

Univerzita Karlova v Praze
3.lékařská fakulta

Psychiatrické centrum Praha

Kateřina Duchoňová

**Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního
kortexu pomocí transkraniální magnetické
stimulace (TMS)**

Diplomová práce

Praha, červen 2008

Autorka práce: Kateřina Duchoňová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Pracoviště vedoucího práce: Psychiatrické centrum Praha

Datum a rok obhajoby: 27.6.2008

Prohlášení

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

V Praze dne 18.června 2008

Kateřina Duchoňová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala za cenné rady, vedení a pomoc váženému panu Doc. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D.

Dále také děkuji všem dobrovolníkům, bez jejichž účasti by studie nebyla možná.

Obsah

Obsah	5
Úvod	6
1. Teoretická část	
1.1 Transkraniální magnetická stimulace.....	7
1.1.1 Historický vývoj magnetické stimulace.....	7
1.1.2 Principy stimulace.....	8
1.1.2.1 TMS transkraniální magnetická stimulace rTMS repetitivní transkraniální magnetická stimulace.....	9
1.1.2.2 Potenciace a oslabení přenosu na synapsích (kindling, quetching).....	
1.1.2.3 Intenzita magnetického pole.....	10
1.1.2.4 Lokalizace korové stimulace.....	10
1.2 Použití rTMS.....	11
1.2.1. Terapeutický účinek rTMS.....	
1.2.1.1 Terapeutické použití rTMS u depresivních onemocnění.....	11
1.2.1.2 Terapeutické použití rTMS v jiných psychiatrických indikacích.....	12
1.2.2 Nežádoucí účinky rTMS.....	12
1.2.3 Relativní a absolutní kontraindikace rTMS.....	13
1.3 Stereotaktická neuronavigace rTMS a její použití v psychiatrii.....	14
1.3.1 Postupy klasického cílení rTMS cívkou bez neuronavigace.....	14
1.3.2 Princip stereotaktické neuronavigace v rTMS.....	15
1.3.3 Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS.....	16
1.3.4 Využití funkčních zobrazovacích metod při bezrámové stereotaktické neuronavigaci.....	17
1.3.5 Neuronavigační technika v klinických studiích rTMS a její výsledky.....	17
1.3.6 rTMS a schizofrenie.....	18
1.3.7 Stimulace vizuální okcipitální kůry.....	19
2. Praktická část	
Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního kortexu pomocí TMS.....	21
1.1 Cíl práce.....	21
1.2 Metodika.....	21
1.3 Analýza.....	22
1.4 Výsledky.....	23
1.5 Diskuse.....	25
1.6 Souhrn a závěr.....	25
Summary	27
Seznam použité literatury	28
Přílohy	30

Úvod

Téma své diplomové práce Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního kortexu pomocí TMS jsem si vybrala vzhledem ke svému zájmu o obor psychiatrie a práci s chronicky duševně nemocnými během studia.

Metoda transkraniální magnetické stimulace se může zařadit mezi nové neinvazivní terapeutické metody a přispět tak k lepší kvalitě života některých psychiatrických a neurologických pacientů.

1. Teoretická část

1.1 Transkraniální magnetická stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je nová, neinvazivní, stále ještě spíše experimentální metoda ovlivňující excitabilitu nervové tkáně, které se od poloviny 80.let minulého století dostává stále větší pozornosti (Barker 1985).

Svémi unikátními vlastnostmi umožňuje centrální nervový systém zkoumat a v případě poruchy do něj i terapeuticky zasahovat.

Využívá se k diagnostice onemocnění nervového systému a výzkumu fyziologie senzorických, motorických a kognitivních funkcí a intrakortikálních vztahů.

Základní princip TMS spočívá v administraci krátkých pulzů silného magnetického pole, které dále indukují sekundární elektrické proudy v omezeném objemu mozkové kůry.

Léčebně využívanou modifikaci TMS představuje repetitivní TMS, během které je generována série pulzů různé frekvence. Repetitivní TMS (rTMS) byla jako léčebná intervence zkoumána především u depresivní poruchy, u obsedantně kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy a v posledních pěti letech také u schizofrenních psychóz (George 2001, Greenberg et al., 1997)

1.1.1. Historický vývoj magnetické stimulace

Možnost neinvazivní a fokální stimulace mozku pomocí magnetického pole byla vždy velmi inspirativní představou.

D'Arsonnal v roce 1896 a Thompson v roce 1910 postavili velké elektromagnet. Stimulátory, které ale nemohly vytvořit magnetické pole o dostatečné intenzitě. Až v roce 1985 Barker vyvinul generátor magnetického pole, který byl schopen aktivovat kortikální neurony. Barkerův přístroj se skládal ze stimulační cívky spojené s kondenzátorem schopným vytvořit dostatečně silný elektrický proud ve velmi krátkém časovém intervalu. Na stejném principu jsou založeny všechny přístroje.

První práce týkající se této tematiky jsou práce Galvaniho a Volty, kteří již na konci 18. století ukázali, že elektrický proud může ovlivnit činnost svalů a nervů. Více než jedno století je známo, že elektřina a magnetismus jsou na sobě závislé. Proud procházející cívkou vyvolá magnetické pole kolmé ke směru proudu procházejícímu cívkou.

Pokud je vodivé prostředí, jako je mozek, vystaveno účinku střídavého magnetického pole, dochází k indukci proudu v tomto vodivém prostředí. Indukovaný proud má stejný směr, ale opačný smysl než je proud v cívce.

TMS je proto někdy nazývána jako "bezelektrodová" elektrická stimulace, aby se zdůraznilo, že magnetické pole funguje jako médium mezi elektrickým proudem v cívce a indukovaným elektrickým proudem v mozku. (Hasey 1999; Barker 1991)

1.1.2. Principy stimulace

TMS používá princip elektromagnetické indukce. Samotné provedení probíhá tak, že se na kůži hlavy přiloží malá cívka skrze kterou probíhá silný proud (primární proud). Tento proud vyvolá tvornu magnetického pole, které téměř nezměněně prochází skrz tkáň hlavy (je zde rozdíl proti elektrické energii, která je z velké části rozptýlená v tkáních hlavy). Skrze kůži hlavy a lebku prochází magnetická energie bez vedlejších bolestivých vedlejších účinků a bez přímé perkutánní elektrické stimulace jako při ECT.

Oscilace tohoto magnetického pole v mozkové tkáni indukuje elektrický proud (sekundární proud). Síla indukovaného proudu je funkcí oscilace magnetického pole. To znamená, že síla sekundárního proudu závisí na změnách magnetického pole a také na změnách primárního proudu v cívce. Závisí také na počtu závitů a tvaru cívky. (Caldwell 1989)

Cívky, které se dnes používají vytvářejí pulz magnetického pole o velmi vysoké intenzitě 1- 2 Tesla a jsou schopné aktivovat neurony do vzdálenosti 1,5 – 2 cm od povrchu cívky (Epstein et al., 1990; Rudiak et Marg 1994).

Experimenty ukazují, že důležitá je také orientace cívky vzhledem k průběhu cílových neuronů (Amassian et al., 1992)

Také má magnetické pole větší tendenci vyvolat vznik elektrického pole ve vodiči, který prochází kolmo na směr magnetického pole, než ve vodiči, který prochází magnetickým polem v jiném úhlu (Rothwell et al., 1991)

Působením TMS dochází během 100 – 200 mikrosekund k změnám transmembránového elektrochemického potenciálu, při změně dostatečně velké a rychlé a při správné orientaci vyvolává magnetické pole akční potenciál, který se šíří axonem k efektoru.

Přesný mechanismus působení TMS na mozkovou tkáň není dosud znám. Wassermann vypisuje ve svém přehledu studie popisující ovlivnění monoaminů, modulaci beta adrenergických receptorů, serotoninergních receptorů, ovlivnění exprese jistých genů aj. (Wassermann 2001).

Změny v hladině neurotransmiterů, nebo změny v mozkovém metabolismu během TMS je možné prokázat pomocí vyšetření stavu metabolismu mozku pozitronovou emisní tomografií (PET) využívající 18 F- deoxyglukózu (18FDG) (George et al., 1995)

1.1.2.1 TMS - transkraniální magnetická stimulace

rTMS - repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Původně byli magnetické stimulatory schopné produkovat pulzy jen každých několik sekund = nízkofrekvenční, nebo jen transkraniální magnetická stimulace (TMS), což se ukázalo jako nedostatečné pro dosažení žádaného účinku (George et al., 1996).

V posledních letech byli vytvořené stimulatory schopné generovat pulzy do frekvence 100 Hz. Tato opakovaná, rychlá stimulace byla nazvaná repetitivní

transkraniální magnetická stimulace (rTMS) (George et al)

Schopnost tvořit mnohonásobné pulzy se ukázala jako velmi důležitá pro svůj zjevný neuropsychologický vliv.

Prvním důkazem toho, že rTMS může mít silný účinek na mozkové funkce bylo její použití při pokusu znemožnit tvorbu slov stimulací nad motorickou (Broccovou) oblastí řeči.

Pascual – Leon et al. Sledovali šest dospělých pacientů. Použili rTMS s charakteristikami 25 HZ po dobu 10 sekund nad levou hemisférou mozku v oblasti centra řeči. Každý pacient měl během vyšetření nahlas počítat. Během stimulace došlo k přerušení schopnosti mluvit. Po přerušení stimulace se schopnost mluvit obnovila.

Při stimulaci se stejnými parametry, ale nad pravou hemisférou schopnost mluvit nebyla ovlivněná.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace se dělí podle svých protichůdných účinků v různých frekvenčních pásmech na :

Vysokofrekvenční rTMS s frekvencemi nad 5 Hertzů má aktivující efekt na mozkovou a akutně zvyšuje MEP po stimulaci motorického kortexu (Pascual – Leone 1994).

Nízkofrekvenční rTMS, za kterou se považuje stimulace pod 1 Hertz, snižuje aktivitu a excitabilitu (Chen 1997).

Zároveň pozorujeme i pokles krevního průtoku v dané oblasti (Nadeau 2002).

1.1.2.2 Potenciace a oslabení přenosu na synapsích (kindling, quenching)

Při dlouhodobém používání rTMS může dojít k potenciaci, nebo k oslabení přenosu na synapsích. Přímá vysokofrekvenční elektrická stimulace vede k dlouhodobému nárůstu schopnosti synaptického přenosu. Tato schopnost byla nazvaná dlouhodobá potenciace (long-term-potential - LTP) Elektrická stimulace o nízké frekvenci vede naopak k dlouhodobému oslabení přenosu na synapsích (long-term-associative-depression – LTD) (Artola et al., 1990, Gustafsson a Wigstrom 1988, Iriki et al., 1991, Sastry et al. 1986, Silkis et al., 1994, Stanton a Sejnowsky 1989)

To, že tyto účinky se mohou navzájem ovlivňovat, dokázali Weiss et al u potkanů. Nejprve opakovanou vysokofrekvenční stimulací amygdaly snížili práh pro vznik generalizovaného motorického záchvatu. Tento fenomén je známý pod názvem „kindling“- roznícení. Potom opakovaným denním podáváním stimulace o nízké frekvenci 1Hz po dobu 15 minut u stejné skupiny potkanů vrátili práh záchvatu na původní úroveň. Tento fenomén nazvali „quenching“- uhasínání.

1.1.2.3 Intenzita magnetického pole

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

1.1.2.4 Lokalizace korové stimulace

Další důležitou proměnnou je lokalizace korové stimulace. Vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě anatomie lebky i mozku byla právě nízká anatomická přesnost aplikace až donedávna hlavním limitujícím faktorem výzkumné i klinické aplikace rTMS.

1.2 Použití rTMS

1.2.1 Terapeutický účinek rTMS

1.2.1.1 Terapeutické použití rTMS u depresivních onemocnění

V psychiatrických indikacích byl sledovaný účinek rTMS hlavně u **deprese**. Kolbinger et al. (1995) dokázali na malé skupině 15 pacientů s velkou depresivní epizodou dobrý terapeutický účinek rTMS aplikované v oblasti vertexu. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin léčených rTMS a placebové skupiny. Jedna ze skupin s aktivní léčbou rTMS dostávala stimuly překračující motorický práh (pacienti dostávali po dobu 5 za sebou následujících dní 250 stimulací denně o frekvenci 0.25- 0.50 Hz) a druhá skupina byla léčená rTMS o nízké intenzitě pod motorickým prahem. Výsledky této studie byli následující :

Na škále HRDS (Hamilton Depression Rating Scale) nedosáhla ani jedna ze skupin pacientů léčených rTMS signifikantního zlepšení, stejně jako placebová skupina, ale na škále „Self- rating scale“ dosáhli pacienti z obou léčených skupin zlepšení oproti pacientům z placebové skupiny (Kolbinger et al., 1995)

George et al. V otevřené studii pozorovali signifikantní zlepšení u šesti farmakorezistentních pacientů s depresí při aplikaci vysokofrekvenční rTMS (80% motorického prahu, 20Hz/2s 20krát během 20minut) nad levou

prefrontální oblastí kůry. Pacienti byli léčeni nejméně v 5 za sebou jdoucích dnech. Na škále HRDS došlo u skupiny jako celku k významnému zlepšení. Dva pacienti se nezlepšili, dva dosáhli mírného zlepšení a u dvou bylo dosaženo výrazného zlepšení (George et al., 1996).

K podobným výsledkům dospěli Pascual- Leone et al. (1996), který sledoval i v dvojité slepé studii účinek rTMS (motorický práh, 10 Hz po dobu 10s v 60s intervalech 20krát za sebou) u 17 farmakorezistentních pacientů s těžkou depresí – psychotický podtyp (DSM – III-R).

Za farmakorezistentního byl považován takový pacient, který před vstupem do studie prodělal alespoň 3 velké depresivní epizody s nedostatečnou odpovědí na medikamentózní terapii.

Výsledkem práce bylo významné zlepšení na škálách HRDS a BDI při aplikaci rTMS nad levou prefrontální kůru (Pascual – Leone et al., 1996).

Dále byl proveden experiment u poruch spánku při depresivní poruše. Po aplikaci rTMS došlo k prodloužení trvání non REM – REM spánkového cyklu a nástup REM spánku byl oddálený v průměru o 17 minut. (Dohra et al., 1998)

1.2.1.2 Terapeutické použití rTMS v jiných psychiatrických indikacích

Účinky rTMS na **OCD (Obsessive- Compulsive Disorder)** sledoval Greenberg et al. S použitím parametrů stimulace jako v předcházejících pracích u depresivních pacientů (80% motorického práhu, 20 Hz po dobu 2 sekund v průběhu 1 minuty opakovaně po dobu 20 minut) aplikovali rTMS u 12 pacientů s OCD.

Pacienty rozdělili do skupin podle stimulace jednotlivých oblastí mozku.

Stimulovali pravou a levou prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry. Ve skupině pacientů, u kterých byla stimulována pravá laterální prefrontální oblast, došlo ke snížení kompulzivního nutkání a tento účinek přetrvával ještě 8 hodin po stimulaci.

U pacientů, u kterých byla stimulována levá prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry, nedošlo k žádnému zlepšení příznaků onemocnění (Greenberg et al., 1995; Greenberg et al., 1997)

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

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

Vliv rTMS na náladu u zdravých dobrovolníků byl hodnocený ve třech studiích. Výsledky těchto studií ukázali, že stimulace levé dorzolaterální prefrontální kůry přechodně mírně zvyšuje vlastní hodnocení nárůstu smutku, kdežto stimulace pravé dorzolaterální prefrontální kůry mírně zvyšuje vlastní hodnocení nárůstu prožívání pocitu štěstí (George et al., 1996; Pascua – Leone et al., 1996 et al., Martin et al., 1997)

1.2.2 Nežádoucí účinky rTMS

Hlavním problémem při použití rTMS je možnost vyvolání záchvatu nebo elektrických konvulzí i u jedinců bez predispozic. Riziko je nízké, jeho hodnota je 1 z 1000 studií a méně. Navíc výzkumníci používající rTMS vyvinuli bezpečnostní postupy, které upozorňují na vhodné parametry stimulace, kterými je možné minimalizovat riziko záchvatu. Záchvat vyvolaný rTMS ale nikdy nevedl k rozvoji epilepsie a nepředstavoval ani riziko vzniku nových nevyprovokovaných záchvatů. Navíc záchvaty vyvolané rTMS se objevily během rTMS studie nebo okamžitě po ní.

Celkem byla ve světové literatuře (Wassermann 1996) podána zpráva o méně než 10 záchvatech způsobených rTMS, většina z nich se objevila pouze v časných studiích. Epileptický záchvat přesto zůstává možným nežádoucím účinkem rTMS a laboratoře, ve kterých je rTMS prováděna, musí být plně vybaveny pro terapii tohoto nežádoucího účinku a jedinci by měli být monitorováni.

Další možný nežádoucí účinek rTMS zahrnuje bolest hlavy nebo krku způsobenou svalovým napětím přibližně u 3 ze 100 studovaných jedinců. Většinou se jedná o mírnou nepohodu, která velice dobře reaguje na běžná analgetika.

Repetitivní TMS může také způsobit zvonění v uších nebo dokonce přechodnou ztrátu sluchu, pokud zkoumaný jedinec nemá během aplikace rTMS zátky do uší.

rTMS může také způsobit problémy s pamětí a jiné kognitivní poruchy. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují velmi zřídka, jsou mírné a přechodné. Většina studií neshledala žádné nežádoucí účinky rTMS na mentální schopnosti. Mezi komplikace patří i přesmyk do hypománie při terapii deprese.

Velmi vzácným nežádoucím účinkem je přechodná dysfázie, která nejspíše pochází z narušení Broccových korových center u nevysokých gracilních žen. (Hasey 2001)

1.2.3 Relativní a absolutní kontraindikace rTMS

Pro aplikaci rTMS jsou většinou kontraindikováni jedinci s kovem v hlavě, kromě úst. Mezi ně patří osoby se stěpinami po střelných zraněních, šrouby a klipy po chirurgických výkonech kromě situací, kdy jsou známy fyzikální vlastnosti kovového předmětu a kdy existuje vážný důvod pro použití rTMS.

Jedinci se srdečními pacemakery a implantovanými lékovými pumpami by se většiny studií rTMS neměli účastnit.

TMS by také neměla být provedena na elektricky vnímavých tkáních. Osoby s vážným srdečním onemocněním mají zvýšené riziko při účasti v rTMS studiích.

Osoby se zvýšeným intrakraniálním tlakem mají také zvýšeno riziko záchvatu a nesmí jim být aplikována rTMS.

Je zapotřebí také opatrnosti při aplikaci rTMS u jedinců s anamnézou záchvatů, s epilepsií vyskytující se v rodinné anamnéze a u pacientů užívajících léky, které

mohou zvyšovat riziko záchvatu.(Hasey 2001)

1.3 Stereotaktická neuronavigace rTMS a její použití v psychiatrii

1.3.1 Postupy klasického cílení rTMS cívkou bez neuronavigace

Většina dosavadních neuropsychiatrických studií rTMS používá stále klasickou metodiku cílení cívkou, jakými je lokalizace funkční, funkčně anatomická a anatomická.

Tyto studie však neberou v potaz individuální anatomické rozměry mozku a klasické metody cílení rTMS cívkou jsou pro řadu aplikací málo přesné a méně efektivní (Herwig et al., 2001; Herwig et al., 2001)

Funkční lokalizace využívá stimulace oblasti, která vyvolá vizuálně nebo elektromyograficky detekovatelnou odpověď?. Typickým příkladem je stimulace oblasti motorické kůry. Limitací této vcelku přesné metody je skutečnost, že ji lze aplikovat pouze při cílení na motorický kortex, který není pro psychiatrii příliš atraktivní oblastí.

V psychiatrii většinou potřebujeme zacílit terapii na vyšší asociační oblasti senzory nebo na prefrontální supramodální kortex, tedy na části kůry, u kterých nelze okamžitě objektivně hodnotit odpověď?, a tím kontrolovat pozici cívkou.

Funkčně anatomická lokalizace je tedy kompromisní metodou, využívá kombinace údajů o funkčně definované pozici nad motorickým kortexem (s odpovídající motorickou odpovědí) a anatomie povrchu hlavy. Příkladem tohoto je stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). K cílení na DLPFC se standardně nastavuje pozice cívkou 5cm rostrálně od oblasti motorické inervace pro *m.abductor pollicis brevis*.

Tato metodika umožní najít dané místo jen s lobární přesností a její hlavní nevýhodou je , že nezohledňuje interindividuální anatomickou variabilitu lebky ani mozku.

Anatomická lokalizace je další používanou klasickou metodou k zacílení rTMS cívkou, používaná především u pacientů se sluchovými halucinacemi k cílení temporální oblasti.

Metoda cílení cívkou využívá anatomicky definovaných orientačních bodů pro uložení EEG elektrod (používá se 10 – 20 svodové EEG), konkrétně ve středu mezi levou P3 a T3(Hoffman et al., 2005)

Výhodou této metodiky je zohlednění anatomické variability lebky, ale cílení neřeší anatomickou variabilitu mozku a chybí zde funkční informace (motorická odpověď?)

Kompromisem může být kombinace anatomického a funkčně anatomického cílení s využitím detekce místa motorické odpovědi a adjustací dalších parametrů posunu cívkou (např. Frontálně na DLPFC) podle individuální velikosti hlavy.

Nejpřesnější je však cílení pomocí stereotaktické neuronavigace, u které byla prokázána přesnost vysoce převyšující uvedené metodiky (Herwig et al., 2001b).

1.3.2 Princip stereotaktické neuronavigace v rTMS

Stereotaktická neuronavigace byla původně využívána v neurochirurgii a ORL k zaměření nádorů a cévních malformací při chirurgické intervenci. Využití neuronavigace k cílení rTMS terapie v psychiatrii umožňuje zdokonalení metodického postupu léčby za využití zobrazovacích a funkčně zobrazovacích technik.

Je to neinvazivní navigační technologie, která přesně a reprodukovatelně zacílí rTMS cívkou tak, že zobrazí polohu rTMS cívky nad příslušnou anatomickou strukturu.

Pro psychiatrii je dnes výhradně používána tzv. bezrámová (frameless) neuronavigace, která nevyžaduje chirurgickou aplikaci stereotaktického rámu a využívá výhradně orientaci podle viditelných koordinát na povrchu hlavy.

Neuronavigační přístroj se skládá ze tří základních komponent: infračervená kamera, triangulárně uspořádané kuličky s reflexním povrchem (tracker) a počítačová řídicí jednotka se softwarem.

Princip metody spočívá v odrazu infračerveného světla z reflexních trackerů pomocí 3D kamerového systému. Software následně lokalizuje přesnou polohu středu trojúhelníků tvořených reflexními kuličkami v 3D prostoru a vztáhne je k výsledku vyšetření např. magnetickou rezonancí, které je v některém z elektronických formátů pro zobrazení mozku uloženo v počítači.

Reflexní kuličky jsou pak připevněny k hlavě vyšetřovaného přichycením na speciálních brýlích nebo čelence a informují o poloze hlavy v prostoru. Druhý systém reflexních kuliček je součástí přídatného nástroje, jehož prostorová pozice je simultánně monitorována v prostoru kamerou a počítačem. Tímto nástrojem může být ukazovátka (pointer) nebo vlastní rTMS cívka. K tomu, aby kamera zachytila přesnou polohu klíčových objektů (hlava, pointer, cívka) v prostoru, je zapotřebí, aby každý z objektů nesl jiný detekční systém, který je definován vzdálenostmi 3 reflexních kuliček.

Obraz z magnetické rezonance provedené před rTMS použijeme pro označení těch vnějších anatomických struktur, které pak zaměříme pointerem na hlavě pacienta a nastavíme je jako body, podle kterých se orientujeme. Pomocí ukazovátka jsou například označeny oba tragusy a nasion, tedy body viditelné jak na pacientovi, tak na obrazu magnetické rezonance.

Pozice ukazovátka je registrována a automaticky je propočítána jeho poloha vzhledem k referenčnímu rámci pozice reflexního trianglu umístěného na hlavě pacienta. V tomto okamžiku je již na počítači automaticky v reálném čase zobrazována trajektorie ukazovátka na obraze MR, tedy nad mozkem pacienta.

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

1.3.3 Anatomická přesnost bezrámové stereotaktické neuronavigace při rTMS

Některé studie ukazují, že přesnost stereotaktického cílení rTMS cívkou je v milimetrech, jako signifikantní parametr byla zvolena například přesnost reprodukce stanovení orientačních bodů na hlavě pacienta (Schonfeldt – Lecuona et al., 2005)

Studie prokázala, že maximální variabilita zobrazení lokalizace orientačních bodů mezi počátkem a koncem jedné stimulace byla 1,6 mm, mezi jednotlivými stimulacemi až 2,8 mm. Tato studie dokazuje, že neuronavigovaná rTMS je velmi stabilní a dobře reprodukovatelná metoda, pomocí které je možná topograficky cílená stimulace.

Neuronavigační systém, který je zaměřený podle vysokofrekvenčních strukturálně T1 vážených obrazů MR byl porovnán s procedurou standardního cílení cívkou (Herwig et al., 2001a)

U 7 subjektů z 22 byla Brodmanova area 9 cílena na stejné místo jako při klasickém použití funkčně anatomické lokalizace, ale u 15 stimulovaných se při funkčně anatomickém zaměření nalézalo centrum cívkou více dorsálně, tedy nad premotorickým kortexem. Hannula a kol. (2005) prokázal prostorovou přesnost neuronavigace a její možnost selektivní stimulace z obrazu magnetické rezonance. Ve studii je zdůrazněna přesnost stereotaktického neuronavigačního systému, která je řádově na úrovni milimetrů (Hannula et al., 2005)

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

1.3.4 Využití funkčních zobrazovacích metod při bezrámové stereotaktické neuronavigaci

Jedinečnou vlastností systému stereotaktické neuronavigace je možnost současné koregistrace výsledků dvou (i více) modalit zobrazení mozku. Koregistrace umožňuje překryv výsledku vyšetření MR s výsledkem například pozitronové emisní tomografie (PET), jednofotonové emisní tomografie (SPECT) , s kontrasty z aktivace pomocí fMR nebo výsledků mapování mozku pomocí metod kvantifikovaného EEG (qEEG). V reálném čase pak můžeme sledovat pozici stimulační cívkou nad anatomickým obrazem mozku i nad obrazem distribuce funkčních parametrů, například metabolismem mozku.

Výsledky vyšetření funkčně zobrazovacími metodami u psychiatrických nemocných většinou nepřinášejí při nativním nebo vizuálním hodnocení obraz robustní patologie. Proto je výhodné použít při koregistraci až výsledek předzpracovaný pomocí statistických metod, které identifikují odlišnosti v metabolismu nebo perfúzi u nemocného srovnáním s populací kontrol. V psychiatrickém centru Praha se používá k tomuto účelu standardně metodika individualizovaného Statistického parametrického mapování, SPM (Kopeček et al., 2005)

1.3.5 Neuronavigační technika v klinických studiích rTMS a její výsledky

V psychiatrii mělo stereotaktické cílení rTMS cívkou doposud jen minimální použití a k dispozici máme pouze dvě kontrolované studie s řadou metodických nedostatků. V obou těchto studiích bylo ke stereotaktickému cílení cívkou použito neuronavigačního systémuBrainsight Frameless.

Neuronavigace byla použita s cílením podle fMR v terapii pacientů se sluchovými halucinacemi pro terapii nízkofrekvenční rTMS (Schonfeldt- Lecuona et al., 2004). U 12 farmakorezistentních pacientů byla stimulována oblast levého horního spánkového laloku (MR), nebo Broccova area (identifikovaná pomocí fMR) Jako neaktivní (sham) stimulace byla použita parietookcipitální oblast. Statistická analýza dat získaných z funkční magnetické rezonance byla zpracována pomocí SPM analýzy. Parametry stimulace byly následující : 5 denní stimulace po 16 minutách frekvencí 1HZ a 90% individuálního MT. Intenzita halucinací byla porovnávána před začátkem série stimulací a po jejich skončení. Výsledky neprokázaly předpokládanou hypotézu úbytku symptomatiky po stereotaktické stimulaci levé Broccovy oblasti, či horního spánkového laloku. Přestože 14 z 12 stimulovaných v oblasti horního spánkového laloku pocíťovali subjektivní zlepšení příznaků, nedosáhlo toto zlepšení statistické významnosti.

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

Obě výše uvedené studie užívající neuronavigaci rTMS cívkou prokázaly pouze ve dvou psychiatrických indikacích, klinický efekt výrazněji neprokázaly. V případě studie první (Schonfeldt-Leucona et al., 2004) může být důvodem malý počet

pacientů, pouze 5 denní doba stimulace a v první řadě metodické inkonsistenc (Brocovo centruma horní spánkový lalok). Zároveň nebylo využito možnosti navigovat podle individuálních parametrů neurobiologie halucinací (např. FMR v okamžiku slyšení „hlasů“). Druhá studie (Herwig et al., 2003) netestovala přímo, zda má metoda neuronavigace lepší výsledky než klasická (funkčně anatomická) rTMS. Z 25 pacientů (z nich zhruba polovina vyšetřovaných byla ve skupině kontrolní) 3 vyšetřování studii nedokončili a dalším třem byla v průběhu rTMS současně navyšována antidepresivní medikace.

1.3.6 rTMS a schizofrenie

TMS a rTMS se v poslední době používá stále více jako nástroje ke studiu patofyziologie schizofrenie i jako její nová léčebná metoda, která umožňuje fokální neuromodulaci schizofrenních pacientů, zvláště povrchové kortikální oblasti podle individualizovaných parametrů metabolismu u nemocných (Horáček et al., 2007)

Existují experimenty s aplikací rTMS na oblasti mozkové kůry, které mohou být zodpovědné za pozitivní i negativní příznaky schizofrenie.

rTMS představuje novou možnost léčby sluchových halucinací. Sluchové halucinace jsou většinou léčeny pomocí antipsychotik, mezi méně obvyklé způsoby patří elektrokonvulzivní léčba či psychoterapie, u každého čtvrtého pacienta však nedojde k úplnému vymizení halucinací, ale pouze ke zmírnění jejich intenzity (Shergill et al., 1998)

Z výsledků funkčních zobrazovacích metod mozku vyplývá, že neuronálním korelátům sluchových halucinací je zejména oblast levého temporoparietálního kortexu (Lennox et al., 2000)

účinnosti rTMS v této indikaci je založen na dvou teoretických podkladech.

Zprv byla prokázána zvýšená neuronální aktivita levého temporoparietálního kortexu v okamžiku prožitku sluchových halucinací (Silberswieg et al., 1996) Za druhé nízkofrekvenční (1Hz) rTMS je metoda schopná snížit neuronální aktivitu mozku nejen v místě stimulace, ale i v jiných, funkčně propojených oblastech mozku (Siebner et al., 1999)

Účinnost rTMS v léčbě sluchových halucinací však nebyla potvrzena ve všech studiích (McIntosh et al., 2004; Schonfeldt- Leucona et al., 2004)

rTMS představuje také novou možnost ovlivnění negativních příznaků schizofrenie, které jsou považovány za nejvíce perzistující a zneschopňující komponentu této choroby a jejich možnost ovlivnění antipsychotiky zůstává sporná. Teoretické zdůvodnění účinnosti rTMS u negativních příznaků schizofrenie lze spatřovat ve skutečnosti, že vysokofrekvenční rTMS má aktivační vliv na neurony mozkové kůry a negativní korelace mezi aktivitou frontálního kortexu a závažností negativních příznaků byla opakovaně prokázána. Dalším neméně významným faktorem je ovlivnění uvolňování dopaminu mezolimbického a mezostriatálního mozkového systému vysokofrekvenční stimulací

frontálního kortexu, avšak výsledky studií mapujících efekt rTMS na negativní symptomy jsou stále rozporuplné (Stanford et al., 2008)

Lepší pochopení mechanismu účinku a vlastností rTMS by mohlo vést k účinnější metodice aplikace rTMS, k více opodstatněným indikacím a rozšíření terapeutických možností.

Jako prediktor úspěšnosti léčby by mohla najít uplatnění stimulace oblastí kortexu, která bezprostředně vyvolává subjektivně nebo objektivně hodnotitelnou reakci, což znamená například stimulace motorické nebo vizuální kůry.

1.3.7 Stimulace vizuální okcipitální kůry

V případě stimulace vizuální okcipitální kůry lze indukovat elementární zrakové halucinace, **fosfény** (Meyer et al., 1991) nebo naopak **skotom**, neboli výpadek vizuálního pole (Kammer et al., 2005).

Fosfény lze indukovat buď jedním pulzem (SP, single-pulse), nebo stimulací pomocí dvou a více pulzů (PP, paired-pulse) s krátkým interstimulačním intervalem (ISI) od 2 do 100ms (Ray et al., 1998). Při pozici cívky laterálně (1-4cm od střední linie) jsou fosfény typicky vybavitelné v kontralaterální části zorného pole (Kammer et al., 2005a,b), což usnadňuje stimulovaným osobám jejich rozpoznání.

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

Vztah mezi prahem pro fosfény (indukované jedním pulzem nebopárovou aplikací) a motorickým prahem zůstává stále neobjasněn.

2. Praktická část

Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního kortexu pomocí transkraniální magnetické stimulace

1.1 Cíl práce

U psychotických poruch s halucinacemi lze předpokládat změněnou excitabilitu senzoričkého kortexu. Proto byla vyslovena hypotéza, že v případě pacientů s halucinacemi bude větší rozdíl mezi prahem intenzity magnetického pole pro vyvolání fosfěňů a prahem motorickým nežli u zdravých kontrol.

Vlastním cílem práce bylo zjištění závislosti mezi prahem pro fosfěny a motorickým prahem u zdravých dobrovolníků s topografickým zpřesněním pomocí neuronavigace podle magnetické rezonance a optimalizace metodiky pro hodnocení obou prahů s následným cílem hodnocení motorického a fosfěnového prahu v klinické populaci nemocných s halucinacemi.

1.2 Metodika

Studie byla provedena na skupině 19 zdravých dobrovolníků (průměrný věk = 25,21 ; s.d.= 2,61) Dobrovolníci netrpěli žádným chronickým onemocněním, psychickými poruchami, onemocněním mozku a neužívali žádná psychofarmaka.

Všichni dobrovolníci byli před vlastní aplikací rTMS vyšetřeni T1 **magnetickou rezonancí** v režimu MR-RAGE (Maticice : 256×256, tloušťka vrstvy: 1mm, počet vrstev: 180, voxel: 1×1×1mm, TE/TR/TI: 4ms/2266ms/893ms, sklápěcí úhel: 10°, doba měření: 9:42 min.) Výsledky vyšetření byly použity pro rekonstrukci 3D mozku a neuronavigaci.

Pomocí neuronavigačního systému Brainsight Frameless (který současně registroval polohu hlavy, výsledek magnetické rezonance mozku, pozici cívký nad skalpem a kortexem) byl stanoven motorický práh v hodnotě % výkonu stimulátoru (Magstim Super Rapid s nechlazenou cívkou tvaru 8 s průměrem 70mm indukující bifázické pulzy trvající 250μs).

Motorický práh (MP) byl registrován vizuálně hodnocením motorické odpovědi na m.abductor pollicis brevis lat.dx. Po stimulaci horní části levého precentrálního gyru.MT byl definován jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým odpovědím (Rossini et al., 1994)

Fosfěnový práh (FP) byl měřen za neuronavigace v několika krocích adaptací

již dříve popsané metodiky (Kammer et al., 2005a,b ; Oliveri et al., 2003). Cívka byla umístěna nad protuberantia occipitalis externa a následně posunuta 2cm nahoru a 2cm laterálně doprava, cívka byla situována horizontálně s rukojetí směřující doprava, vzhledem k fyzikálním principům magnetické indukce tato pozice vede k sekundárním proudům na horizontálních vláknech běžících paralelně s povrchem mozku.

TMS aplikovaná laterálně od střední čáry vede k indukci fosfénů v dolní kontralaterální části zorného pole (Kammer et al., 2001b), proto byly za fosfény považovány pouze vizuální fenomény, které byly pozorovány v levém dolním kvadrantu na bílé podložce(vjem byl hodnocen stimulovanou osobou jako „záblesk“ v levé části zorného pole).

Pomocí párových pulzů byla zahájena indukce fosfénů na počáteční intenzitě magnetického pole o 5% vyšší, nežli byl nalezený motorický práh, místa indukovaných fosfénů byla registrována neuronavigací. Když bylo nalezeno místo nejintenzivnějších fosfénů, byla maximálně po 2% intenzity stimulatoru snižována intenzita magnetického pole a hledána nejnižší intenzita , která minimálně ve 3 z 5 pokusů povede k vybarvení fosfénů se zachovalou lateralizací. Po nalezení fosfenového prahu párovými pulzy (PP-FP) následovalo analogické měření fosfenového prahu pro jednotlivé pulzy (SP-PP) taktéž pomocí neuronavigace a s cílením pouze na místo nejvyšší intenzity fosfénů nalezené v předešlém kroku. Při stanovení FP i MP by mezi jednotlivými pulzy i PP dodržen odstup minimálně 5s, aby nedošlo ke zkreslení výsledků změnou excitability kortexu následkem repetitivního režimu.

1.3 Analýza dat

Výsledky jednotlivých měření jsou prezentovány v mediánech. Mann- Whitney test byl použit pro srovnání jednotlivých prahů a korelace mezi MT, SP-FP a PP-FP byla hodnocena Pearsonovým koeficientem. Pro hodnocení významnosti byla stanovena hodnota alfa = 0,05 při jednostranném testování.

1.4 Výsledky

Stimulace TMS byla všemi stimulovanými osobami dobře tolerována a nevykazovala žádné vedlejší účinky. MP i FP prahy se podařilo u všech osob stanovit s výjimkou jedné dobrovolnice, u které se nepodařilo vyhodnotit motorický práh.

Indukované fosfény byly dobrovolníky popisovány jako poměrně uniformní šedavé amorfni skvrny v levém dolním kvadrantu zorného pole a jejich zřetelnost se snižovala s poklesem intenzity magnetického pole.

Hodnoty všech prahů jsou uvedené v tabulce č.1.

Práh pro fosfény pro PP byl nižší nežli pro SP a obě hodnoty FP pak byly nižší nežli práh motorický.

Tabulka č.1 : Hodnoty motorického prahu (MP) a prahu pro fosfény (FP) po párové stimulaci (PP) a stimulaci pomocí jednotlivých pulzů (SP) v % maximální intenzity stimulatoru
(hodnoty jsou uvedeny jako mediány a je uvedena směrodatná odchylka)

	MP%	PP-FP%	SP-FP%
Střední hodnota	53,89	43,47	48,17
Směrodatná odchylka	7,08	5,23	5,72

V souladu s hypotézou jsme dále sledovali, jaký je vztah mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény při použití jednoho nebo páru pulzů TMS. V případě motorického prahu byla zjištěna korelace s SP-FP ($r = 0,429$, $p < 0,05$), nikoliv však pro PP-FP ($r = 0,195$, $p = n.s.$)
Tímto nálezem jsme replikovali náš předchozí nález.
Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.2 a grafu č.1

Tabulka č.2 : Závislost mezi motorickým prahem(MP) a prahem pro fosfény při použití jednoho (SP-FP) nebo páru pulzů (PP-FP) a věkem
(Pearsonův korelační koeficient)

Parametr	Věk	PP-FP	SP-FP
Pearson r	-0,0526	0,195	0,429
95%confidence interval	-0,4951 to 0,4115	-0,2845 to 0,5964	-0,0309 to 0,7394
P value (one-tailed)	n.s.	n.s.	<0,05
R squared	0,0027	0,0380	0,1844

Graf č.1 : Závislost mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény pomocí jednoho nebo páru pulzů (SP-FP=FP single a PP-FP=FP double) a věkem
(Pearsonův korelační koeficient)

1.5 Diskuse

Cílem prezentované práce bylo především nalézt optimální stanovení fosfénového prahu a hodnocení jeho souvislosti s prahem motorickým. Testovaly se obě dosud užívané metodiky indukce fosfénů tzn. indukce jedním a párovými pulzy.

Významné zjištění bylo, že fosfény bylo možné indukovat u všech testovaných osob. V předchozích studiích se úspěšnost pohybovala od 0 do 100% (Kammer et al., 2005a). Úspěšnost námi navržené metodiky je nejspíš daná robustnější párovou stimulací, která umožňuje testovaným osobám naučit se fosfény detekovat. Hodnocení SP-FP následovalo po PP-FP a pro pokusné osoby pak bylo mnohem snažší fosfény identifikovat.

Je známo už z předchozích studií, že práh pro párovou stimulaci fosfénů byl nižší než v případě jednotlivých pulzů, vyplývá to z předpokladu neurofyziologické interference po sobě aplikovaných pulzů, stimulace párovými pulzy s krátkým ISI (nejčastěji 50ms) je pak v indukci fosfénů robustnější a k vybavení tohoto fenoménu stačí nižší intenzity magnetického pole (Gerwig et al., 2005; Ray et al., 1998). Nižší hodnoty pro PP-FP fosfény v případě párových pulzů jsou v souladu s literaturou a vyšší účinnost párových pulzů s krátkým ISI je vysvětlována facilitací excitačního vlivu TMS ve vizuální kůře (Ray et al., 1998). Opakované pulzy také ovlivňují větší oblast kortexu než pulzy jednotlivé a metodika PP vykazuje menší prostorovou specifitu (Amassian et al., 1993).

Naše data potvrzující vzájemnou korelaci mezi motorickým prahem a SP prahem pro fosfény jsou ojedinělá a nebyla dosud potvrzena v žádných studiích (Fumal et al., 2002; Stewart et al., 2001; Boroojerdi et al., 2002) tuto skutečnost lze vysvětlit metodikou kombinující nácvik pomocí PP-TMS, neuronavigovanou stimulací, laterální lokalizací cívky s horizontální pozicí, kdy aplikované pole stimuluje maximálně vlákna neuronů, která probíhají horizontálně paralelně s povrchem kortexu. Významným faktorem může být horizontální poloha cívky a horizontálně indukované elektrické proudy vedou k intenzivnějším fosfénům než proudy vertikální (Kammer et al., 2001b; Meyer et al., 1991)

1.6 Souhrn a závěr

U stereotaktické navigace je prokázána vysoká neuroanatomická přesnost cílení rTMS aplikace, čímž také eliminuje výskyt nežádoucích účinků, které mohou vzniknout nepřesným cílením a stimulací jiných oblastí mozkové kůry. Zvláště významné poznatky můžeme očekávat při použití koregistrace MR a funkčně zobrazovacích technik. Klinický efekt čeká na definitivní průkaz efektivity v experimentech za použití individualizovaného cílení podle funkčního zobrazení, srovnáním kontrolním souborem léčeným inaktivní rTMS a srovnáním s efektivitou nenavigované, ale aktivní rTMS

Výzkumné nebo klinické využití hodnocení excitability vizuálního kortexu je dosud relativně omezené. Snížení prahu pro fosfény bylo pozorováno u uživatelů MDMA a korelovalo s frekvencí užívání drogy (Oliveri et al., 2003), také bylo detekováno u pacientů s migrénou (Aurora et al., 1999; Aurora et al., 2003; Gerwig et al., 2005) a zároveň také v případě světelné resp. vizuální deprivace

(Boroojerdi et al., 2000)

Naše nálezy potvrzují vztah mezi MT a fosfénovým prahem hodnoceným pomocí jednotlivých pulzů nad okcipitálním kortexem vpravo za horizontálního umístění cívky.

Navržená metodika a lineární vztah mezi MT a SP-FP by měl být ověřen v replikační studii. Experimentální využití hodnocení vztahu mezi MT a FP spočívá především ve studiu onemocnění spojených se změnou excitability sensorického kortexu (halucinace, migréna, epilepsie atd.) SP fosfénový práh představuje potenciální standard pro interindividuální srovnání při TMS experimentech vizuální kůry v klinických populacích.

Testovaná metodika bude v Psychiatrickém centru Praha použita k ověření základní hypotézy srovnáním skupiny kontrol a nemocných s halucinacemi, u kterých by mohla nalézt klinické uplatnění např. v hodnocení odpovědi na léčbu u halucinací spojených se změnou excitability sensorického kortexu a tím přispět k lépe indikované terapii.

Summary

Transcranial Magnetic Stimulation is a new promising therapeutic method in the treatment of neuropsychiatric disorders. The main drawback to this technique so far had been the impossibility of precisely targeting of the rTMS coil at the given cortical area. The stereotactic neuronavigation is a unique technology enabling to target the coil with a high degree of anatomic accuracy based on the evaluation of the structural or functional neuroimaging of the brain. The aim of the study was to investigate the relationship between excitability of motor and visual cortex. Using neuronavigated single-pulse (SP) and paired-pulse (PP) transcranial magnetic stimulation (TMS) over right visual cortex, the phosphene thresholds were measured in 19 subjects. Motor threshold (MT) was identified by using standard methodology.

In all subjects the phosphenes were induced by both SP and PP TMS.

PP phosphene thresholds were lower than SP thresholds. We found the positive correlation between MT and SP phosphene threshold, but not for MT and PP.

Our findings confirm the relationship between MT a phosphene threshold measured by the use of single-pulse technique over right occipital cortex with horizontal position of the coil.

The purpose methodology should be used in experiments where cortical excitability of visual cortex is measured. SP phosphene threshold is proposed as a potential standard for interindividual comparison in visual TMS experiments in patients.

Seznam použité literatury

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

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

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

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

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

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

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

Herwig U et al : Transcranial magnetic stimulation in therapy studies : examination of the reliability of „standard“ coil positioning by neuronavigation *Biological Psychiatry* 2001a; 50:58-61

Horáček J, Škrdlantová L, Pašková B et al. : Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) – influence on the brain metabolism. In : *The Neuroscience from Basic Research to Therapy*, 2003, s.1161-1162

Horáček j, Pašková B, Škrdlantová L et al. : Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na metabolismus mozku (18FDG PET) u pacienta s obsedantně kompulzivní poruchou. *Kazuistické pozorování. Psychiatrie* 2003, vol.7, no.2, s.123-125

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

Kammer T, Puls K, strasburger H, Hill NJ, Wichmann FA : Transcranial magnetic stimulation in the visual systém.I. The psychophysics

of visual suppression. *Experimental Brain Research* 2005b; 160 : 118-128.

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

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

Markovič, O : Nové poznatky o repetitívnej transkraniálnej magnetickej stimulácii
Praha : *Psychiatrie* (online, citace z 15.6.2007)

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

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

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

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

Přílohy

Příloha č.1 : Koregistrace MR a 18 FDG PET při neuronavigované terapii nemocného s akustickými farmakorezistentními halucinacemi.

Pro navigaci byl použit systém Brainsight Frameless. V levé části jsou transverzální řezy MR (nahore) a řezy MR s částečnou (střední řez) a úplnou (dolní řez) koregistrací individualizované SPM mapy z PET vyšetření SPM mapa znázorňuje v barevné škále zvýšení metabolismu pacienta ve srovnání se skupinou 20 zdravých kontrol (SPM 99, one – sample T – test, $p < 0,05$, nekor.).

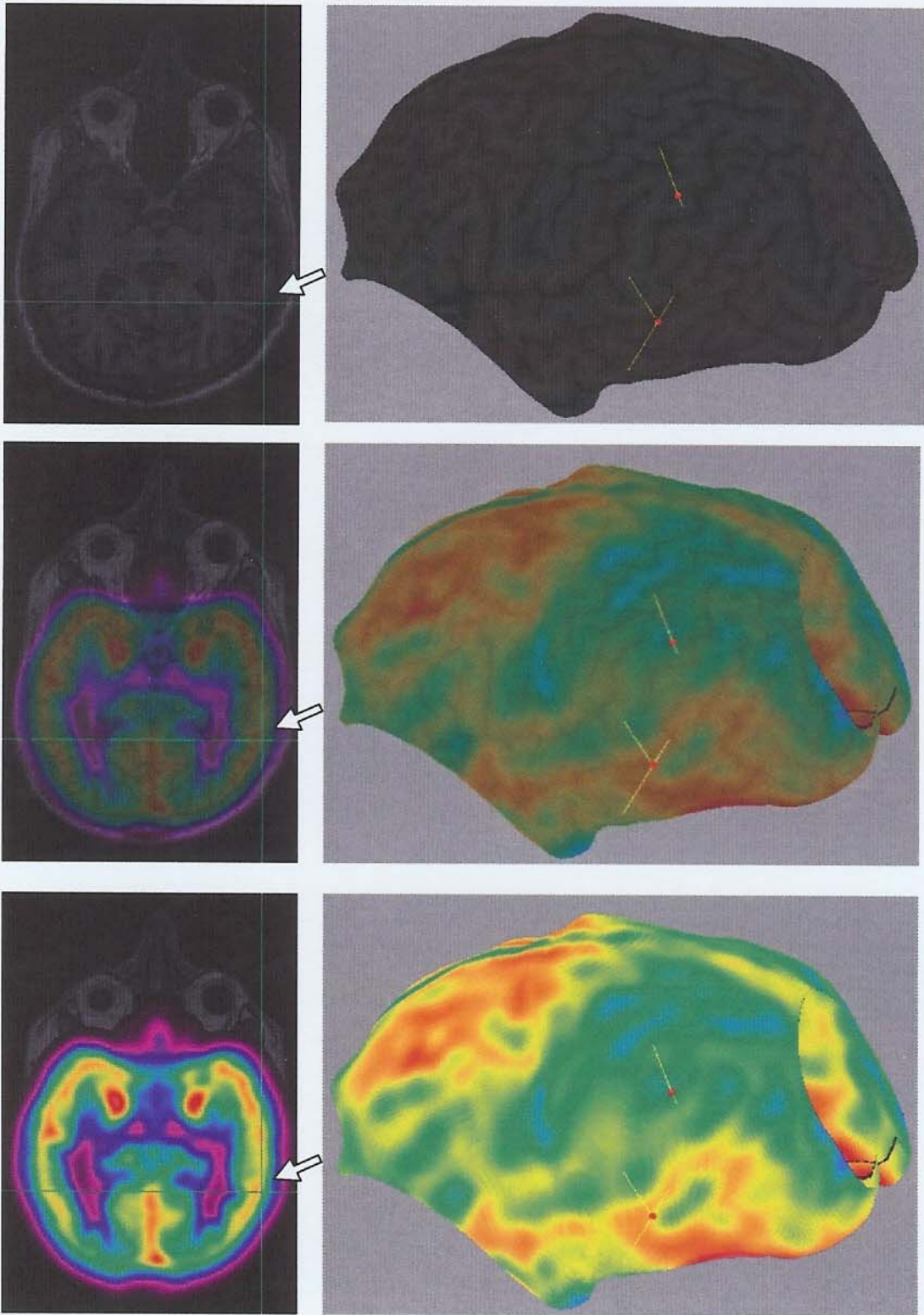
V pravé části jsou stejná data zobrazena po 3D rekonstrukci. Horní žlutý marker označuje místo stimulace podle pozice EEG koordinát v systému 10-20 (střed mezi P3 a T3). Dolní žlutý marker pak ukazuje místo stimulace při použití neuronavigace v zadní části levého horního temporálního gyru (HTG), tedy v oblasti s výrazným zvýšením metabolismu (viz též bílé šipky na řezech v levé části). V lokalizaci stimulace je patrný výrazný rozdíl mezi oběma technikami zaměření s tím, že neuronavigovaná stimulace je cílena přímo na místo nejvýraznější dysfunkce metabolismu v HTG.

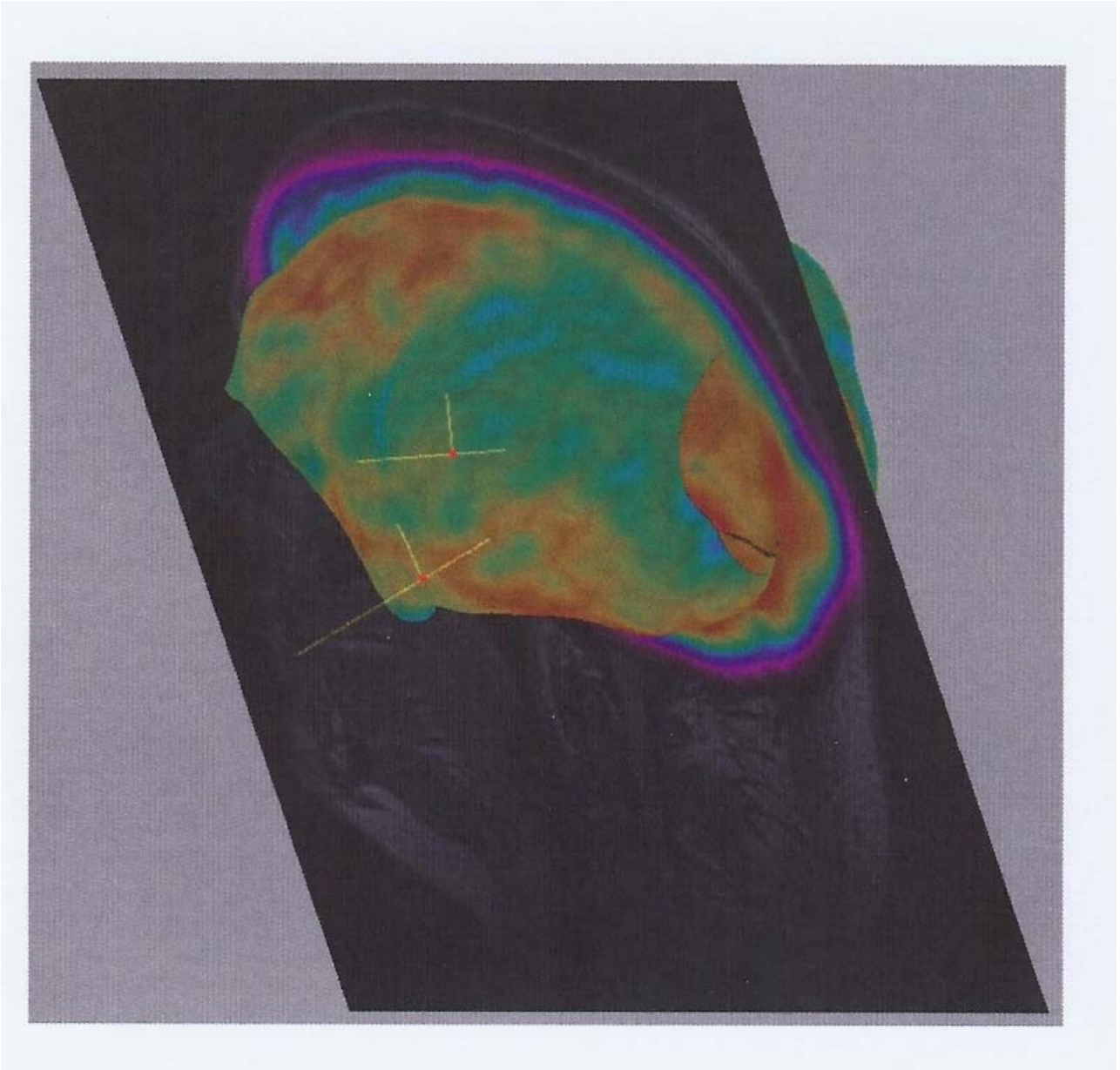
Příloha č.2 : 3D rekonstrukce částečné koregistrace MR a statistické parametrické mapy 18FDG PET.

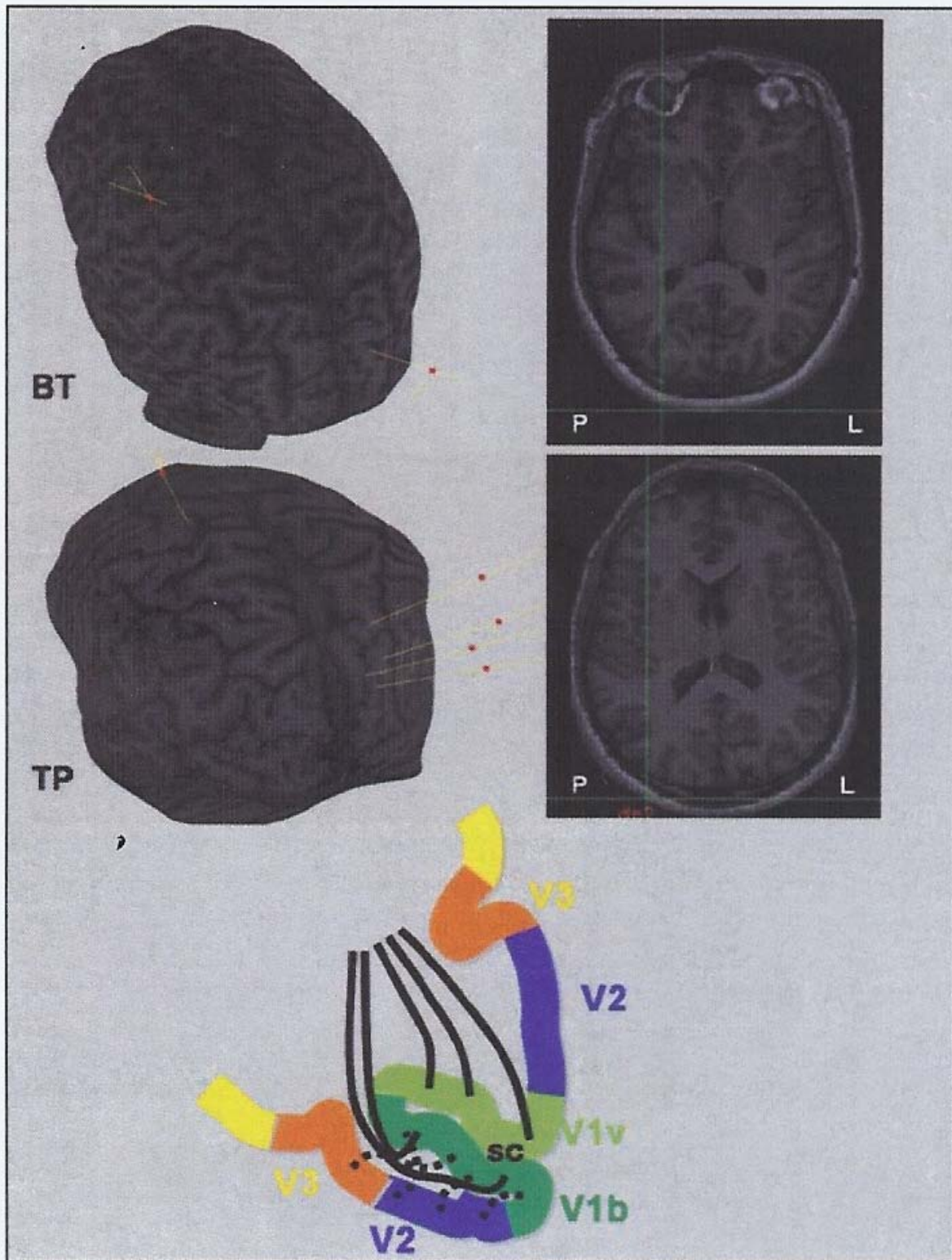
Jedná se o stejná data i metodiku jako v případě obrázku 1, ale navíc je ještě zobrazen sagitální řez MR.

Příloha č.3 : Na obrázku jsou ukázky dvou dobrovolníků zařazených do studie.

Vlevo je 3D rekonstrukce mozku, na které je registrována pozice cívky při indukci fosfénů (okcipitálně). U dobrovolníka TP je patrné, že místa, kde byly vybaveny fosfény pokrývají relativně velkou oblast zasahující poměrně významně i laterálně. Na levém precentrálním gyru je pak patrná pozice cívky při stanovení motorického prahu. Vlevo jsou transverzální řezy mozku a střed zeleného kříže určuje pozici cívky na skalpu při indukci fosfénů. Schéma v dolní části obrázku znázorňuje uspořádání vizuální kůry na transverzálním řezu pravým okcipitálním kortexem. Srovnáním pozice cívky registrované na řezech a 3D rekonstrukcích mozku se schématem je patrné, že stimulované oblasti by odpovídaly V2-V3 extrastriálního kortexu, paralelně s kortexem probíhajícími vlákny radiatio optica (černá nepřerušovaná čára) a zpětně se propagujícími drahami z V2/V3 extrastriálními drahami do V1 (přerušovaná černá čára).







Legenda: P – pravá, L – levá, sc-sulcus calcarinus, V1v – ventrální část a V1d – dorzální část striatální kůry V1, V2, V3 – extrastriální vizuální kortex (schéma volně překresleno podle Kammer et al., 2005, řezy mozku a 3D rekonstrukce jsou pak provedeny v prostředí neuronavigačního systému BrainSight).