna dle lokalizace původní bolesti a závisí na místě stimulace (Rossi et al., 2009).

O nových přístupech TES (transkraniální elektrickou stimulací), (tACS, tRNS, tRNS) není známo příliš mnoho.

Během transkraniální stimulace střídavým proudem (TACS) je oscilační elektrický proud na kortikální tkáň s frekvencí kmitání mezi 0.1-5000 Hz. Signál TACS interaguje s probíhajícími kortikálními kmity a je schopen vyvolat očekávané změny (Antal et al., 2013). Další metoda, transkraniální stimulace

pulzním proudem (tPCS) je pouze variace na tACS, kde je harmonický proud vyměněn za pravoúhlý elektrický signál. V poslední době se objevila transkraniální stimulace zvukovými impulzy (tRNS) ve které je náhodný zvukový signál a je aplikován s frekvenčním spektrem rozděleným po daném kmitočtovém rozsahu. tRNS je obvykle rozdělena na nízko- (0,1-100 Hz) a vysokofrekvenční tRNS (100-640 Hz), (Terney et al., 2008).

## **9. Přínos pro klinickou praxi**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace jako neinvazivní stimulační metoda má nesporný přínos pro klinickou praxi léčby bolesti. Aktuálně mezi hlavní indikace rTMS v léčbě bolesti patří orofaciální bolest (sekundární neuralgie trigeminu, postherpetická neuralgie, atypická orofaciální bolest). Naším projektem a vědeckou prací jsme přispěli k ověření účinnosti metody v klinické praxi a dále se snažíme a budeme pokračovat ve snaze zařazení rTMS do běžného algoritmu léčby, nejprve u orofaciální bolesti. Pro pacienty s orofaciální bolestí, která je velmi často farmakorezistentní rTMS představuje často poslední léčebnou modalitu. Profylakticky je možné rTMS použít u pacientů s migrénami, cluster headache či fibromyalgií. rTMS je možné použít také u dalších méně obvyklých bolestivých syndromů jako je komplexní regionální bolestivý syndrom nebo viscerální bolesti při chronické pankreatitidě. Budeme pokračovat ve výzkumné práci na dalších bolestivých syndromech, kde bychom mohli prokázat účinnost transkraniální magnetické stimulace.

## **10. Vize**

V budoucnosti se dá předpokládat, že neurostimulační metody nebudou indikovány až po vyčerpání veškeré terapie, ale naopak budou častěji na prvních místech indikačního žebříčku, zejména u farmakorezistentní bolesti.

Nízkofrekvenční rTMS by mohlo zlepšit koordinaci motoriky při Parkinsonově nemoci, jak bylo zatím prokázáno u laboratorních potkanů, kde se výrazně

snížila degenerace dopaminergních neuronů substantia nigra a byla pozorována exprese tyrosinhydroxylázy po aplikaci 1 Hz stimulace. Kromě toho byly zaznamenány změny neurotrofického faktoru odvozeného od gliální buněčné linie. Nízkofrekvenční rTMS má neuroprotektivní účinek na dopaminergní neurony substantia nigra, který by mohl být způsoben zlepšením mozkového neurotrofického faktoru odvozeného od gliální buněčné linie. Tato studie poskytuje teoretický základ pro použití low-rTMS v klinické praxi a využití při Parkinsonově nemoci. (Dong, 2015)

Naše výzkumná skupina se snaží a bude snažit prosadit neinvazivní stimulační metody do běžného algoritmu léčby orofaciální bolesti.

Aktuálně pracujeme na zlepšení diagnostiky orofaciální bolesti, zejména atypických odontalgií a pomocí termovize se budeme snažit nejen zlepšit diagnostiku, ale také zoptimalizovat stimulační protokol a lokalizaci stimulace.

## **11. Závěry**

rTMS je neinvazivní neuromodulační metoda, která je s úspěchem využívána k léčbě chronické orofaciální bolesti. Na základě provedených srovnávacích studií doporučujeme používat vyšší stimulační frekvenci (20 Hz) než doposud upřednostňovanou 10 Hz stimulaci.

Pokud bude rTMS rutinně používána při léčbě chronické bolesti, bude nutné přesně určit počet a trvání každé stimulace, čímž se zajistí optimální účinnost metody. rTMS je neinvazivní metoda neuromodulace, která stále představuje velký průlom v neurochirurgických přístupech k léčbě bolesti (Khedr et al., 2005, Johnson et al., 2006).

Tato metoda je zahrnuta mezi EFNS (Evropská federace neurologických společností) pokyny pro neurostimulační terapie (Cruccu et al., 2007). Zatím je rTMS stimulace používána pro léčbu bolesti, zejména orofaciální, která nereaguje na běžná analgetika a u pacientů, kde příčinu bolesti je obtížné odstranit.

## 12. Literatura

1. 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 Psychiat* 2007;68:416–21.
2. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, Jech R, Holcat M, Seidl Z, Raboch J.:Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(2):238-49.
3. André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief *Pain.* 2011;152(6):1233-7.
4. André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes.*Neurology.* 2008; 9;71(11):833-40.
5. Antal A, Paulus W.: Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci.* 2013 Jun 28;7:317.
6. Becker DE.*Anesth Prog.* Managing acute and postoperative dental pain 2010 Summer;57(2):67-78.
7. Bessone F, Colombato L, Fassio E, Reggiardo MV, Vorobioff J, Tanno H. The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflamm & Anti-Allergy Agents Med Chem* 2010; 9: 355-365.
8. Bessone F, Fay F, Vorobioff J, Passamonti ME, Godoy A, Tanno H. Nimesulide hepatotoxicity: Evidence from six cases. *Hepatology* 1997; 26: 483A.

9. Bogduk, N., Merskey, H., 1994. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. IASP Press, Seattle.
10. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, Shelley N, Branham RK, Thomas KJ, George MS: Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults, *Pain Res Manag.* 2007;12(4):287-90.
11. Brighina F, Giglia G, Scalis S, Francolini M, Palermo A, Fierro B: Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res* 161: 34-38, 2005.
12. Bunse T., Wobrock T., Strube W., Padberg F., Palm U., Falkai P., et al. (2014). Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul.* 7, 158–169.
13. Burns B, Watkins L, Goadsby BJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–1106.
14. Buschmann D, Oettel F. Peripheral Nervenstimulation. (in German) *Schmerz* 1999; 13: 113–120.
15. Caparelli-Daguer EM, Zimmermann TJ, Mooshagian E, Parra LC, Rice JK, Datta A, et al. A pilot study on effects of 4 × 1 High-Definition tDCS on motor cortex excitability. *Conf proc IEEE eng med biol soc.* 2012:735–8.
16. Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001; 24: 1081-1090.
17. Conte A, Barbanti P, Frasca V, Iacovelli A E, Gabriele M, Giacomeli E, Aurillia C, Pichiorri F, Gilio F, Inghilleri M: Differences in short-

- term primary motor cortex synaptic potentiation as assessed by repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine patients with and without aura. *Pain* 148: 43-48. 2010.
18. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS: European EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain *Eur J Neurol.* 2007;14(9):952-70.
  19. Daskalakis Z. J., Christensen B. K., Chen R., Fitzgerald P. B., Zipursky R. B., Kapur S. (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 347–354.
  20. de Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP.:Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain.* 2010; 150(3): 485–491.
  21. Declaration EFIC (European Federation of IASP Chapters) on chronic pain. 2001
  22. Declaration EFIC (European Federation of IASP Chapters) on chronic pain. 2013
  23. Devlin JT, Watkins KE. Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 2007;130:610–22.
  24. Di Lazzaro V., Pilato F., Dileone M., Ranieri F., Ricci V., Profice P., et al.:(2006). GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 575, 721–726.
  25. Dong Q, Wang Y, Gu P, Shao R, Zhao L, Liu X, Wang Z, Wang M: The Neuroprotective Mechanism of Low-Frequency rTMS on Nigral Dopaminergic Neurons of Parkinson's Disease Model Mice *Parkinsons Dis.* 2015;2015:564095.
  26. Dourakis SP, Sevastianos VA, Petraki K, Hadziyannis SJ. Nimesulide induced acute icteric hepatitis. *Iatriki* 2001; 79:275-278.

27. Duquette M, Roy M, Leporé F, Peretz I, Rainville P: Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Feb;163(2):169-79. Review.
28. EMEA: European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products (on-line).
29. EMEA:Press Release: European Medicines Evaluation Agency (EMEA) states that nimesulide is safe and effective. 2003.Accessed September 16, 2004. Available from: URL: <http://www.mahalo.com/nimesulide>.
30. EU-European Commission. Eurostat: your key to European Statistics. [2010] [cited 2010 Sept. 15] <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
31. Fitzgerald P. B., Fountain S., Daskalakis Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2584–2596.
32. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, Sakarovitch C, Lanteri-Minet M. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2011; 31(10): 1101–1105.
33. Forbes J. A., Kehm C. J., Grodin C. D., Beaver W. T. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy*. 1990; 10:94, S–105S.
34. Frank E., Landgrebe M., Poepl T. B., Schecklmann M., Kreuzer P. M., Prasser J., et al. (2014). Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophr. Res.* 156, 128–132.
35. Fregni F, Pascual-Leone AP. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat ClinPract Neurol* 2007;3:383–93.

36. Fricová J, Klírová M, Šoš P, Tišlerová B, Haeckel M, Masopust V, Novák T, Rokyta R, Repetitive transcranial stimulation in chronic orofacial neurogenic pain treatment: Congress on Pain, WIP, NY, 2009.
37. Fricová J, Monika Klírová, Tomáš Novák, Richard Rokyta: rTMS, repetitivní transkraniální magnetická stimulace jako neinvazivní neuromodulační metoda, *Bolest*, 17/ 2014/ 1, 24-27.
38. Fricová J., Klírová M., Masopust M., Novák., Rokyta R.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Chronic Orofacial Pain, *Physiol. Res Suppl.* 1/2013, vol. 62, S125-S134.
39. Fricová J, Rokyta R: Neurostimulační metody v léčbě bolesti, *Neurologie pro praxi*, 2013;(14)5, 272-272.
40. Fricová J.: Farmakoterapie akutní a chronické bolesti, *Acta Medicinæ* 9/2013, 24-27.
41. Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, Zeller D, Classen J. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb Cortex* 2008;19:2053–6.
42. George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Foust MJ, Burns C, et al. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiat* 2007;20:250–4.
43. Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M.: Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods*. 2013 Oct 15;219(2):297-311.
44. Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study . *World J Biol Psychiatry*. 2012; 7.



45. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. (2013). Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. *Curr. Med. Chem.* 20, 405–413.
46. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa DWalsh JG, Covington EC: Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996; 84: 415–423.
47. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, Walch T, Deisenhammer EA, Kofler M, Rupp CI, Hinterhuber H, Conca A. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 320-322, 2004.
48. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T.Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex, *Pain.* 2006;122(1-2):22-7.
49. Horáček J, Dockery C, Kopeček M, Spaniel F, Novak T, Tislerova B, Klirova M, Palenicek T, Höschl C. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study.*Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(5):587-94.
50. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
51. Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, lowintensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1069–75.
52. Huycke L., All AC: Quality in health care and ethical principles,*Journal of advanced nursing*,2000; Praha 32(3), 562-571

53. Cho, S. S., and Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS ONE* 4:e6725.
54. Cho, S., Nam, Y., Chu, L., Lee, J., Bang, J., Kim, H., et al. (2012). Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain. *Bioelectromagnetics* 33, 568–574.
55. IASP-The international classification of headache disorders: 2nd Edn. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):9-160.
56. Iezzi E, Conte A, Suppa A, Agostino R, Dinapoli L, Scontrini A, et al. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *J Neurophysiol* 2008;100:2070–6.
57. Johannes CB1, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *Pain*. 2010 Nov;11(11):1230-9.
58. Johnson KA, Baig M, Ramsey D, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Li X, Bernhardt ER, Haynor DR, Holtzheimer PE 3rd, Sackeim HA, George MS, Nahas Z. Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul*. 2013 Mar;6(2):108-17.
59. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*. 2006;123(1-2):187-92.
60. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC.: Longlasting effect of daily sessions of rTMS in central and periferal neuropathic pain, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(6):833-8.
61. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Foly N, Hamdy A.: Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*. 2007 May 15;22(7):1046-50.

62. Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients. *Int Tinnitus J*. 2008;14(2):112-8. Review.
63. Kršiak M, Doležal T, Lejčko J. Neopioidní analgetika, *Bolest*, 106-115, Tigris, 2006
64. Kršiak, M.: Novinky ve farmakologii opioidů. In: Kozák, J.: *Opioidy v léčbě bolesti*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2009. S. 61-76.
65. Kuo HI, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo MF, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition  $4 \times 1$  ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimulation*. 2013; 6:644–8.
66. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP.: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 4: 2963-2965, 2001.
67. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1044-9.
68. Lefaucheur JP, Fénelon G, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Nguyen JP.: Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients. *Neurophysiol Clin* 34: 141-145, 2004.
69. Lefaucheur JP: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain, *Neurophysiol Clin*. 2006;36(3):117-24.
70. Lefaucheur JP: Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief, *Expert Rev Neurother*. 2008;8(5):799-808.
71. Leo RJ, Latif T: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review, *J Pain*. 2007;8(6):453-9.

72. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, André-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R.: rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 10:1205-1216, 2009.
73. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Int. Neuromod. Soc.* 1999; 2: 150–164.
74. Lisanby, S. H., and Belmaker, R. H. (2000). Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety* 12, 178–187.
75. Ma, J., Zhang, Z., Su, Y., Kang, L., Geng, D., Wang, Y., et al. (2013). Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem. Int.* 62, 84–91.
76. Macfarlane T, Beasley M, Macfarlane: Self-Reported Facial Pain in UK Biobank Study: Prevalence and Associated Factors *J Oral Maxillofac Res.* 2014 Jul-Sep; 5(3): e2.(2014).
77. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–321.
78. May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn. Sci.* 15, 475–482.
79. May, A., Hajak, G., Gänssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T., et al. (2007). Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb. Cortex* 17, 205–210.
80. Medeiros LF, de Souza IC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry.* 2012;3(2):1-10.

81. Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain. Descriptors of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Edn. Seattle: IASP Press;1994.
82. Meyerson, B Linderoth... Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. - *Neurol Res.* 2000 Apr;22(3):285-92.
83. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Raoul S, Roualdes V, Péréon Y, Keravel Y. Treatment of trigeminal neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Neurochirurgie.* 2009; 55(2): 226–230.
84. Nizard J, Lefaucheur JP, Helbert H, de Chauvigny E, Nguyen JP. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14(74):21-31.
85. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain. Two decades experience. *Neurosurgery* 1993; 32: 384–395.
86. O'Connell NE, Wand BM. Transcranial direct current brain stimulation for chronic pain. *BMJ.* 2015 Apr 16;350:h1774.
87. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain.* 2007 Oct;130(Pt 10):2661-70.
88. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2011; 21:602–17
89. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA: Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 11: 1203-1210, 2010.
90. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex

- attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 356: 87-90, 2004.
91. Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Soud M. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2005; 57(2):188-191.
  92. Qiu YQ, Hua XY, Zuo CT, Li T, Zheng MX, Shen YD, Xu JG, Gu YD, Rossini PM, Xu WD. Deactivation of Distant Pain-Related Regions Induced by 20-day rTMS: A Case Study of One-week Pain Relief for Long-Term Intractable Deafferentation Pain. *Pain Physician*. 2014;17(1).
  93. Radhu N., De Jesus D. R., Ravindran L. N., Zanjani A., Fitzgerald P. B., Daskalakis Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1309–1320.
  94. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J.  
Epidemiology of chronic noncancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011 Feb;27(2):449-62.
  95. Rodrigo L, de Francisco R, Pérez-Pariente JM, Cadahia V, Tojo R, Rodriguez M, Lucena MI, Andrade RJ. Nimesulide induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1341-1343.
  96. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S.: Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ.* 2011 Jul 19;343.
  97. Rokyta R, et. Back pain (in Czech) Adela, Pilsen, 2009: 1–182.
  98. Rokyta R, Fricová J: Současný pohled na léčbu bolesti u onkologických pacientů, *Pain news*, 1,1/2011, p.5-9.

99. Rokyta R, Kršiak M, Kozak J (eds) Pain ( Pain Management Monograph in Czech) Tigis, Prague, 2012: 1–777.
100. Rokyta R., J. Fricová: Ontogeny of the pain. *Physiol. Res.* 61 (Suppl. 1):S109-S122, 2012.
101. Rokyta, Fricová J.: Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol. Res.* 61 (Suppl. 2): S23-S31, 2012.
102. Rosa MA, Picarelli H, Teixeira MJ, Rosa MO, Marcolin MA.: Accidental seizure with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 22: 265-266, 2006.
103. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group.Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.*Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
104. Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, Tormos JM, Schachter SC, Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua.*Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14(1):253-7.
105. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T.: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg.* 2007 Sep;107(3):555-9.
106. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA.: Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain: *Pain Med* 7: 115-118, 2006.
107. Satow T1, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, Shibasaki H.Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clin Neurophysiol.* 2002 Sep;113(9):1441-3.
108. Simpson B, Bjorn A: Spinal cord and brain stimulation. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition. Churchill Livingstone, London, 2006.

109. Simpson B: Selections of patients and assessment. In: *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*. Elsevier, Amsterdam, 2003, pp 161-82.
110. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 2006; 21: 217–221.
111. Stadlmann S, Zoller H, Vogel W, Offner FA. COX-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Arch* 2002; 440: 553-5.
112. Stanton-Hicks M, Panourias IG, Sakas DE, Slavin KV. The future of peripheral nerve stimulation. *Prog Neurol Surg*. 2011; 24: 210–217.
113. Strube W., Wobrock T., Bunse T., Palm U., Padberg F., Malchow B., et al. (2014). Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. *Behav. Brain Res*. 264, 17–25.
114. Summers J1, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G.: Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci Lett*. 2004 Sep 23;368(2):197-200.
115. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K.: Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 30: 137-144, 2010.
116. Tegenthoff M, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Förster AF, Nicolas V, Dinse HR. Improvement of Tactile Discrimination Performance and Enlargement of Cortical Somatosensory Maps after 5 Hz rTMS *PLoS Biol*. 2005;3(11):362.
117. Tejos S, Torrejón N, Reyes H, Meneses M. [Bleeding gastrin ulcers and acute hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due to nimesulide in a case] *Rev Med Chil* 2000; 128: 1349-1353.



118. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, Tadema W, Staal MJ. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. *Heart* 1999; 82: 82–88.
119. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*. 2008 Dec 24;28(52):14147-55.
120. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome: *Clin Neurophysiol* 114: 1521-1530, 2003.
121. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl* 52: 137-139, 1991.
122. Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin. Neurophysiol* 59: 173-181, 2006.
123. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag*. 2009;2(3):353-361.
124. Valmunen T, Pertovaara A, Taiminen T, Virtanen A, Parkkola R, Jääskeläinen SK. Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain*. 2009 Mar;142(1-2):149-58.
125. Van Dyke T., Litkowski L. J., Kiersch T. A., Zarringhalam N. M., Zheng H., Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther*. 2004;26:2003–2014.

126. Vanelderen P, Lataster A, Levy R, Mekhail N, Van Kleef M, Van Zundert J. Occipital neuralgia. *Pain Pract* 2010; 10: 137–144.
127. WHO publishes "Cancer Pain Relief", the first edition of the WHO method for the relief of cancer pain World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: World Health Organization, 1986.
128. Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN (eds). *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. IASP Press, Seattle, 2005: 19–27.
129. Zaghi S, Heine N, Fregni F.: Brain stimulation for the treatment of pain: a review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag* 2: 339-352, 2009.
130. Zakrzewska J.M.: Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management *British Journal of Anaesthesia* 111 (1): 95–104 (2013).
131. Ziemann U. (2004). TMS and drugs. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1717–1729.
132. Ziemann U., Meintzschel F., Korchounov A., Ilic T. V.(2006). Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil. Neural Repair* 20, 243–251.

### **13. Příloha - přehled vlastních publikací**